



IQWiG-Berichte – Nr. 810

**Empagliflozin/Linagliptin  
(Diabetes mellitus Typ 2) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A19-49  
Version: 1.0  
Stand: 29.08.2019

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Empagliflozin/Linagliptin (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

29.05.2019

**Interne Auftragsnummer:**

A19-49

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:**

- Anne Hüning
- Thomas Kaiser
- Florina Michaela Kerekes
- Ulrike Lampert
- Matthias Maiworm
- Min Ripoll
- Ulrike Seay
- Corinna ten Thoren

**Schlagwörter:** Empagliflozin, Linagliptin, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

**Keywords:** Empagliflozin, Linagliptin, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>5</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>6</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>6</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>6</b>
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>7</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>8</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	8
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A) .....	8
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A) .....	10
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung .....	10
2.7.3.2 Studienpool .....	12
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A) .....	12
2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A) .....	12
2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A) .....	12
2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	12
2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	13
2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	13
2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	13

2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A) .....	14
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	14
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	14
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ....	14
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	14
<b>3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie .....</b>	<b>15</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>15</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	15
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	15
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	22
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>22</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	23
3.2.2	Verbrauch .....	23
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	23
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	23
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	24
3.2.6	Versorgungsanteile .....	24
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>24</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>25</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>25</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>25</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>26</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>27</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>29</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>34</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Empagliflozin/Linagliptin.....	3
Tabelle 3: Empagliflozin/Linagliptin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	4
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Empagliflozin/Linagliptin.....	5
Tabelle 5: Empagliflozin/Linagliptin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	7
Tabelle 6: Operationalisierung der Zielpopulation und Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten je Kombinationstherapie basierend auf der Disease-Analyzer-Datenbank (hochgerechnet für Deutschland) .....	17
Tabelle 7: Gegenüberstellung der Patientenzahlen der Disease-Analyzer-Datenbank und der LRx-Datenbank .....	18
Tabelle 8: Anteile der Patientinnen und Patienten mit bestimmten eGFR-Werten (Alter < 75 Jahre) .....	19
Tabelle 9: Anteil an Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung in der GKV-Zielpopulation (Alter < 75 Jahre; ohne Berücksichtigung der Nierenfunktion) .....	20
Tabelle 10: Empagliflozin/Linagliptin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	25
Tabelle 11: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	26
Tabelle 12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient .....	27

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DPP-4	Dipeptidylpeptidase 4
eGFR	Estimated glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OAD	orales Antidiabetikum
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium Glucose Cotransporter 2

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Fixdosiskombination aus Empagliflozin und Linagliptin (Empagliflozin/Linagliptin) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.05.2019 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger verzichtet.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).



### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Fixdosiskombination aus Empagliflozin und Linagliptin (Empagliflozin/Linagliptin) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.05.2019 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Fixdosiskombination aus Empagliflozin und Linagliptin (Empagliflozin/Linagliptin) zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Metformin und / oder Sulfonylharnstoff und 1 der Monosubstanzen von Empagliflozin/Linagliptin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

Darüber hinaus ist Empagliflozin/Linagliptin für erwachsene Patientinnen und Patienten zugelassen, die bereits mit der freien Kombination von Empagliflozin und Linagliptin behandelt werden. Diese Indikation ist für die Nutzenbewertung jedoch nicht relevant, da Linagliptin derzeit in Deutschland nicht verfügbar ist.

Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Empagliflozin/Linagliptin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und / oder Sulfonylharnstoff und Empagliflozin oder Linagliptin) zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Humaninsulin + Metformin oder</li><li>▪ Humaninsulin + Empagliflozin<sup>c</sup> oder</li><li>▪ Humaninsulin + Liraglutid<sup>c</sup> oder</li><li>▪ Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind</li></ul>
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Linagliptin ist derzeit in Deutschland nicht verfügbar. Aus diesem Grund ist für den deutschen Versorgungskontext eine Vorbehandlung mit Linagliptin und Metformin und / oder Sulfonylharnstoff als Therapiesituation nicht relevant. c: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle der zugehörigen Endpunktstudien EMPA-REG OUTCOME [3] und LEADER [4]) G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU schließt sich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an. Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der in Tabelle 2 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### Ergebnisse

Der pU hat in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin/Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin/Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Empagliflozin/Linagliptin.

Tabelle 3: Empagliflozin/Linagliptin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und / oder Sulfonylharnstoff und Empagliflozin oder Linagliptin) zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Humaninsulin + Metformin oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Empagliflozin<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Liraglutid<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b: Linagliptin ist derzeit in Deutschland nicht verfügbar. Aus diesem Grund ist für den deutschen Versorgungskontext eine Vorbehandlung mit Linagliptin und Metformin und / oder Sulfonylharnstoff als Therapiesituation nicht relevant.                      c: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle der zugehörigen Endpunktstudien EMPA-REG OUTCOME [3] und LEADER [4])                      G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Fixdosiskombination aus Empagliflozin und Linagliptin (Empagliflozin/Linagliptin) zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Metformin und / oder Sulfonylharnstoff und 1 der Monosubstanzen von Empagliflozin/Linagliptin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

Darüber hinaus ist Empagliflozin/Linagliptin für erwachsene Patientinnen und Patienten zugelassen, die bereits mit der freien Kombination von Empagliflozin und Linagliptin behandelt werden. Diese Indikation ist für die Nutzenbewertung jedoch nicht relevant, da Linagliptin derzeit in Deutschland nicht verfügbar ist.

Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Empagliflozin/Linagliptin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und / oder Sulfonylharnstoff und Empagliflozin oder Linagliptin) zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Humaninsulin + Metformin oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Empagliflozin<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Liraglutid<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind</li> </ul>
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b: Linagliptin ist derzeit in Deutschland nicht verfügbar. Aus diesem Grund ist für den deutschen Versorgungskontext eine Vorbehandlung mit Linagliptin und Metformin und / oder Sulfonylharnstoff als Therapiesituation nicht relevant.                      c: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle der zugehörigen Endpunktstudien EMPA-REG OUTCOME [3] und LEADER [4])                      G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU schließt sich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an. Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der in Tabelle 4 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Empagliflozin/Linagliptin (Stand zum 15.03.2019)
- bibliografische Recherche zu Empagliflozin/Linagliptin (letzte Suche am 15.03.2019)
- Suche in Studienregistern zu Empagliflozin/Linagliptin (letzte Suche am 15.03.2019)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 20.03.2019)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.03.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Empagliflozin/Linagliptin (letzte Suche am 11.06.2019)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCTs, die einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Durch seine Informationsbeschaffung nach Studien für einen indirekten Vergleich identifiziert der pU die Studien 1275.9 [5] und 1275.10 [6]. In der Studie 1275.9 wurde Empagliflozin/Linagliptin + Metformin mit Linagliptin + Metformin verglichen und in der Studie 1275.10 Empagliflozin/Linagliptin + Metformin mit Empagliflozin + Metformin. Ausgehend von diesen Studien sucht der pU nach geeigneten RCTs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils über die beiden Brückenkomparatoren Linagliptin + Metformin und Empagliflozin + Metformin, identifiziert jedoch keine relevante Studie. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den indirekten Vergleich wurde verzichtet.

### 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin/Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin/Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin/Linagliptin hat der pU keine geeigneten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Empagliflozin/Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden

Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und / oder Sulfonylharnstoff und Empagliflozin oder Linagliptin) zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist, nicht belegt.

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin/Linagliptin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Empagliflozin/Linagliptin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und / oder Sulfonylharnstoff und Empagliflozin oder Linagliptin) zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Humaninsulin + Metformin oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Empagliflozin<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Liraglutid<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b: Linagliptin ist derzeit in Deutschland nicht verfügbar. Aus diesem Grund ist für den deutschen Versorgungskontext eine Vorbehandlung mit Linagliptin und Metformin und / oder Sulfonylharnstoff als Therapiesituation nicht relevant.                      c: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle der zugehörigen Endpunktstudien EMPA-REG OUTCOME [3] und LEADER [4])                      G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Empagliflozin/Linagliptin einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und / oder Sulfonylharnstoff und Empagliflozin oder Linagliptin) zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert sind, folgende Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin<sup>1</sup> oder
- Humaninsulin + Liraglutid<sup>1</sup> oder
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.

Dies entspricht der Festlegung des G-BA.

### **2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

#### **Fragestellung**

Die Fragestellung des pU ist die Darstellung des medizinischen Nutzens sowie der Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin/Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin und / oder Sulfonylharnstoff und eine der Monokomponenten der Fixdosiskombination Empagliflozin/Linagliptin nicht zur glykämischen Kontrolle ausreichen.

Nutzen und Zusatznutzen sollen laut pU hinsichtlich patientenrelevanter therapeutischer Effekte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen auf Basis von RCTs dargestellt werden.

Die Fragestellung des pU ist sachgerecht.

---

<sup>1</sup> Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle der zugehörigen Endpunktstudien EMPA-REG OUTCOME [3] und LEADER [4])

## **Einschlusskriterien**

### ***Patientenpopulation***

Der pU unterteilt die Patientenpopulation im Anwendungsgebiet nach der Art der Vortherapie für direkt vergleichende Studien folgendermaßen:

- Patientenpopulation A1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken
- Patientenpopulation A2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken
- Patientenpopulation A3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken

Die Aufteilung in verschiedene Patientenpopulationen ist nicht sachgerecht, da sich diese nicht zwingend aus dem Anwendungsgebiet oder der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt und für die Nutzenbewertung auch nicht notwendig ist. Zudem liegen für keine der vom pU gebildeten Patientenpopulationen Daten vor.

### ***Intervention***

Den Patientenpopulationen entsprechend unterscheidet der pU auch die Intervention für direkt vergleichende Studien wie folgt:

- Patientenpopulation A1: (Metformin +) Empagliflozin (10 mg/Tag oder 25 mg/Tag) + Linagliptin (5 mg/Tag)
- Patientenpopulation A2: (Sulfonylharnstoff +) Empagliflozin (10 mg/Tag oder 25 mg/Tag) + Linagliptin (5 mg/Tag)
- Patientenpopulation A3: (Metformin + Sulfonylharnstoff +) Empagliflozin (10 mg/Tag oder 25 mg/Tag) + Linagliptin (5 mg/Tag)

Da die Aufteilung in die 3 Patientenpopulationen nicht sachgerecht ist (siehe oben), ist auch eine Aufteilung der Intervention nicht notwendig.

### ***Vergleichstherapie***

Der pU benennt für alle von ihm benannten Teilpopulationen die vom G-BA formulierte zweckmäßige Vergleichstherapie.

### ***Endpunkte***

Der pU gibt jeweils an, dass in den einzuschließenden Studien mindestens 1 patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit



untersucht worden sein sollte. Da der pU für die vorliegende Bewertung keine Daten vorgelegt hat, wird die Patientenrelevanz der vom pU benannten Endpunkte nicht kommentiert.

### ***Studiendauer***

Der pU beschränkt sich auf Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen. Dies ist sachgerecht.

### ***Einschlusskriterien für Studien zum indirekten Vergleich***

Da der pU keine Studien für einen direkten Vergleich identifiziert, benennt er Einschlusskriterien für einen indirekten Vergleich. Dabei beschränkt er die Einschlusskriterien für die Patientenpopulation ausschließlich auf die von ihm definierte Patientenpopulation A1, da für die beiden weiteren Patientenpopulationen A2 und A3 bereits in der Recherche zum direkten Vergleich unabhängig von der Vergleichstherapie keine Studien identifiziert wurden. Eine Aufteilung der Patientenpopulationen ist nicht sachgerecht (siehe oben). Als Vergleichstherapie für den indirekten Vergleich wählt er aus den Optionen des G-BA Humaninsulin + Metformin.

## **2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)**

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

### **2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

## **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

### ***Studienliste des pU***

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

### ***Bibliografische Recherche***

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

### ***Suche in Studienregistern***

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

### ***Zusammenfassung***

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

### **Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Der pU hat für Empagliflozin/Linagliptin gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs für die Patientenpopulation A1 durchgeführt. Die Prüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Dort genannte Aspekte, die auch für den indirekten Vergleich auf Basis von RCTs relevant sind, werden im Folgenden nicht erneut kommentiert.

### ***Studienliste des pU***

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

### ***Bibliografische Recherchen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie***

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU separate bibliografische Recherchen zu Empagliflozin + Metformin und zu Linagliptin + Metformin (Brückenkomparatoren) durchgeführt.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

### ***Suchen in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie***

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU separate Suchen in Studienregistern zu Empagliflozin + Metformin und zu Linagliptin + Metformin (Brückenkomparatoren) durchgeführt.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

### ***Zusammenfassung***

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Empagliflozin/Linagliptin findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich.

Die Informationsbeschaffung des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da der pU selbst in seinem Dossier keinen indirekten Vergleich vorlegt.

### **2.7.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der pU identifiziert im Anwendungsgebiet von Empagliflozin/Linagliptin keine RCT, die einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht hätte.

Für indirekte Vergleiche identifiziert der pU seine RCTs 1275.9 und 1275.10 mit der zu bewertenden Wirkstoffkombination + Metformin im Vergleich zu Linagliptin + Metformin bzw. Empagliflozin + Metformin. Studien mit diesen Brückenkombinationen im Vergleich zu Humaninsulin + Metformin identifiziert er nicht. Aus diesem Grund verzichtet der pU auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs.

Eine Informationsbeschaffung nach nicht randomisierten vergleichenden Studien sowie nach weiteren Untersuchungen führt der pU nicht durch.

Zusammenfassend legt der pU keine Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin/Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

### **2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine randomisierten kontrollierten Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Empagliflozin/Linagliptin herangezogen.

### **2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Empagliflozin/Linagliptin herangezogen.

### **2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Empagliflozin/Linagliptin herangezogen.

### **2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Empagliflozin/Linagliptin herangezogen.

## **2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)**

### **2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU beschreibt, dass keine Studien für einen direkten Vergleich von Empagliflozin/Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Er gibt jedoch an, dass Ergebnisse der zulassungsrelevanten placebokontrollierten Phase-III-Studien 1275.9 und 1275.10 für Empagliflozin/Linagliptin sowie die jeweiligen kardiovaskulären Outcome-Studien der Einzelsubstanzen (1218.22 [CARMELINA] und 1218.74 [CAROLINA] für Linagliptin [7,8] und 1245.25 [EMPA-REG OUTCOME] für Empagliflozin [3]) unterstützende Evidenz zur Charakterisierung des Zusatznutzens von Empagliflozin/Linagliptin liefern. Für diese Studien beschreibt der pU jeweils das Studiendesign, die Studienpopulation sowie Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit.

Die vom pU dargelegten Studien zur unterstützenden Evidenz sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin/Linagliptin nicht relevant: In den Studien 1275.9 und 1275.10 wird Empagliflozin/Linagliptin nicht gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen. In den weiteren vorgelegten Studien CARMELINA, CAROLINA und EMPA-REG OUTCOME werden jeweils die Einzelsubstanzen Empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME) oder Linagliptin (CARMELINA, CAROLINA) und nicht die Fixdosiskombination untersucht. Die Angaben des pU werden daher nicht kommentiert.

### **2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU führt aus, dass aufgrund der Abwesenheit sowohl von direkt vergleichenden Studien für Empagliflozin/Linagliptin als auch von Studien, die einen indirekten Vergleich ermöglichen würden, zur Charakterisierung des Zusatznutzens die Ergebnisse der vorhandenen Zulassungsstudien von Empagliflozin/Linagliptin und der kardiovaskulären Outcome-Studien der Einzelsubstanzen Empagliflozin und Linagliptin sowie generelle Aspekte leitliniengerechter antidiabetischer Therapie herangezogen werden. Unter Berücksichtigung dieser leitet der pU für alle Patientinnen und Patienten der Fragestellung einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht geteilt. Das Vorgehen des pU zur Ableitung eines Zusatznutzens trotz Abwesenheit relevanter Daten anhand von allgemein

benannten Aspekten für die zu bewertende Fragestellung ist nicht sachgerecht. Abweichend von der Einschätzung des pU ergibt sich, dass der Zusatznutzen von Empagliflozin/Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist (siehe Abschnitt 2.5).

## **2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)**

### **2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Empagliflozin/Linagliptin eingesetzt.

### **2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Empagliflozin/Linagliptin herangezogen.

### **2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

### **2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist vom pU nachvollziehbar und plausibel dargestellt. Empagliflozin/Linagliptin [9] wird als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet

- bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und / oder einem Sulfonylharnstoff und 1 der in Empagliflozin/Linagliptin enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann sowie
- bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Linagliptin in Form von einzelnen Tabletten behandelt werden.

Da Linagliptin als Monopräparat in Deutschland nicht im Verkehr ist, werden Patientinnen und Patienten, die bereits mit einer losen Kombination aus Empagliflozin und Linagliptin behandelt werden, im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung nicht berücksichtigt.

Es werden weiterhin differenzierte Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppe mit oder ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (siehe Abschnitt 2.2) gemacht.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU erläutert den therapeutischen Bedarf zur Erreichung des Therapieziels Blutzuckersenkung unter Vermeidung der Nebenwirkung Hypoglykämie und verweist auf therapeutische Vorteile von Empagliflozin/Linagliptin. Durch die Fixkombination soll zudem die Compliance gefördert werden.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU legt eine IQVIA-Disease-Analyzer-Studie sowie eine IQVIA-LRx-Studie für die Einschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation zugrunde [10].

Die Datenbank Disease-Analyzer des Unternehmens IQVIA greift auf Patientenakten aus einem Panel von Praxen niedergelassener Ärztinnen und Ärzte in Deutschland zurück. Im Rahmen dieser Analyse wurden die Daten aus 993 Praxen mit 1247 Ärztinnen und Ärzten (Allgemeinmediziner, Praktiker, Internisten inkl. Diabetologen) mit kontinuierlicher (monatlicher) Datenlieferung im Zeitraum September 2017 bis August 2018 eingeschlossen. Für die Bestimmung des Umfangs der Zielpopulation wurden gesetzlich krankenversicherte

Patientinnen und Patienten mit einer gesicherten Diagnose E11 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) und/oder einer Verordnung eines oralen Antidiabetikums (OAD) oder Glucagon-like-Peptide-1(GLP-1)-Rezeptoragonisten in den letzten 12 Monaten berücksichtigt. Es wurden Daten zu Verordnungen verschiedener Antidiabetika im Auswertungszeitraum (September 2017 bis August 2018) analysiert. Zusätzlich wurden Verordnungsdaten aus dem Vorzeitraum von März 2017 bis August 2017 zur Berechnung der Therapieepisoden mitberücksichtigt, da die Reichweite der Verordnungen in den Auswertungszeitraum hineinreichen kann. Unter Verwendung eines Hochrechnungsfaktors von 35,3 (Verhältnis der 1247 Ärztinnen und Ärzte der Stichprobe zur Gesamtzahl von 54 084 Ärztinnen und Ärzten 2016 in Deutschland und Berücksichtigung von Ärztehopping 18,6 %) ermittelt der pU eine Gesamtzahl von 6 798 039 diagnostizierten gesetzlich versicherten Typ-2-Diabetikerinnen und -Diabetikern in Deutschland, wovon 5 394 899 medikamentös behandelt wurden. Dies entspricht einer 12-Monats-Prävalenz von 9,34 %, die der pU vergleicht mit einer 12-Monats-Prävalenz von 9,47 % aus der Publikation von Goffrier et al. 2017 [11]. Den „Ärztelhoppingfaktor“ ermittelt der pU auf Basis von Rezeptdaten aus Apothekenrechenzentren anhand des Anteils einer Patientin oder eines Patienten mit Verordnungen von verschiedenen Ärzten der gleichen Fachgruppe.

Der pU differenziert die Zielpopulation in folgende 3 Gruppen und operationalisiert diese über die in Klammern stehenden Kombinationstherapien, da weder Linagliptin noch Linagliptin/Metformin in Deutschland verfügbar sind (siehe Tabelle 6):

- Patientengruppe A1: Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (Operationalisierung des pU: Metformin + Empagliflozin + OAD oder + GLP-1-Rezeptoragonisten)
- Patientengruppe A2: Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (Operationalisierung des pU: Sulfonylharnstoff + Empagliflozin + OAD oder + GLP-1-Rezeptoragonisten)
- Patientengruppe A3: Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (Operationalisierung des pU: Metformin + Empagliflozin + Sulfonylharnstoff + OAD oder + GLP-1-Rezeptoragonisten)

Für die Zuordnung der Patientinnen und Patienten zu einer Therapie war laut pU die Therapie mit der längsten Verordnungsdauer maßgeblich. Bei OAD wurden fehlende Verordnungsdauern unter Berücksichtigung der medianen Verordnungsdauer auf Produktebene ergänzt. Laut pU wurde für Dipeptidylpeptidase-4(DPP-4)-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten und Insuline die Verordnungsreichweite (Abstand zur nächsten Folgeverordnung) auf Patientenebene ermittelt. Des Weiteren wurde die Verordnungsdauer der aktuellsten Verordnung pro

Patientin bzw. Patient über die maximale Verordnungsdauer pro Patientin bzw. Patient ergänzt. Für die Patientengruppe mit nur einer Verordnung (ohne Folgeverordnung im Analysezeitraum) wurde der Median der Verordnungsdauer auf Produktebene verwendet.

Tabelle 6: Operationalisierung der Zielpopulation und Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten je Kombinationstherapie basierend auf der Disease-Analyzer-Datenbank (hochgerechnet für Deutschland)

<b>Antidiabetikum</b>	<b>Gruppe A1<sup>a</sup> Metformin + Empagliflozin + 1 der folgenden Wirkstoffe</b>	<b>Gruppe A2<sup>a</sup> Sulfonylharnstoff + Empagliflozin + 1 der folgenden Wirkstoffe</b>	<b>Gruppe A3<sup>a</sup> Metformin + Empagliflozin + Sulfonylharnstoff + 1 der folgenden Wirkstoffe</b>
A10BB Sulfonylharnstoffe	2365	-	-
A10BD05 Metformin/Pioglitazon	0	-	0
A10BD07 Metformin/Sitagliptin	30 217	-	2753
A10BD10 Metformin/Saxagliptin	2295	-	212
A10BF Alpha-Glukosidasehemmer	35	71	35
A10BG Thiazolidindione	71	0	0
A10BJ GLP-1-Rezeptoragonisten	5154	212	282
A10BH DPP-4-Inhibitoren	8190	741	459
A10BX andere Antidiabetika, exkl. Insuline	35	0	0
<b>Summe<sup>b</sup></b>	<b>48 361</b>	<b>1024</b>	<b>3742</b>
a: Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; nicht um die Nierenfunktion und Alter korrigiert			
b: etwaige Abweichung bedingt durch Rundung			
-: Diese Kombination ist nicht zutreffend.			
DPP: Dipeptidylpeptidase; GLP-1: Glucagon-like Peptide 1			

Dementsprechend ergibt sich eine Anzahl von 53 127 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor Abzug der Patientinnen und Patienten mit einem Alter von  $\geq 75$  Jahren und vor Abzug der Patientinnen und Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung.

Zusätzlich stellt der pU Daten der LRx-Datenbank des Unternehmens IQVIA dar. Die LRx-Datenbank erfasst laut pU etwa 67 % aller eingelösten GKV-Rezepte [10], jedoch werden keine ärztlichen Diagnosen erfasst und somit ist im Gegensatz zur Disease-Analyzer-Datenbank die Verschreibung nicht mit einer Diagnose gekoppelt. Basierend auf LRx-Datenbank des



Unternehmens IQVIA ergeben sich 46 005 Patientinnen und Patienten in der Gruppe A1, 983 in der Gruppe A2 und 3174 in der Gruppe A3 (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Gegenüberstellung der Patientenzahlen der Disease-Analyzer-Datenbank und der LRx-Datenbank

Patientengruppe	Disease-Analyzer-Datenbank <sup>a</sup>			LRx-Datenbank <sup>a</sup>		
	Gruppe A1	Gruppe A2	Gruppe A3	Gruppe A1	Gruppe A2	Gruppe A3
Insgesamt (d. h. vor den Einschränkungen bezogen auf das Alter und die eGFR)	48 361	1024	3742	46 005	983	3174
Alter < 75 Jahre	41 372	671	2930	39 356	644	2485
	Summe <sup>b</sup> : 44 972			Summe: 42 485		
Alter < 75 Jahre und eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	40 993	671	2930	38 995	644	2485
	Summe: 44 594			Summe: 42 124		
a: Angaben aus Modul 3 bzw. Modul 5 des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers b: etwaige Abweichung bedingt durch Rundung eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate						

Bei der Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten mit einem Alter von < 75 Jahren ergeben sich basierend auf der Disease-Analyzer-Datenbank 44 972 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor Abzug der Patientinnen und Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung. Davon sind 41 372 in der Gruppe A1, 671 in der Gruppe A2 und 2930 in der Gruppe A3. Basierend auf der LRx-Datenbank ergeben sich insgesamt 42 485 Patientinnen und Patienten mit einem Alter von < 75 Jahren in der Zielpopulation, davon 39 356 in der Gruppe A1, 644 in der Gruppe A2 und 2485 in der Gruppe A3.

Des Weiteren berücksichtigt der pU Patientinnen und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen. Er zeigt auf, dass gemäß der Fachinformation die Anwendung von Empagliflozin/Linagliptin nur bei einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> empfohlen ist. Für die Patientengruppe, die bereits mit Empagliflozin/Linagliptin behandelt wird und die eine eGFR von anhaltend unter 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> aufweisen, sollte die Therapie abgebrochen werden [9]. Auf Basis der Angaben der Patientinnen und Patienten in der Disease-Analyzer-Datenbank mit einer eGFR-Messung ermittelt der pU die jeweiligen Anteile der Patientengruppe mit einem eGFR-Messwert von ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 45 bis 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder unter 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und stellt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dar (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Anteile der Patientinnen und Patienten mit bestimmten eGFR-Werten  
(Alter < 75 Jahre)

	<b>Gruppe A1<sup>a</sup></b>	<b>Gruppe A2<sup>a</sup></b>	<b>Gruppe A3<sup>a</sup></b>
Patientenzahl	41 372	671	2930
Patientinnen und Patienten mit eGFR-Messung	23 122	459	1694
eGFR $\geq$ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	92,7 %	92,3 %	85,4 %
eGFR $\geq$ 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	99,1 %	100,0 %	100,0 %
a: Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate			

Somit berechnet der pU eine Anzahl von 42 124 bis 44 594 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, davon basierend auf der Disease-Analyzer-Datenbank 40 993 in der Gruppe A1, 671 in der Gruppe A2 und 2930 in der Gruppe A3 sowie basierend auf der LRx-Datenbank 38 995 in der Gruppe A1, 644 in der Gruppe A2 und 2485 in der Gruppe A3.

Darüber hinaus macht der pU Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (siehe Tabelle 9). Angaben hierzu gewinnt der pU zum einen aus der IQVIA-Disease-Analyzer-Datenbank und zum anderen aus einer Publikation von Wilke et al. 2014 [12]. In dieser Studie wurden Abrechnungsdaten der AOK Plus ausgewertet und es ergaben sich 394 828 prävalente Typ-2-Diabetikerinnen und -Diabetiker in den Jahren 2010 und 2011, davon insgesamt 45,3 % mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung.

Tabelle 9: Anteil an Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung in der GKV-Zielpopulation (Alter < 75 Jahre; ohne Berücksichtigung der Nierenfunktion)

	Gruppe A1 <sup>a</sup>	Gruppe A2 <sup>a</sup>	Gruppe A3 <sup>a</sup>	Gesamt	Alle Typ-2-Diabetiker
Alter < 75 Jahre	41 372	671	2930	44 972	-
mit kardiovaskulärer Erkrankung (Quelle: IQVIA 2018) <sup>b</sup>	31,8 %	21,1 %	34,9 %	31,9 %	-
mit kardiovaskulärer Erkrankung (Quelle: Wilke et al. 2014) <sup>c</sup>	-	-	-	-	45,3 %

a: Angaben aus Modul 3 des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers

b: Eine Patientin oder ein Patient wurde in die Gruppe kardiovaskuläre Erkrankung eingeteilt, sofern sie oder er im Vorzeitraum von 5 Jahren vor ihrer oder seiner 1. Verschreibung im Analysezeitraum 09/2017–08/2018 1 der folgenden Diagnosen erhalten hatte [10]:

Diagnose	ICD-10-Code
Myokardinfarkt-Vorgeschichte	I21, I22, I23, I25.2
koronare Herzkrankheit	I24, I25
Herzinsuffizienz	I50
Angina Pectoris	I20
Schlaganfall-Vorgeschichte	I63, I64
pAVK	I73.9, E11.5
koronare Bypass-OP	wenn im Diagnosetext enthalten

c: Eine Patientin oder ein Patient wurde in die Gruppe kardiovaskuläre Erkrankung eingeteilt, sofern sie oder er im Vorjahr (2010) des Beobachtungsjahres (2011) 1 der folgenden Diagnosen erhalten hatte [12]:

Diagnose	ICD-10-Code
Myokardinfarkt-Vorgeschichte	I21, I22, I23
koronare Herzkrankheit	I25
Schlaganfall-Vorgeschichte	I63, I64
Atherosklerose	I70
pAVK	I73.9

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; OP: Operation; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

### Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU beschreibt die wesentlichen Schritte der durchgeführten Sekundärdatenanalyse. Das Vorgehen zur Selektion der Zielgruppe ist größtenteils nachvollziehbar. Es ist nachvollziehbar, dass der pU beide Datenbanken heranzieht, um die Ergebnissicherheit zu erhöhen. Bei dem vom pU gewählten Vorgehen zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation bleiben jedoch inhaltliche Unklarheiten in einzelnen Schritten. Die Unklarheiten betreffen unter anderem folgende Punkte:

- Die Methodik zur Zuordnung der Patientinnen und Patienten zu einer Therapiegruppe ist nicht vollständig nachvollziehbar. Beispielsweise ist es unklar, ob für DPP-4-Inhibitoren

die Verordnungsdauer über den Median auf Produktebene oder über den Abstand zur nächsten Folgeverordnung auf Patientenebene berechnet wird.

- Der pU verwendet für die Abgrenzung der Patientengruppe mit Nierenfunktionsstörungen eine eGFR von  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Da Empagliflozin/Linagliptin neu auf dem Markt ist, kann davon ausgegangen werden, dass Empagliflozin/Linagliptin nur verschrieben wird, wenn eine eGFR von  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vorliegt.
- Eine eGFR-Messung ist nur für ca. 56 % der Patientinnen und Patienten dokumentiert. Es fehlt eine Diskussion, ob und inwiefern sich die Nierenfunktion unterscheidet zwischen der Patientengruppe mit einer eGFR-Messung und der ohne. Weiterhin ist unklar, ob die eGFR-Werte bezogen auf das Betrachtungsjahr aktuell sind.
- Es ist unklar, wie oft eine Verordnungsdauer von OAD dokumentiert ist und wie oft eine Ersetzung notwendig ist.

Abschließend ist zu erwähnen, dass der pU davon ausgeht, dass alle Patientinnen und Patienten, die mit einer Zweifachkombinationstherapie aus Metformin oder Sulfonylharnstoff + Empagliflozin unzureichend behandelt werden, in eine Dreifachkombinationstherapie (außer Insulin) übergehen. Genauso nimmt er an, dass alle Patientinnen und Patienten, die mit einer Dreifachkombinationstherapie aus Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin unzureichend behandelt werden, in eine Vierfachkombinationstherapie (außer Insulin) übergehen. Es ist unklar, ob diese Operationalisierung dem aktuellen Versorgungsgeschehen gerecht wird. Eine treffendere Operationalisierung der Zielpopulation könnte sich ergeben, wenn das Kriterium der „unzureichenden Kontrolle“ der Patientinnen und Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Metformin + Empagliflozin, Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin über eine Therapieumstellung im Betrachtungsjahr oder über erfasste Blutwertzielerreichung operationalisiert werden würde.

In der Gesamtschau sind die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation daher mit Unsicherheit behaftet.

Die Angaben zur Aufteilung der Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne kardiovaskuläre Erkrankung sind ebenfalls mit Unsicherheit behaftet. Zum einen ist die Stichprobe in der Disease-Analyzer-Datenbank eher klein. Zum anderen basiert die Publikation Wilke et al. 2014 [12] auf einer einzigen Krankenkasse. Es stellt sich die Frage, ob die aus den beiden Quellen ermittelten Anteile auf die gesamte GKV-Population übertragbar sind. Zudem variieren die ermittelten Anteile zwischen den beiden Quellen. Auch wenn die Selektionskriterien in der Publikation Wilke et al. 2014 [12] enger gefasst sind als bei der Auswertung der Disease-Analyzer-Datenbank, ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung in der Publikation Wilke et al. 2014 [12] höher als in der Disease-Analyzer-Datenbank. Unterschiede können u. a. auf unterschiedliche Selektionskriterien (Auswahl der ICD-10-Codes und Analysezeitraum) und unterschiedliche Datenbanken mit unterschiedlicher Repräsentativität zurückgehen.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU vermutet, dass die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Zukunft steigt. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Gemäß der Fachinformation wird Empagliflozin/Linagliptin zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet, wenn Metformin und / oder Sulfonylharnstoff und 1 der Monosubstanzen von Empagliflozin/Linagliptin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen oder wenn die Patienten oder der Patient bereits mit der freien Kombination von Empagliflozin und Linagliptin behandelt wird [9].

Der pU operationalisiert die zu bewertende Therapie wie folgt:

- Empagliflozin/Linagliptin + Metformin oder
- Empagliflozin/Linagliptin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Empagliflozin/Linagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin<sup>2</sup> (nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung) oder
- Humaninsulin + Liraglutid<sup>2</sup> (nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung) oder
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.

---

<sup>2</sup> Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der zu bewertenden Therapie sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen den Fachinformationen [8,13-18]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Therapie aus.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch der zu bewertenden Therapie sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen den Fachinformationen [8,13-18].

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Der pU gibt die Kosten für Empagliflozin/Linagliptin korrekt gemäß dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2019 wieder.

Die Angaben zu den Kosten von Glimepirid und Glibenclamid sowie zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien entnimmt der pU der Lauer-Taxe mit dem Datenstand vom 01.03.2019. Die vom pU angegebenen Kosten für Empagliflozin, Liraglutid und Humaninsulin sind korrekt. Bei den Angaben der Kosten für Metformin, Glimepirid und Glibenclamid berücksichtigt der pU nicht den Herstellerrabatt. Bei Glibenclamid kann eine Tablette laut Fachinformation geteilt werden [16]. Es ergeben sich bei der Verwendung von geteilten Tabletten in der Dosierung 3,5 mg geringere Kosten als bei Verwendung von Tabletten in der Dosierung 1,75 mg.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Für die Anwendung des Wirkstoffs Humaninsulin setzt der pU zusätzlich notwendige GKV-Kosten für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln an. Die Kostenberechnung ist nachvollziehbar und plausibel.

Des Weiteren setzt der pU Kosten für ein Blutzuckermessgerät, eine Stechhilfe und einen Insulinpen gemäß der Lauer-Taxe mit dem Datenstand vom 01.03.2019 an. Die Kosten für das wirtschaftlichste Blutzuckermessgerät betragen laut pU 12,00 €, die Kosten für die wirtschaftlichste Stechhilfe 5,00 € und als Kosten für den wirtschaftlichsten Insulinpen ermittelt der pU 47,09 €. Die vom pU angesetzten Kosten für das Blutzuckermessgerät sowie die Stechhilfe sind nachvollziehbar. Bei dem ausgewählten Insulinpen ist mit Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2019 ein wirtschaftlicheres Produkt verfügbar. Der pU geht von einer durchschnittlichen Nutzung der Hilfsmittel (Blutzuckermessgerät, Stechhilfe und Insulinpen) über 4 Jahre aus.

Für die Anwendung von Liraglutid setzt er Kosten für speziell in der Fachinformation [17] vorgesehene Einmalnadeln an.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 12 in Abschnitt 4.4.

Die Jahrestherapiekosten der zu bewertenden Therapie beinhalten die Arzneimittelkosten. Diese sind in der Größenordnung plausibel, obwohl der Herstellerrabatt bei Metformin, Glimpirid und Glibenclamid nicht berücksichtigt wurde und eine Teilung der Tabletten bei Glibenclamid zu geringeren Medikationskosten führen würde.

Die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Diese sind, trotz der fehlenden Berücksichtigung des Herstellerrabatts bei Metformin, in der Größenordnung plausibel.

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass gemäß der Fachinformation von Empagliflozin/Linagliptin [8] eine Kontraindikation bei Überempfindlichkeit gegen die enthaltenen Wirkstoffe, einen anderen Natrium-Glucose-Cotransporter-2(SGLT-2)- oder DPP-4-Inhibitor, oder einen der in der Fachinformation unter Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile besteht.

Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen macht der pU nicht, da seiner Aussage nach keine ausreichenden Daten für eine valide Schätzung zur Verfügung stehen.

### 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

In der Gesamtschau sind die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.

Die Jahrestherapiekosten der zu bewertenden Therapie sind in der Größenordnung plausibel, obwohl der Herstellerrabatt bei Metformin, Glimpirid und Glibenclamid nicht berücksichtigt wurde und eine Teilung der Tabletten bei Glibenclamid zu geringeren Medikationskosten führen würde. Die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind trotz der fehlenden Berücksichtigung des Herstellerrabatts bei Metformin in der Größenordnung plausibel.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Empagliflozin/Linagliptin, eine Fixdosiskombination aus Empagliflozin und Linagliptin, wird angewendet bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes-mellitus

- zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Metformin und / oder Sulfonylharnstoff und 1 der Monosubstanzen von Empagliflozin/Linagliptin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

Darüber hinaus ist Empagliflozin/Linagliptin bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes-mellitus zugelassen, die bereits mit einer freien Kombination von Empagliflozin und Linagliptin behandelt werden. Dieses Anwendungsgebiet ist für die Nutzenbewertung jedoch nicht relevant, da Linagliptin derzeit in Deutschland nicht verfügbar ist.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 10 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 10: Empagliflozin/Linagliptin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und / oder Sulfonylharnstoff und Empagliflozin oder Linagliptin) zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Humaninsulin + Metformin oder</li> <li>Humaninsulin + Empagliflozin<sup>c</sup> oder</li> <li>Humaninsulin + Liraglutid<sup>c</sup> oder</li> <li>Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b: Linagliptin ist derzeit in Deutschland nicht verfügbar. Aus diesem Grund ist für den deutschen Versorgungskontext eine Vorbehandlung mit Linagliptin und Metformin und / oder Sulfonylharnstoff als Therapiesituation nicht relevant.                      c: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle der zugehörigen Endpunktstudien EMPA-REG OUTCOME [3] und LEADER [4])                      G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 11: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Empagliflozin/ Linagliptin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker unter Metformin und / oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in Empagliflozin/Linagliptin enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann sowie erwachsene Patientinnen und Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Linagliptin in Form von einzelnen Tabletten behandelt werden <sup>b</sup>	42 124–44 594	In der Gesamtschau sind die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.
<p>a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation  b: Linagliptin ist derzeit als Monopräparat in Deutschland nicht verfügbar. Aus diesem Grund ist für den deutschen Versorgungskontext eine Vorbehandlung mit Linagliptin und Metformin und /oder Sulfonylharnstoff als Therapiesituation nicht relevant.  GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>				
Empagliflozin/ Linagliptin	+ Metformin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker unter Metformin und / oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in Empagliflozin/Linagliptin enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann sowie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Linagliptin in Form von einzelnen Tabletten behandelt werden	1225,47–1270,51 <sup>b</sup>	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
	+ Sulfonylharnstoff		1192,82–1330,79 <sup>b</sup>	
	+ Metformin + Sulfonylharnstoff		1251,26–1434,27 <sup>b</sup>	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Humaninsulin	+ Metformin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker unter Metformin und / oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in Empagliflozin/Linagliptin enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann sowie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Linagliptin in Form von einzelnen Tabletten behandelt werden	662,11–1437,15 <sup>c</sup>	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel. Der pU berücksichtigt bei der Kostenberechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung des Wirkstoffs Humaninsulin Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Einmalnadeln, ein Blutzuckermessgerät, eine Stechhilfe und einen Insulinpen. Für die Anwendung von Liraglutid setzt er Kosten für speziell in der Fachinformation [17] vorgesehene Einmalnadeln an.
	+ Empagliflozin <sup>d</sup>		1262,60–1992,60 <sup>c</sup>	
	+ Liraglutid <sup>e</sup>		2018,36–3402,78 <sup>c</sup>	
	als Monotherapie <sup>f</sup>		603,67–1333,67 <sup>c</sup>	

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient (Fortsetzung)

- a: Angaben des pU  
b: Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten.  
c: Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.  
d: Gilt nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der EMPA-REG Outcome-Studie operationalisiert als mindestens 1 der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit  $\geq 50\%$  Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung.  
e: Gilt nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei in der LEADER-Studie operationalisiert als mindestens 1 der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, bestätigter Schlaganfall oder transitorische Attacke, klinisch relevante arterielle Verschlusskrankung bzw. Revaskularisation, koronare Herzkrankheit, bestätigte instabile Angina Pectoris, chronische Niereninsuffizienz ( $eGFR \leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oder chronische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II oder III)  
f: wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind  
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„In der Fach- und Gebrauchsinformation von FDC Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi®) werden keine spezifischen Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer genannt. Zudem ist keine Ausrüstung für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen erforderlich. Interaktionen mit Lebensmitteln sind nicht zu beachten. Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels wie im Folgenden auszugsweise zitiert:*

##### **Dosierung**

*Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 Filmtablette Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg Empagliflozin plus 5 mg Linagliptin) einmal täglich.*

*Bei Patienten, die diese Anfangsdosis vertragen und eine zusätzliche Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 1 Filmtablette Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg Empagliflozin plus 5 mg Linagliptin) einmal täglich erhöht werden.*

*Bei Anwendung von Glyxambi in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin kann unter Umständen eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken. Die Metformin-Dosis sollte beibehalten werden.*

##### **Besondere Patientengruppen**

###### **Nierenfunktionsstörung**

*Aufgrund des Wirkmechanismus führt eine Nierenfunktionsstörung zu einer reduzierten blutzuckersenkenden Wirksamkeit von Empagliflozin. Deshalb wird die regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen.*

- Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> oder einer Kreatinin-Clearance (CrCl)  $\geq 60$  ml/min nicht erforderlich.*
- Bei Patienten mit einer eGFR  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> oder einer CrCl  $< 60$  ml/min sollte keine Therapie mit Glyxambi begonnen werden.*
- Bei Patienten, die Glyxambi vertragen und deren eGFR dauerhaft unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder deren CrCl dauerhaft unter 60 ml/min fällt, sollte die Glyxambi-Dosis auf 10 mg*

*Empagliflozin plus 5 mg Linagliptin einmal täglich angepasst oder diese Dosis beibehalten werden.*

- *Die Behandlung sollte bei einer persistierenden eGFR unter 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer persistierenden CrCl unter 45 ml/min abgesetzt werden.*
- *Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder bei Dialysepatienten sollte Glyxambi nicht angewendet werden, da es bei diesen Patienten voraussichtlich nicht wirksam ist.*

#### *Leberfunktionsstörung*

*Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung nicht erforderlich. Die therapeutische Erfahrung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist begrenzt. Daher wird die Anwendung von Glyxambi bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.*

#### *Ältere Patienten*

*Bei älteren Patienten ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich, es sollten jedoch die Nierenfunktion und das Risiko eines Volumenmangels berücksichtigt werden. Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, wird der Beginn einer Therapie mit Glyxambi nicht empfohlen, da die therapeutischen Erfahrungen bei diesen Patienten begrenzt sind.*

#### *Kinder und Jugendliche*

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Glyxambi bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.*

#### **Gegenanzeigen**

*Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, einen anderen Inhibitor des Natrium-Glucose-Cotransporters-2 (SGLT-2), einen anderen Inhibitor der Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) oder einen der sonstigen Bestandteile.*

#### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### *Diabetische Ketoazidose (DKA)*

*Glyxambi sollte nicht zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose angewendet werden.*

*Vor Beginn einer Behandlung mit Empagliflozin sind Faktoren in der Anamnese des Patienten, die ihn für eine Ketoazidose prädisponieren könnten, abzuwägen.*

*Das Risiko einer DKA muss beim Auftreten von unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, übermäßigem Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schläfrigkeit in Betracht gezogen werden.*

*Unabhängig vom Blutzuckerspiegel sollten Patienten beim Auftreten dieser Symptome unverzüglich auf eine Ketoazidose hin untersucht werden. Bei Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine DKA besteht oder eine DKA diagnostiziert wurde, ist die Behandlung mit Empagliflozin sofort abzusetzen. Bei Patienten, die wegen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schweren Krankheit hospitalisiert werden, ist die Behandlung zu unterbrechen.*

*Die Wiederaufnahme der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor wird bei Patienten nicht empfohlen, die unter der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor zuvor eine DKA entwickelt hatten, es sei denn, es wurde ein anderer eindeutiger auslösender Faktor ermittelt und beseitigt.*

*Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie Hypoglykämien verursachen*

*Es liegen keine Daten zum hypoglykämischen Risiko von Glyxambi bei Anwendung mit Insulin und/oder Sulfonylharnstoff vor. Jedoch ist bei der Anwendung von Glyxambi in Kombination mit Antidiabetika Vorsicht geboten. Eine Reduktion der Sulfonylharnstoff- oder Insulindosis kann in Betracht gezogen werden.*

#### *Akute Pankreatitis*

*Die Anwendung von Inhibitoren der Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Bei mit Linagliptin behandelten Patienten wurden Fälle von akuter Pankreatitis beobachtet. In einer Studie zur kardiovaskulären und renalen Sicherheit (CARMELINA) mit einer medianen Beobachtungsdauer von 2,2 Jahren wurde von 0,3 % der Patienten unter Linagliptin und von 0,1 % der Patienten unter Placebo eine adjudizierte akute Pankreatitis gemeldet. Die Patienten sollten deshalb über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden.*

*Bei Verdacht auf eine Pankreatitis sollte Glyxambi abgesetzt werden; falls eine akute Pankreatitis bestätigt wird, sollte die Behandlung mit Glyxambi nicht erneut begonnen werden. Bei Patienten mit Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.*

#### *Anwendung bei Patienten mit Risiko für einen Volumenmangel*

*Aufgrund des Wirkmechanismus von SGLT-2-Inhibitoren kann die osmotische Diurese, die die therapeutische Glucosurie begleitet, zu einer mäßigen Blutdrucksenkung führen. Deshalb ist Vorsicht geboten bei Patienten, bei denen eine durch Empagliflozin induzierte Blutdrucksenkung ein Risiko darstellen könnte (z.B. Patienten mit Antihypertensiva (z. B. Diuretika, ACE-Hemmer), ältere Patienten (75 Jahre und älter). Bei Erkrankungen, die zu Flüssigkeitsverlust führen können (z. B. gastrointestinale Erkrankungen), wird bei mit*

*Empagliflozin behandelten Patienten eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus und der Elektrolyte empfohlen.*

#### *Harnwegsinfektionen*

*In klinischen Studien mit Glyxambi war die Inzidenz von Harnwegsinfektionen insgesamt zwischen den mit Glyxambi behandelten Patienten und den mit Empagliflozin oder Linagliptin behandelten Patienten vergleichbar. Die Häufigkeit war mit der Inzidenz von Harnwegsinfektionen in klinischen Studien mit Empagliflozin vergleichbar. Bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen sollte eine Unterbrechung der Behandlung mit Glyxambi in Erwägung gezogen werden.*

#### *Nekrotisierende Fasziiitis des Perineums (Fournier-Gangrän)*

*Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle von nekrotisierender Fasziiitis des Perineums (auch als Fournier-Gangrän bezeichnet) bei weiblichen und männlichen Patienten gemeldet, die SGLT-2-Hemmer einnahmen. Hierbei handelt es sich um ein seltenes, aber schwerwiegendes und potenziell lebensbedrohliches Ereignis, das einen dringenden chirurgischen Eingriff und eine Behandlung mit Antibiotika erfordert. Den Patienten sollte empfohlen werden, sich an einen Arzt zu wenden, wenn bei ihnen die Symptome Schmerzen, Berührungsempfindlichkeit, Erythem oder Schwellungen im Bereich der Genitalien oder des Perineum gleichzeitig mit Fieber oder Unwohlsein auftreten. Beachten Sie, dass im Vorfeld einer nekrotisierenden Fasziiitis Infektionen des Urogenitaltrakts oder Perinealabszesse auftreten können. Bei Verdacht auf Fournier-Gangrän ist Glyxambi abzusetzen und unverzüglich eine Behandlung (u. a. die Gabe von Antibiotika und chirurgisches Debridement) einzuleiten.*

#### *Amputationen der unteren Gliedmaßen*

*Eine erhöhte Anzahl von Amputationen der unteren Gliedmaßen sind in laufenden klinischen Langzeitstudien mit einem anderen SGLT-2-Inhibitor beobachtet worden. Ob es sich hierbei um einen Klasseneffekt handelt, ist nicht bekannt. Wie bei allen Diabetes-Patienten üblich, ist es wichtig, die Patienten hinsichtlich der regelmäßigen präventiven Fußpflege zu beraten.*

#### *Leberschädigung*

*In klinischen Studien mit Empagliflozin wurden Fälle einer Leberschädigung beobachtet. Ein Kausalzusammenhang zwischen Empagliflozin und einer Leberschädigung ist nicht erwiesen.*

#### *Ältere Patienten*

*Die therapeutischen Erfahrungen mit Glyxambi bei Patienten >75 Jahre sind begrenzt und bei Patienten, die 85 Jahre oder älter sind, liegen keine Erfahrungen vor. Der Beginn einer Therapie mit Glyxambi wird bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.*

#### *Bullöses Pemphigoid*

*Bei mit Linagliptin behandelten Patienten wurden Fälle von bullösem Pemphigoid beobachtet. In der Studie CARMELINA wurde von 0,2 % der Patienten unter Linagliptin und von keinem der Patienten unter Placebo ein bullöses Pemphigoid gemeldet. Bei Verdacht auf ein bullöses Pemphigoid sollte Glyxambi abgesetzt werden.*

#### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

*Mit Glyxambi wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt; solche Studien wurden jedoch mit den beiden Monosubstanzen durchgeführt. Auf Grundlage der Ergebnisse pharmakokinetischer Studien wird bei gleichzeitiger Verabreichung von Glyxambi mit häufig verordneten Arzneimitteln keine Dosisanpassung von Glyxambi empfohlen, außer bei den nachfolgend aufgeführten Arzneimitteln.*

#### *Insulin und Sulfonylharnstoffe*

*Insulin und Sulfonylharnstoffe können das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen. Bei Anwendung in Kombination mit Glyxambi kann daher eine niedrigere Dosis des Insulins oder der Sulfonylharnstoffe erforderlich sein, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken.*

#### *Diuretika*

*Empagliflozin kann den diuretischen Effekt von Thiazid- und Schleifendiuretika verstärken und das Risiko einer Dehydrierung und Hypotonie erhöhen.*

#### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

*Die Wirkungen von Glyxambi auf Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität sind nicht bekannt.“*



## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117-2128.
4. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311-322.
5. Softeland E, Meier JJ, Vangen B, Toorawa R, Maldonado-Lutomirsky M, Broedl UC. Empagliflozin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with linagliptin and metformin: a 24-week randomized, double-blind, parallel-group trial. *Diabetes Care* 2017; 40(2): 201-209.
6. Tinahones FJ, Gallwitz B, Nordaby M, Götz S, Maldonado-Lutomirsky M, Woerle HJ et al. Linagliptin as add-on to empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes: two 24-week randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group trials. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(2): 266-274.
7. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321(1): 69-79.
8. Boehringer Ingelheim. Boehringer Ingelheim and Lilly's CAROLINA cardiovascular outcome trial for Trajenta meets primary endpoint of non-inferiority compared to glimepiride [online]. 14.02.2019 [Zugriff: 22.03.2019]. URL: <https://www.boehringer-ingelheim.com/press-release/CAROLINA-top-line>.
9. Boehringer Ingelheim, Lilly. Glyxambi Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2019 [Zugriff: 15.07.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. IQVIA. IMS disease analyzer: Quantifizierung von Zielpopulationen für GLYXAMBI. 08.2018.

11. Goffrier B, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J. Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015: Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/03 [online]. 23.02.2017. URL: <http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=79>.
12. Wilke T, Groth A, Fuchs A, Seitz L, Kienhofer J, Lundershausen R et al. Real life treatment of diabetes mellitus type 2 patients: an analysis based on a large sample of 394,828 German patients. Diabetes Res Clin Pract 2014; 106(2): 275-285.
13. Boehringer Ingelheim, Lilly. Jardiance Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2019 [Zugriff: 15.05.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. AbZ Pharma. Metformin AbZ 500 mg / 850 mg / 1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2017 [Zugriff: 02.04.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Heumann. Glimpirid Heumann: Fachinformation [online]. 08.2017 [Zugriff: 02.04.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. AbZ Pharma. Glibenclamid AbZ 1,75 mg 3,5 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 15.05.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. Novo Nordisk. Victoza 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. 07.2017. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. Lilly. Huminsulin: Fachinformation [online]. 04.2019. URL: <https://www.fachinfo.de>.