

IQWiG-Berichte – Nr. 254

Empagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A14-26
Version: 1.0
Stand: 13.11.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Empagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.08.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-26

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Matthias Breidert, Kliniken im Naturpark Altmühltal, Kösching

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Daniel Fleer
- Dorothea Gechter
- Andreas Gerber-Grote
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser
- Michaela Florina Kerekes
- Petra Kohlepp
- Stefanie Reken
- Anke Schulz
- Anja Schwalm
- Guido Skipka
- Min Zhou

Schlagwörter: Empagliflozin, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

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

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellungen	9
2.3 Fragestellung A: Empagliflozin-Monotherapie	12
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung A)	12
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A)	12
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung A)	12
2.4 Fragestellung B1: Empagliflozin plus Metformin	13
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung B1)	13
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B1)	23
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung B1)	24
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung B1)	24
2.5 Fragestellung B2: Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Metformin und Insulin	25
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung B2)	25
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B2)	25
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung B2)	25
2.6 Fragestellung C: Empagliflozin plus mindestens zwei andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin	26
2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung C)	26
2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung C)	26
2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung C)	26
2.7 Fragestellung D: Empagliflozin plus Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)	27
2.7.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung D)	27
2.7.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung D)	27

2.7.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung D)	27
2.8	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	28
2.9	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	29
2.9.1	Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier	29
2.9.2	Kommentar zur Fragestellung A: Empagliflozin Monotherapie.....	31
2.9.3	Kommentar zur Fragestellung B1 und B2: Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin.....	32
2.9.3.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3B, Abschnitt 3.1)	32
2.9.3.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4B).....	32
2.9.3.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien	32
2.9.3.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	33
2.9.3.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	33
2.9.3.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
2.9.3.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	38
2.9.3.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	38
2.9.3.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen.....	38
2.9.3.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	39
2.9.3.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	40
2.9.4	Kommentar zur Fragestellung C: Empagliflozin plus zwei weitere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin	42
2.9.5	Kommentar zur Fragestellung D: Empagliflozin plus Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)	43
3	Kosten der Therapie	44
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	44
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	44
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	45
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	45
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	47
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	47
3.2.1	Behandlungsdauer	48

3.2.2	Verbrauch	48
3.2.3	Kosten.....	48
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	49
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	49
3.2.6	Versorgungsanteile	49
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	50
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	51
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	51
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	51
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	51
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	52
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	52
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	52
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	53
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	54
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	57
6	Literatur	60
	Anhang A – Ergebnisse der Studie 1245.28	63
	Anhang B – Charakteristika der Studien 1245.28, 1245.23/1245.31 und 1275.1.....	65
	Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	72

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Indikationen, Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Empagliflozin	5
Tabelle 3: Empagliflozin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Indikationen, Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Empagliflozin	10
Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin.....	15
Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin.....	16
Tabelle 7: Empagliflozin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	28
Tabelle 8: Fragestellungen des pU und der Dossierbewertung zu Empagliflozin	29
Tabelle 9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU.....	46
Tabelle 10: Empagliflozin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	52
Tabelle 11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	53
Tabelle 12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien pro Patient	55
Tabelle 13: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin 25 mg + Metformin vs. Glimepirid + Metformin (104 Wochen)	63
Tabelle 14: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin 25 mg + Metformin vs. Glimepirid + Metformin (104 Wochen).....	64
Tabelle 15: Charakterisierung der Studien, die für den indirekten Vergleich über Brückenkompator Empagliflozin 25 mg potenziell relevant sind – RCT, indirekter Vergleich I (Brückenkompator Empagliflozin 25 mg): Empagliflozin 10 mg + Metformin vs. Glimepirid + Metformin.....	66
Tabelle 16: Charakterisierung der Interventionen der potenziell relevanten Studien – RCT, indirekter Vergleich I: Empagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	68
Tabelle 17: Charakterisierung der Populationen der potenziell relevanten Studien (Demographie) – RCT, indirekter Vergleich I (Brückenkompator Empagliflozin 25 mg): Empagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	69
Tabelle 18: Charakterisierung der Populationen der potenziell relevanten Studien (Diabetesdauer) – RCT, indirekter Vergleich I (Brückenkompator Empagliflozin 25 mg): Empagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	70
Tabelle 19: Charakterisierung der Populationen der potenziell relevanten Studien (Krankheitsschwere) – RCT, indirekter Vergleich I (Brückenkompator Empagliflozin 25 mg): Empagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	71

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: HbA1c-Wert-Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert in der der Studie 1245.28 (ANCOVA, LOCF).....	18
Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf des Anteils von Patienten mit „bestätigten“ Hypoglykämien, Studie 1245.28.....	20
Abbildung 3: Patienten mit bestätigten Hypoglykämien nach Dosis für jedes Vierwochenintervall, Studie 1245.28.....	21
Abbildung 4: HbA1c-Wert-Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert in der der Studie 1245.23/1245.3, Patienten mit ausschließlich Metformin als Begleittherapie (ANCOVA, LOCF).....	22
Abbildung 5: Datenlage des pU für den indirekten Vergleich I in der Indikation Empagliflozin plus Metformin (Fragestellung B1).....	36
Abbildung 6: Datenlage des pU für den indirekten Vergleich II in der Indikation Empagliflozin plus Metformin (Fragestellung B1).....	37

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
eGFR	estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GLP	Glucagon-like Peptide
HbA1c	Glykohämoglobin
IE	Internationale Einheit
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 linked transporter 2 (Natrium-Glukose-Cotransporter 2)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

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 des Wirkstoffs Empagliflozin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.08.2014 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 die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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 ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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 dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 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

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.8	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.9	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, 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 G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Empagliflozin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.08.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 in den folgenden zugelassenen Indikationen:

- **Monotherapie:** Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.
- **Add-on-Kombinationstherapie:** In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

Die Bewertung wird – der Unterteilung des Anwendungsgebiets des G-BA folgend – für 5 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Indikationen, Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Empagliflozin

Indikation	Fragestellung	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird	A Monotherapie mit Empagliflozin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)
Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	B1 Empagliflozin plus Metformin B2 Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Metformin und Insulin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) <i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)</i>
Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	C Empagliflozin plus mindestens zwei andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin	Metformin plus Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)</i>
Kombination mit Insulin (mit oder ohne OAD)	D Empagliflozin plus Insulin (mit oder ohne OAD)	Metformin plus Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)</i>
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT) mit einer Minstdauer von 24 Wochen.

Ergebnisse

Fragestellung A: Monotherapie mit Empagliflozin

Für die Fragestellung A liegen keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Empagliflozin in der Monotherapie nicht belegt.

Fragestellung B1: Empagliflozin plus Metformin

Zur Fragestellung B1 legt der pU eine direkt vergleichende Studie zur Untersuchung von Empagliflozin in der Fixdosis 25 mg (in Kombination mit Metformin) vor. Außerdem stellt er 3 Studien für 2 indirekte Vergleiche dar zur Untersuchung von Empagliflozin in der Fixdosis 10 mg (in Kombination mit Metformin).

Direkter Vergleich

Der pU legt die Studie 1245.28 vor, die Empagliflozin 25 mg plus Metformin mit Glimepirid 1 bis 4 mg vergleicht. Die Titration von Glimepirid war an einem einheitlichen Blutzuckerwert orientiert, eine Flexibilität des Arztes zur Titration nach variablen Grenzwerten entsprechend einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung ist in der Anlage der Studie 1245.28 nicht erkennbar. Hingegen war die Gabe von Empagliflozin mit 25 mg über den gesamten Studienverlauf fix. In der Folge wiesen die Patienten in der Glimepirid-Gruppe im ersten Teil der Studie im Mittel einen deutlich niedrigeren HbA1c-Wert auf und waren daher einem durch die differierenden Therapieregime-bedingten erhöhten Hypoglykämierisiko ausgesetzt. Im Glimepiridarm traten entsprechend überdurchschnittlich viele Ereignisse während und kurz nach der Titrationsphase der Studie auf. Dennoch bleibt ein deutlicher Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien zugunsten von Empagliflozin im weiteren Verlauf der Studie erkennbar. Insgesamt bleibt der substanzspezifische Effekt auf Hypoglykämien allerdings unklar.

Darüber hinaus entspricht die initiale Gabe von 25 mg/Tag in der Studie 1245.28 einer 2,5-fachen Initialdosis gegenüber der Zulassung. Die Studie 1245.28 kann keine ausreichend sichere Einschätzung der blutzuckersenkenden Potenz von Empagliflozin 10 mg im Vergleich zu Glimepirid geben.

Insgesamt lassen sich aufgrund der unterschiedlichen Therapieregime und der verwendeten Startdosierung die Ergebnisse der Studie 1245.28 nicht ausreichend sicher interpretieren. Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass selbst bei Berücksichtigung der Studie 1245.28 kein Zusatznutzen von Empagliflozin abgeleitet werden könnte. So stehen einem Vorteil bei nicht schwerwiegenden Hypoglykämien Nachteile bei anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten (u. a. Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Genitalinfektionen), sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE insgesamt) gegenüber.

Indirekter Vergleich I

Der pU legt für einen indirekten Vergleich zur Untersuchung der Fragestellung Empagliflozin 10 mg plus Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg plus Metformin die Studie 1275.1 und die Studie 1245.28 vor (Brückenkompator Empagliflozin 25 mg plus Metformin). Die Analyse ist für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, da die ebenfalls für diesen Vergleich relevante Studie 1245.23/1245.31 vom pU nicht berücksichtigt wurde und somit für den Vergleich von Empagliflozin 10 mg mit dem Brückenkompator ein unvollständiger Studienpool zugrunde liegt. Zudem wird auf Seite der Vergleichstherapie die Studie 1245.28 herangezogen, die für

den Vergleich von Glimepirid mit dem Brückenkompator Empagliflozin 25 mg unterschiedliche Therapieregime untersucht hat. Daher ist nicht sicher, ob die in der Studie beobachteten Effekte allein auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe zurückzuführen sind.

Indirekter Vergleich II

Der pU legt einen zweiten indirekten Vergleich zur Untersuchung der Fragestellung Empagliflozin 10 mg plus Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg plus Metformin vor und verwendet dazu die beiden Studien 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg plus Metformin vs. Linagliptin 5 mg plus Metformin) und 1218.20 (Vergleich Glimepirid 1 bis 4 mg plus Metformin vs. Linagliptin 5 mg plus Metformin). Als Brückenkompator dient dabei Linagliptin 5 mg plus Metformin. Dieser indirekte Vergleich ist für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, da die Studie 1218.20 aufgrund der bereits in der Dossierbewertung zu Linagliptin diskutierten Thematik nicht für die Bewertung geeignet ist und die Studien auch aufgrund unterschiedlicher Therapieregime nicht ausreichend ähnlich sind.

Zusammenfassung

Zusammenfassend liegen für die Fragestellung B1 keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Empagliflozin plus Metformin nicht belegt.

Fragestellung B2: Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Metformin und Insulin

Für die Fragestellung B2 liegen keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Metformin und Insulin nicht belegt.

Fragestellung C: Empagliflozin plus mindestens zwei andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin

Für die Fragestellung C liegen keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Empagliflozin plus mindestens 2 andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin nicht belegt.

Fragestellung D: Empagliflozin plus Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)

Für die Fragestellung D liegen keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Empagliflozin plus Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Empagliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie Tabelle 3 dargestellt bewertet.

Tabelle 3: Empagliflozin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Monotherapie mit Empagliflozin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)	Zusatznutzen nicht belegt
B1	Empagliflozin plus Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)	Zusatznutzen nicht belegt
B2	Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Metformin und Insulin	<i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)</i>	Zusatznutzen nicht belegt
C	Empagliflozin plus mindestens zwei andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin	Metformin plus Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)</i>	Zusatznutzen nicht belegt
D	Empagliflozin plus Insulin (mit oder ohne OAD)	Metformin plus Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)</i>	Zusatznutzen nicht belegt
OAD: orales Antidiabetikum			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellungen

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 in den folgenden zugelassenen Indikationen:

- **Monotherapie:** Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.
- **Add-on-Kombinationstherapie:** In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

Die Bewertung wird – der Unterteilung des Anwendungsgebiets des G-BA folgend – für 5 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Indikationen, Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Empagliflozin

Indikation	Fragestellung	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird	A Monotherapie mit Empagliflozin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)
Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	B1 Empagliflozin plus Metformin B2 Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Metformin und Insulin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) <i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)</i>
Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	C Empagliflozin plus mindestens zwei andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin	Metformin plus Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)</i>
Kombination mit Insulin (mit oder ohne OAD)	D Empagliflozin plus Insulin (mit oder ohne OAD)	Metformin plus Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)</i>
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die Fragestellungen entsprechen weitgehend denen des pU, mit folgenden Ausnahmen:

- Da sich die vom pU in Modul B präsentierte Evidenz auf die Kombination von Empagliflozin mit Metformin beschränkt, wird diese Kombination als Fragestellung B1 bearbeitet. Die restlichen zugelassenen Kombinationen in der Zweifachkombination mit Empagliflozin werden unter Fragestellung B2 abgebildet.
- Für die Fragestellungen B2 und C werden abweichend vom pU auch Kombinationen mit nicht oralen Antidiabetika berücksichtigt. Dies bleibt ohne Konsequenz, da der pU angibt, dass er keine Studien zu nicht oralen Antidiabetika identifiziert hat.

- Für die Fragestellungen C und D schließt der pU sowohl Studien mit Humaninsulin als auch Studien mit Insulinanaloga ein. Da er dennoch keine relevanten Studien identifiziert, bleibt dies ohne Konsequenz für die vorliegende Bewertung.
- Bei den Fragestellungen A und B1/B2 wählt der pU keinen spezifischen Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie aus, was jedoch keine Relevanz für die Nutzenbewertung hat. Zum einen identifiziert der pU zu den Fragestellungen A und B2 ohnehin keine Studie, die den Einschlusskriterien entspricht. Zum andern schließt er zur Fragestellung B1 nur eine Studie ein, die einen der beiden vom G-BA vorgegebenen Wirkstoffe untersucht (Glimepirid).

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen.

2.3 Fragestellung A: Empagliflozin-Monotherapie

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung A)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Empagliflozin (bis zum 08.07.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Empagliflozin (letzte Suche am 08.07.2014)
- Suche in Studienregistern zu Empagliflozin (letzte Suche am 08.07.2014)

Der pU identifiziert keine relevante Studie für einen Vergleich von Empagliflozin in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A)

Für die Fragestellung A legt der pU keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Empagliflozin in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht belegt.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung A)

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin in der Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid]). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Empagliflozin in der Monotherapie auch ohne relevante Studie einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

2.4 Fragestellung B1: Empagliflozin plus Metformin

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung B1)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Empagliflozin (bis zum 08.07.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Empagliflozin (letzte Suche am 08.07.2014)
- Suche in Studienregistern zu Empagliflozin (letzte Suche am 08.07.2014)
- bibliografische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 08.07.2014)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 19.05.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Empagliflozin (letzte Suche am 01.09.2014)

Durch diese Überprüfung wurden keine weiteren als die vom pU im Dossier genannten Studien identifiziert. Allerdings erwies sich der Studienpool für den vom pU durchgeführten indirekten Vergleich I als unvollständig, da der pU 1 zusätzlich relevante Studie zwar in seiner Studienliste aufführt, diese jedoch aus seinem Studienpool ausschließt (siehe nachfolgende Erläuterungen).

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU 1 direkt vergleichende Studie (1245.28), sowie 3 Studien für 2 indirekte Vergleiche (1245.28, 1275.1, 1218.20).

Weder ist die direkt vergleichende Studie, noch sind die vorgelegten indirekten Vergleiche geeignet, den Zusatznutzen von Empagliflozin plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu bewerten.

Im Folgenden werden die Gründe für die Nichtberücksichtigung der direkt vergleichenden Studie 1245.28 sowie der beiden vorgelegten indirekten Vergleiche erläutert.

Begründung der Nichtberücksichtigung der Studie 1245.28

Die Studie 1245.28 ist in Tabelle 5 und Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
1245.28	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, einem BMI ≤ 45 kg/m ² und unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Monotherapie	jeweils in Kombination mit Metformin: ▪ Empagliflozin 25 mg (N = 769) ▪ Glimepirid 1–4 mg (N = 780)	▪ Run-in-Phase: 2 Wochen ▪ Studienbehandlung: 104 Wochen ▪ Extensionsphase: 104 Wochen (nicht abgeschlossen) ▪ Nachbeobachtung: 4 Wochen	181 Studienzentren in 23 Ländern: Argentinien, Finnland, Hongkong, Indien, Italien, Kanada, Kolumbien, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Österreich, Philippinen, Portugal, Schweden, Schweiz, Spanien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Tschechien, USA, Vereinigtes Königreich 08/2010–09/2013 (104 Wochen) 08/2010–08/2015 (geplantes Ende Extension 208 Wochen)	Primärer Endpunkt: Veränderung des HbA1c nach 52 und 104 Wochen Behandlung Sekundäre Endpunkte: Morbidität, Nebenwirkungen, Hypoglykämien
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.						
BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: Glykohämoglobin; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

Studie	Intervention	Vergleich
1245.28	Empagliflozin 25 mg/Tag in Kombination mit Metformin + Placebo für Glimepirid 1–4 mg oral 1-mal täglich vor oder während der Mahlzeit <u>Titration, Dosiserhöhung:</u> Scheintitration zur Wahrung der Verblindung, keine Dosiserhöhung	Glimepirid 1–4 mg/Tag in Kombination mit Metformin + Placebo für Empagliflozin 25 mg oral 1-mal täglich vor oder während der Mahlzeit <u>Titration, Dosiserhöhung:</u> ▪ Anfangsdosis: 1 mg/Tag (Dosisstufe 1) ▪ Dosiserhöhungen waren im Studienverlauf in Vierwochenabständen möglich: ▫ Dosisstufe 2: 2 mg/Tag ▫ Dosisstufe 3: 3 mg/Tag ▫ Dosisstufe 3: 4 mg/Tag <u>Entscheidungsbasis Dosiserhöhung:</u> ▪ Nüchternplasmaglukosewerte: > 110 mg/dl (> 6 mmol/l) ^a ▪ Dosiserhöhungen konnten bei erhöhtem Hypoglykämierisiko ausgesetzt werden. <u>Dosisreduktion und Abbruch der Medikation:</u> ▪ Dosis konnte zur Vorbeugung wiederkehrender Hypoglykämien reduziert werden. ▪ Bei unkontrollierbaren Hyper- und Hypoglykämien sollte Studienmedikation abgebrochen werden.
Vorbehandlung: ▪ 12 Wochen vor Randomisierung waren keine Antidiabetika mit Ausnahme von Metformin erlaubt. ▪ mindestens 12 Wochen vor der Randomisierung mit Metformin ≥ 1500 mg/Tag (oder max. tolerierbarer Dosierung oder max. Dosierung je nach Zulassung) in stabiler Dosierung Begleitbehandlung: ▪ Die Metformindosis sollte während der gesamten Studie unverändert aufrechterhalten werden. ▪ Eine hyperglykämische Notfallmedikation war innerhalb definierter Glukosegrenzwerte erlaubt.		
a: unter Berücksichtigung der Messung im Prüfbüro und der Selbstmessung der Patienten max.: maximal; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Studiendesign der Studie 1245.28

Bei der Studie 1245.28 handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von ≥ 1500 mg/Tag (oder maximal tolerierbarer Dosierung oder maximale Dosierung je nach Zulassung) über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (Glykohämoglobin[HbA1c]-Wert zur ersten Visite vor Beginn der Run-in-Phase $\geq 7,0$ % und $\leq 10,0$ %).

Die Studie umfasste eine Run-in-Phase von 2 Wochen und eine doppelblinde randomisierte Behandlungsphase von 104 Wochen sowie eine (noch nicht abgeschlossene) 104-wöchige Extensionsphase. Während der gesamten Studiendauer (inklusive der Run-in-Phase) sollten alle Patienten ihre jeweilige Metformindosis aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung unverändert fortführen (weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt). Nach der Gabe der letzten Dosis der randomisierten Studienmedikation war eine Nachbeobachtung der Patienten für 4 Wochen vorgesehen.

Es wurden 1549 Patienten im Verhältnis 1:1 in die 2 Behandlungsarme zu Empagliflozin und Glimepirid randomisiert.

Einschätzung der Relevanz der Studie

Vergleich unterschiedlicher Therapieregime

Die Patienten der Studie 1245.28 erhielten nach Randomisierung entweder 25 mg/Tag Empagliflozin (fixe Dosierung) oder Glimepirid (vorgesehene Titration abhängig vom Nüchternplasmaglukosewert). Für die Titration im Glimepiridarm waren nach einer Anfangsdosis von 1 mg/Tag die Dosisschritte 2, 3 und 4 mg/Tag vorgesehen. Die Verblindung wurde trotz der unterschiedlichen Dosierung durch ein Double-dummy-Design sichergestellt. Die Dosisstufe sollte in Vierwochenabständen erhöht werden. Die Entscheidung zur Dosiserhöhung wurde laut Studienprotokoll an der Klinikmessung bei der Visite ausgerichtet, wenn der Nüchternplasmaglukosewert über einem Zielwert von 110 mg/dl lag, wobei sich in einem anderen Abschnitt die Angabe findet, dass die Selbstmessung der Patienten ebenfalls berücksichtigt wurde. Genauere Angaben finden sich jedoch nicht. Dosiserhöhungen konnten bei erhöhtem Hypoglykämierisiko ausgesetzt werden. Bei wiederkehrenden Hypoglykämien konnte die Dosis auch wieder reduziert werden (siehe Tabelle 6). Ca. 40 % der Patienten erhielten die höchste Dosis von 4 mg Glimepirid.

Es ist ersichtlich, dass nur im Glimepiridarm, nicht jedoch im Empagliflozinarm eine Titration mit einem blutzuckersenkenden Wirkstoff mit Ausrichtung auf das Erreichen eines Blutzuckerzielwerts (Nüchternplasmaglukosewert ≤ 110 mg/dl) durchgeführt wurde. Die Studie 1245.28 stellt daher einen Vergleich von 2 Therapieregimen (Therapiestrategie plus Wirkstoff) und nicht allein zweier Wirkstoffe dar. Es ist somit nicht sicher, ob die in der Studie beobachteten Effekte allein auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe zurückzuführen sind.

Die Anpassung der Glimepirid-Dosierung war starr an der Vorgabe eines normnahen Blutzuckerzielwerts (Nüchternplasmaglukosewert ≤ 110 mg/dL) ausgerichtet und eine ausreichende Flexibilität des Arztes – auch bei angestrebter Normoglykämie – zur individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung in der Anlage der Studie 1245.28 nicht erkennbar. So befanden sich zum einen in der Studie Patienten, bei denen der in der Studie vorgegebene normnahe Nüchternplasmaglukosewert kein optimales Therapieziel darstellt (z. B. waren 21 % der Patienten der Studie 1245.28 65 Jahre und älter). Zum anderen hatten fast 60 % der

Studienteilnehmer bereits einen HbA1c-Ausgangswert im von < 8% (Angaben zum Anteil der Patienten mit HbA1c-Ausgangswert < 7,5 % oder < 7 % fehlen).

Abbildung 1 zeigt die Veränderung des HbA1c-Werts in der Zielpopulation aus der Studie 1245.28 nach 104 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert und verdeutlicht den Effekt der unterschiedlichen Therapieregime in den Studienarmen.

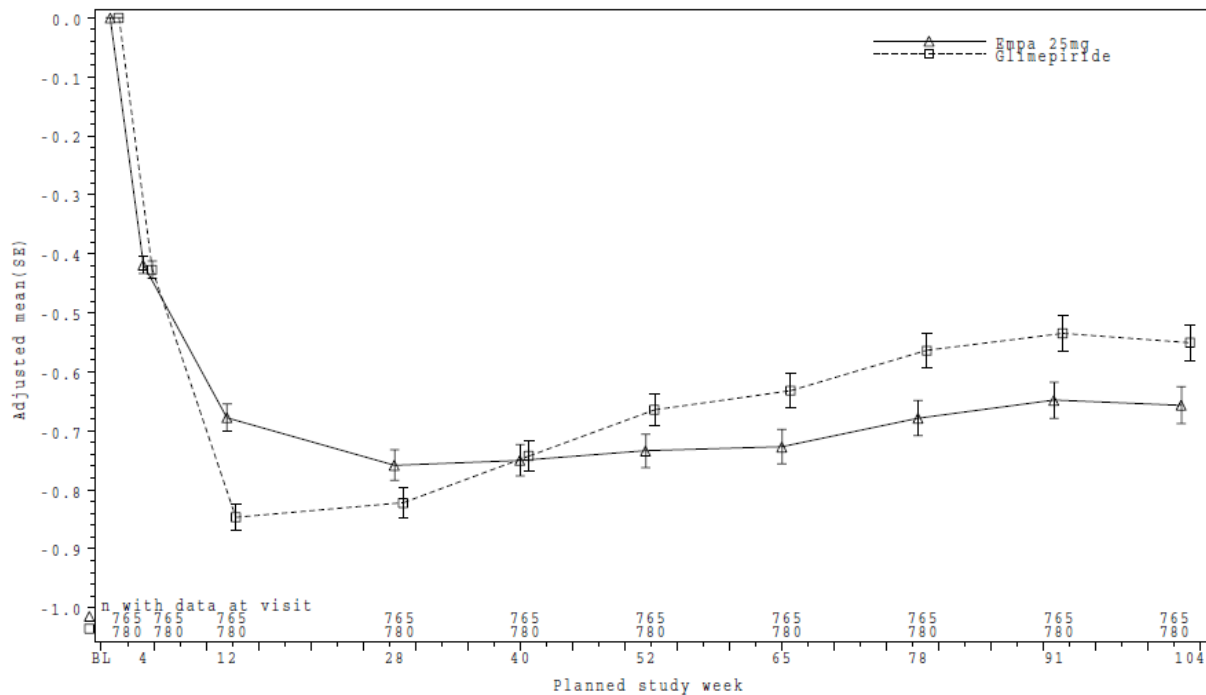


Abbildung 1: HbA1c-Wert-Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert in der der Studie 1245.28 (ANCOVA, LOCF)

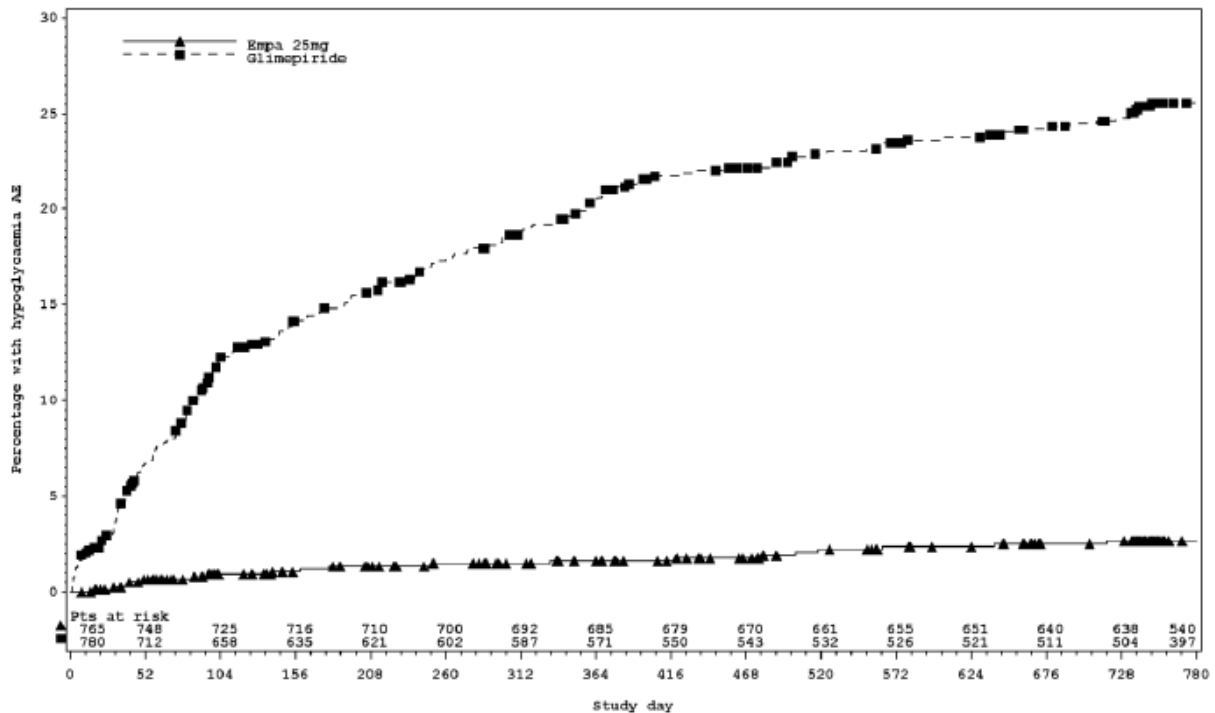
Durch das verwendete Therapieregime der Blutzuckerzielwert-gesteuerten Titration wird unter Glimperid der mittlere HbA1c-Wert rasch und deutlich (maximal ca. 0,85 Prozentpunkte zu Woche 12) abgesenkt. Im Empagliflozinarm ist initial eine deutlich geringere Senkung der HbA1c-Werte zu beobachten. Die Differenz der Messwerte zwischen dem Empagliflozinarm und dem Glimperidarm ist nach 12 Wochen am größten (ca. 0,2 Prozentpunkte). Nach der anfänglichen starken Blutzuckersenkung steigt der mittlere HbA1c-Wert unter Glimperid im weiteren Studienverlauf wieder an, während er unter Empagliflozin weitgehend stabil bleibt. Etwa ab Studienmitte bis Studienende ist die Senkung des HbA1c-Werts im Mittel unter Empagliflozin stärker als unter Glimperid.

Insgesamt stellt die Studie 1245.28 einen Vergleich von 2 Therapieregimen (Therapiestrategie plus Wirkstoff) und nicht allein zweier Wirkstoffe dar. Die beobachtete rasche und deutliche Absenkung ist mit einem höheren Hypoglykämierisiko verbunden, und ein wiederum damit verbundener Einfluss auf die beobachtete Hypoglykämierate unter Glimperid ist nicht auszuschließen. Wie stark dieser Einfluss ist, ist unklar.

Verstärktes Auftreten von Hypoglykämien während der Titrationsphase

Nachfolgend wird untersucht, ob sich das oben genannte erhöhte Hypoglykämierisiko beim Auftreten von Hypoglykämien im zeitlichen Verlauf widerspiegelt. Für die als valide und patientenrelevant zu betrachtende Auswertung von symptomatischen Hypoglykämien (Plasmaglukosekonzentration < 54 mg/dl) lagen keine entsprechenden Auswertungen vor. Zur Verfügung standen lediglich Daten zu bestätigten Hypoglykämien. Als „bestätigt“ wurde in der Studie 1245.28 jedes hypoglykämische Ereignis definiert, das entweder mit einer Plasmaglukosekonzentration ≤ 70 mg/dl verbunden war, oder bei dem Fremdhilfe zur Gabe von Kohlenhydraten oder Glucagon oder für andere lebensrettende Maßnahmen notwendig wurde. Diese Definition beinhaltet auch asymptomatische Ereignisse, die als nicht patientenrelevant zu betrachten sind. Den Studienunterlagen ließ sich aber entnehmen, dass knapp 87 % der Patienten mit bestätigter Hypoglykämie auch mindestens ein symptomatisches Ereignis hatten. Daher ist näherungsweise davon auszugehen, dass der Endpunkt bestätigte Hypoglykämien zum großen Teil patientenrelevante Ereignisse abbildet und damit für die Beurteilung des zeitlichen Verlaufs nicht schwerwiegender Hypoglykämien geeignet ist.

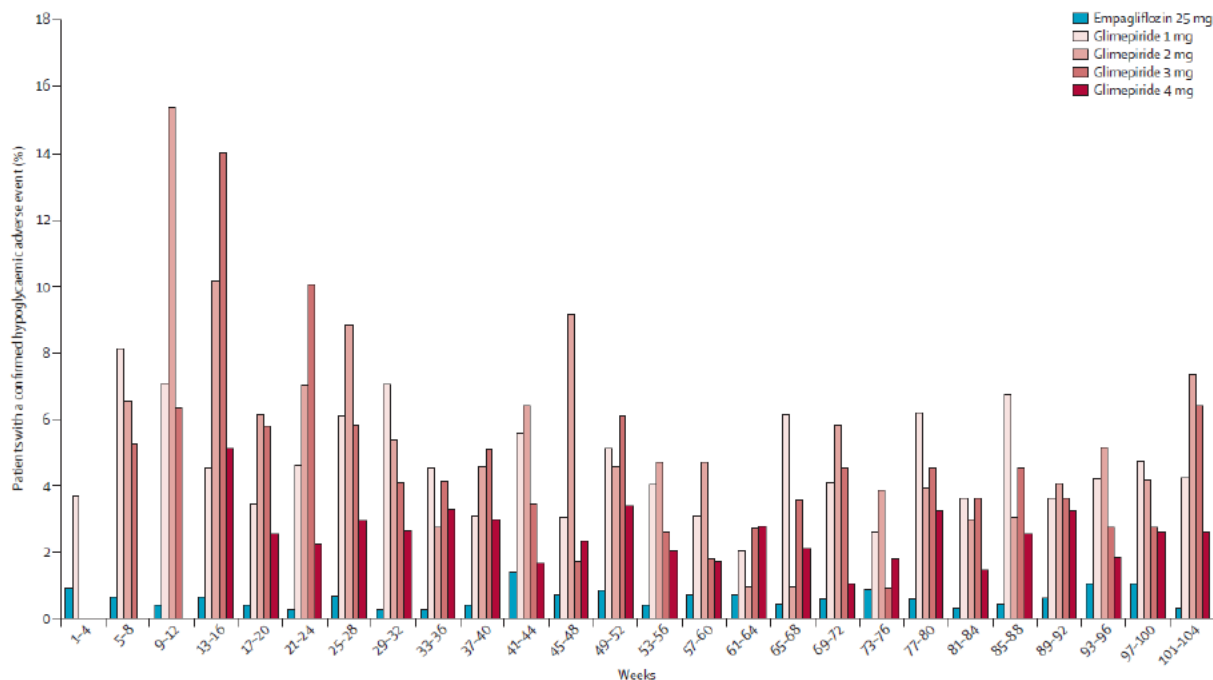
In Abbildung 2 ist der kumulative Anteil von Patienten dargestellt, bei denen mindestens eine bestätigte Hypoglykämie auftrat. Es lässt sich erkennen, dass im Glimepiridarm besonders viele Erstereignisse in der Zeit der Titration in den ersten 12 Wochen auftraten. Auch nach der 40. Woche / nach dem Tag 280 (nachdem sich die HbA1c-Werte beider Arme angeglichen hatten) traten bestätigte Hypoglykämien unter Glimepirid allerdings häufiger zum ersten Mal auf als im Empagliflozinarm.



„Bestätigte“ Hypoglykämien: hypoglykämisches Ereignis mit Plasmaglukosekonzentration ≤ 70 mg/dl oder Notwendigkeit von Fremdhilfe zur Gabe von Kohlenhydraten oder Glucagon oder für andere lebensrettende Maßnahmen

Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf des Anteils von Patienten mit „bestätigten“ Hypoglykämien, Studie 1245.28

Abbildung 3 zeigt den Zeitverlauf von bestätigten Hypoglykämieereignissen unter Berücksichtigung deren wiederholten Auftretens, differenziert nach Glimepiriddosis.



„Bestätigte“ Hypoglykämien: hypoglykämisches Ereignis mit Plasmaglukosekonzentration ≤ 70 mg/dl oder Notwendigkeit von Fremdhilfe zur Gabe von Kohlenhydraten oder Glucagon oder für andere lebensrettende Maßnahmen

Abbildung 3: Patienten mit bestätigten Hypoglykämien nach Dosis für jedes Vierwochenintervall, Studie 1245.28

Auch in Abbildung 3 lässt sich erkennen, dass im Glimepiridarm überdurchschnittlich viele Ereignisse während und kurz nach der Titrationsphase der Studie auftraten. Dennoch bleibt unabhängig von der aktuell gegebenen Dosis ein deutlicher Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien zwischen den beiden Behandlungsarmen im weiteren Verlauf der Studie erkennbar.

Die beiden Abbildungen legen nahe, dass das häufigere Auftreten von Hypoglykämien unter Glimepirid nicht allein durch den Unterschied in der Blutzuckersenkung erklärt werden kann. Insgesamt bleibt der substanzspezifische Effekt auf Hypoglykämien allerdings unklar.

Verwendete Startdosis von Empagliflozin zu hoch

In der Studie 1245.28 wurde Empagliflozin in einer fixen Dosis von 25 mg/Tag verabreicht. Gemäß den Angaben in der Fachinformation [3,4] beträgt die empfohlene Anfangsdosis jedoch ausschließlich 10 mg/Tag. Wird die Dosis vertragen und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigt, kann bei Patienten ohne schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Dosis auf 25 mg erhöht werden. Die initiale Gabe von 25 mg/Tag in der Studie 1245.28 entspricht somit einer 2,5-fachen Initialdosis gegenüber der Zulassung.

Der pU macht die globale Aussage, dass die Studien 1275.1 und 1245.23 keine relevanten Unterschiede zwischen der 10-mg- und der 25-mg-Fixdosis von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gezeigt hätten, es folgt jedoch keine datengestützte Begründung.

Vergleicht man die beiden Empagliflozin-Gruppen der vom pU zitierten Studie 1245.23 (mit Extensionsstudie 1245.31) zeigt sich, dass der HbA1c-Wert der Studienteilnehmer mit 10 mg Empagliflozin von der 12. Woche bis zum Studienende (Woche 76) rund 0,1 % höher ist als der der Teilnehmer mit 25 mg Empagliflozin (Abbildung 4). Eine Äquivalenz der blutzuckersenkenden Potenz der beiden Empagliflozin-Dosierungen lässt sich hieraus nicht ableiten. Daraus folgt, dass die Studie 1245.28 (direkter Vergleich von Empagliflozin 25 mg mit Glimepirid) keine ausreichend sichere Einschätzung der blutzuckersenkenden Potenz von Empagliflozin 10 mg im Vergleich zu Glimepirid geben kann.

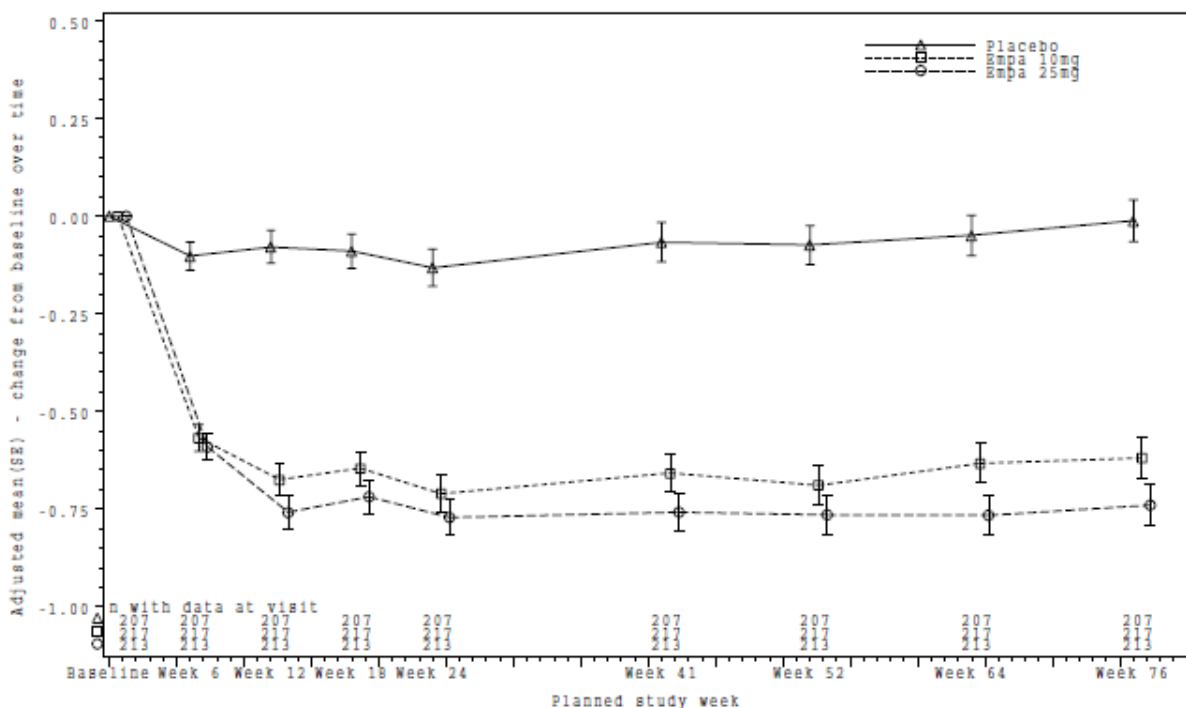


Abbildung 4: HbA1c-Wert-Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert in der Studie 1245.23/1245.3, Patienten mit ausschließlich Metformin als Begleittherapie (ANCOVA, LOCF)

Fazit

Insgesamt lassen sich aufgrund der unterschiedlichen Therapieregime und der verwendeten Startdosierung die Ergebnisse der Studie 1245.28 nicht ausreichend sicher interpretieren.

Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass selbst bei Berücksichtigung der Studie 1245.28 kein Zusatznutzen von Empagliflozin abgeleitet werden könnte. Die entsprechenden Ergebnisse sind ergänzend in Anhang A dargestellt. So stehen einem Vorteil bei nicht schwerwiegenden Hypoglykämien Nachteile bei anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten

(u. a. Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Genitalinfektionen), sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE insgesamt) gegenüber.

Begründung der Nichtberücksichtigung der indirekten Vergleiche

Der pU stellt 2 indirekte Vergleiche dar, um den Nachweis des Zusatznutzens für Empagliflozin in der Dosierung 10 mg plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erbringen. Für diese Konstellation hat der pU keine direkt vergleichende Studie identifiziert.

Indirekter Vergleich I

Der pU legt für einen indirekten Vergleich zur Untersuchung der Fragestellung Empagliflozin 10 mg plus Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg plus Metformin die mehrarmige Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg plus Metformin vs. Empagliflozin 25 mg plus Metformin) und die für den direkten Vergleich dargestellte Studie 1245.28 vor (Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg). Als Brückenkompator dient dabei Empagliflozin 25 mg plus Metformin. Die Analyse ist für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, da die ebenfalls für diesen Vergleich relevante Studie 1245.23/1245.31 vom pU nicht berücksichtigt wurde und somit für den Vergleich von Empagliflozin 10 mg mit dem Brückenkompator ein unvollständiger Studienpool zugrunde liegt. Eine ausführliche Erläuterung hierzu ist Abschnitt 2.9.3.2.3.2 der vorliegenden Bewertung zu entnehmen. Zudem wird auf Seite der Vergleichstherapie die Studie 1245.28 herangezogen, die für den Vergleich von Glimepirid mit dem Brückenkompator Empagliflozin 25 mg unterschiedliche Therapieregime untersucht hat. Daher ist nicht sicher, ob die in der Studie beobachteten Effekte allein auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe zurückzuführen sind (siehe vorangegangene Begründung zur Nichtberücksichtigung des direkten Vergleichs).

Indirekter Vergleich II

Der pU legt einen zweiten indirekten Vergleich zur Untersuchung der Fragestellung Empagliflozin 10 mg plus Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg plus Metformin vor und verwendet dazu die mehrarmige Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg plus Metformin vs. Linagliptin 5 mg plus Metformin) und die Studie 1218.20 (Vergleich Glimepirid 1 bis 4 mg plus Metformin vs. Linagliptin 5 mg plus Metformin). Als Brückenkompator dient dabei Linagliptin 5 mg plus Metformin. Dieser indirekte Vergleich ist für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, da die Studie 1218.20 aufgrund der bereits in der Dossierbewertung zu Linagliptin [5] diskutierten Thematik nicht für die Bewertung geeignet ist und die Studien auch aufgrund unterschiedlicher Therapieregime nicht ausreichend ähnlich sind (siehe Abschnitt 2.9.3.2.3.2).

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B1)

Für die Fragestellung B1 legt der pU keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Empagliflozin plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin plus Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid]) nicht belegt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung B1)

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin plus Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin plus Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid]). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Empagliflozin plus Metformin einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung B1)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU in seinem Dossier keine relevanten Studien vorgelegt hat, aus denen sich ein Zusatznutzen von Empagliflozin plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid]) ermitteln lässt.

2.5 Fragestellung B2: Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Metformin und Insulin

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung B2)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Empagliflozin (bis zum 08.07.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Empagliflozin (letzte Suche am 08.07.2014)
- Suche in Studienregistern zu Empagliflozin (letzte Suche am 08.07.2014)
- bibliografische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 08.07.2014)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 19.05.2014)

Der pU identifiziert keine relevante Studie für einen Vergleich von Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Metformin und Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B2)

Für die Fragestellung B2 legt der pU keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Metformin und Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung B2)

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Metformin und Insulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid]). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Empagliflozin in weiteren Kombinationen der Zweifachtherapie auch ohne relevante Studie einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

2.6 Fragestellung C: Empagliflozin plus mindestens zwei andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung C)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Empagliflozin (bis zum 08.07.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Empagliflozin (letzte Suche am 08.07.2014)
- Suche in Studienregistern zu Empagliflozin (letzte Suche am 08.07.2014)
- bibliografische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 10.07.2014)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 19.05.2014)

Der pU identifiziert keine Studie für einen Vergleich von Empagliflozin plus mindestens zwei andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung C)

Für die Fragestellung C legt der pU keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Empagliflozin plus mindestens zwei andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht belegt.

2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung C)

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin plus mindestens zwei andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Humaninsulin plus Metformin). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Empagliflozin in der Dreifachtherapie mit 2 OAD auch ohne relevante Studie einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

2.7 Fragestellung D: Empagliflozin plus Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)

2.7.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung D)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Empagliflozin (bis zum 08.07.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Empagliflozin (letzte Suche am 08.07.2014)
- Suche in Studienregistern zu Empagliflozin (letzte Suche am 08.07.2014)
- bibliografische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 10.07.2014)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 19.05.2014)

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU keine Studien, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin plus Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA geeignet wären.

2.7.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung D)

Für die Fragestellung D legt der pU keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Empagliflozin plus Insulin (mit oder ohne OAD) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht belegt.

2.7.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung D)

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin plus Insulin (mit oder ohne OAD) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Humaninsulin plus Metformin). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Empagliflozin als Zusatztherapie zu Insulin ($\pm$ ein oder zwei OAD) auch ohne relevante Studie einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

2.8 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die verschiedenen Indikationen von Empagliflozin ergibt sich im Vergleich zu den relevanten zweckmäßigen Vergleichstherapien der in Tabelle 7 dargestellte Überblick über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

Tabelle 7: Empagliflozin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Monotherapie mit Empagliflozin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)	Zusatznutzen nicht belegt
B1	Empagliflozin plus Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)	Zusatznutzen nicht belegt
B2	Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Metformin und Insulin	<i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)</i>	Zusatznutzen nicht belegt
C	Empagliflozin plus mindestens zwei andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin	Metformin plus Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)</i>	Zusatznutzen nicht belegt
D	Empagliflozin plus Insulin (mit oder ohne OAD)	Metformin plus Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)</i>	Zusatznutzen nicht belegt
OAD: orales Antidiabetikum			

Diese Bewertung weicht von der des pU ab. Er beansprucht für die Indikationen der Fragestellungen A, C und D jeweils einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, ohne hierfür relevante Studien vorzulegen. Zudem beansprucht der pU für Empagliflozin in der Zweifachtherapie (Fragestellungen B1 und B2) einen beträchtlichen Zusatznutzen. Hinsichtlich der Aussagesicherheit äußert er sich lediglich zur Indikation Zweifachtherapie mit Metformin (Fragestellung B1), für die er einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegeben sieht.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.9 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.9.1 Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier

Die Angaben des pU zu den Fragestellungen befinden sich in den Modulen 4A bis 4C jeweils in Abschnitt 4.2.1 und 4.2.2 des Dossiers.

Gemäß der Fachinformation kann Empagliflozin sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (einschließlich Insulin) eingesetzt werden [3,4].

Der pU reicht zum Nachweis des Zusatznutzens ein Dossier mit Modulen A bis C ein und bearbeitet insgesamt 4 Fragestellungen, siehe Tabelle 8.

Tabelle 8: Fragestellungen des pU und der Dossierbewertung zu Empagliflozin

Indikation	Fragestellung des pU	Fragestellung der Dossierbewertung
Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird	Modul A Monotherapie mit Empagliflozin	A Monotherapie mit Empagliflozin
Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	Modul B Empagliflozin plus ein anderes OAD	B1 Empagliflozin plus Metformin B2 Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Metformin und Insulin
Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	Modul C ▪ Fragestellung C1 Empagliflozin plus zwei andere OAD (nicht Insulin)	C Empagliflozin plus mindestens zwei andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin
Kombination mit Insulin (mit oder ohne OAD)	▪ Fragestellung C2 Empagliflozin plus Insulin mit oder ohne ein oder zwei andere OAD	D Empagliflozin plus Insulin (mit oder ohne OAD)
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orales Antidiabetikum, pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die vom pU in Modul B präsentierte Evidenz beschränkt sich auf die Kombination von Empagliflozin mit Metformin. Die Kombination mit Metformin wird daher als Fragestellung B1 bearbeitet, die restlichen zugelassenen Kombinationen in der Zweifachkombination mit Empagliflozin als Fragestellung B2. Die Insulinkombination wird in Fragestellung D bearbeitet.

Für die Fragestellungen B2 und C werden abweichend vom pU auch Kombinationen mit nicht oralen Antidiabetika berücksichtigt. Dies bleibt ohne Konsequenz, da der pU angibt keine

Studien zu nicht oralen Antidiabetika vorzulegen: Die Kombination mit Glucagon-like-Peptide[GLP]-1-Rezeptoragonisten sei aufgrund der Studienlage nicht darstellbar. Um die Bearbeitung der 4 Indikationen zu verdeutlichen wurden die Fragestellungen C1 und C2 des pU in der Dossierbewertung als C und D bezeichnet.

Die Angaben im Dossier des pU zu den resultierenden 5 Fragestellungen werden in diesen nachfolgenden Abschnitten kommentiert: 2.9.2 (Fragestellung A), 2.9.3 (Fragestellung B1 und B2), 2.9.4 (Fragestellung C) und 2.9.5 (Fragestellung D).

2.9.2 Kommentar zur Fragestellung A: Empagliflozin Monotherapie

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung A bezieht sich auf die Anwendung von Empagliflozin in der Monotherapie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird [3,4].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU benennt Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er folgt zwar damit der Festlegung des G-BA, wählt aber keinen spezifischen Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Der pU beschränkt entsprechend seine Suche nicht auf einen Wirkstoff. Dies hat jedoch keine Relevanz für die Nutzenbewertung, da der pU zu der Fragestellung A keine Studie identifiziert, die den Einschlusskriterien entspricht

Studienpool und Zusatznutzen

Der pU identifiziert keine Studie zu Empagliflozin in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Stattdessen stellt er mit der placebo-kontrollierten Studie 1245.20 den medizinischen Nutzen dar. Da diese Studie nur behandlungsnaive Patienten (und somit die falsche Patientenpopulation: keine Patienten mit Metforminunverträglichkeit) untersuchte, sieht er von indirekten Vergleichen ab. Nichtsdestotrotz leitet er einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab: Empagliflozin stelle für Patienten mit Metforminunverträglichkeit eine „bedeutende Therapieoption“ dar.

Der Einschätzung des pU zur fehlenden Eignung der Studie 1245.20 wird gefolgt. Damit liegt keine relevante Studie zur Fragestellung A vor, aus der sich ein Zusatznutzen von Empagliflozin ableiten ließe.

2.9.3 Kommentar zur Fragestellung B1 und B2: Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin

In Modul B behandelt der pU die Fragestellung „Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Insulin“. Evidenz legt der pU nur zur Kombination Empagliflozin plus Metformin (Teilfragestellung B1) vor. In den nachfolgenden Abschnitten werden seine Angaben im Wesentlichen gemeinsam für die Fragestellungen B1 (Kombination mit Metformin) und B2 (Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) kommentiert. Lediglich in Abschnitt 2.9.3.2.3.2 (Studienpool) wird die vorgelegte Evidenz getrennt zur konkretisierten Teilfragestellung kommentiert.

2.9.3.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3B, Abschnitt 3.1)

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

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung B1 bezieht sich auf die Anwendung von Empagliflozin zur Blutzuckerkontrolle in der Kombination mit Metformin bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen eine Therapie mit Metformin zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht [3,4].

Die Fragestellung B2 bezieht sich auf die Anwendung von Empagliflozin zur Blutzuckerkontrolle in der Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin) bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen eine Therapie mit Metformin zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht [3,4].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU benennt Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er folgt zwar damit der Festlegung des G-BA, wählt aber keinen spezifischen Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Der pU beschränkt entsprechend seine Suche nicht auf einen Wirkstoff. Dies hat jedoch keine Relevanz für die Nutzenbewertung. Zum einen schließt er zur Fragestellung B1 nur eine Studie ein, in der einer der beiden vom G-BA vorgegebenen Wirkstoffe untersucht wird (Glimepirid). Zum andern identifiziert der pU zur Fragestellung B2 keine Studie, die den Einschlusskriterien entspricht.

2.9.3.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4B)

2.9.3.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU in Modul 4B ist es, den Zusatznutzen von Empagliflozin bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Ernährung und Bewegung zusammen

mit einem anderen OAD nicht zur Blutzuckerkontrolle ausreichen. Der Vergleich soll gegenüber Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid) durchgeführt werden, mit Bezug auf patientenrelevante Endpunkte. Die Bewertung soll auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien mit einer Minstdauer von 24 Wochen erfolgen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien des pU bilden diese Angaben analog ab. Zusätzlich finden sich zum Einschlusskriterium der Vergleichsintervention Angaben zu einer Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und möglichen Brückenkomparatoren. Der pU führt in Modul 4B Abschnitt 4.2.5 die Methodik zu vorgelegten indirekten Vergleichen aus.

Der pU berücksichtigt in seiner Fragestellung keine Kombinationen mit nicht oralen Antidiabetika. Dies bleibt jedoch ohne Konsequenz (siehe Abschnitt 2.9.1). Seine Angaben zum indirekten Vergleich werden im nachfolgenden Abschnitt 2.9.3.2.3.2 kommentiert.

2.9.3.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Zum einen liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin plus Metformin keine relevanten Daten für einen direkten Vergleich vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1). Zum anderen stellt der pU in Modul 4B des Dossiers 2 indirekte Vergleiche dar, die ebenfalls nicht verwertbar sind (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1). Daher wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.9.3.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.9.3.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Aus den vorgelegten Unterlagen ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die Liste der Studien des pU unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche

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 ClincialTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register, PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen und PharmNet.Bund – Arzneimittel-Informationssystem durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Empagliflozin plus Metformin identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Die nachfolgenden Kommentare zur bibliografischen Literaturrecherche und zur Suche in Studienregistern beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studienliste des pU

Aus den vorgelegten Unterlagen ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die Liste der Studien des pU unvollständig ist. Allerdings wurde bei der Prüfung der Begründung für die Nichtberücksichtigung einzelner Studien in der Studienliste des pU eine Studie identifiziert, die vom pU ausgeschlossen wurde, obwohl sie seine Einschlusskriterien für den indirekten Vergleich erfüllt (Studie 1245.23).

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate bibliografische Recherche durchgeführt, die Suchblöcke zu Metformin und Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid, Glimepirid) miteinander verknüpft.

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

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate Suche in Studienregistern durchgeführt, die Suchblöcke zu Metformin und Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid, Glimepirid) miteinander verknüpft.

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

Zusammenfassung

Die Recherche des pU in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern zum indirekten Vergleich auf Basis von RCTs ist grundsätzlich geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Allerdings zeigte sich bei der Überprüfung der Studienliste des pU, dass der vom pU vorgelegte Studienpool zum indirekten Vergleich I unvollständig ist. Daher wurde auf eine eigene Recherche zur Überprüfung der Vollständigkeit dieses Studienpools verzichtet.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools zum indirekten Vergleich II wurde verzichtet, da der indirekte Vergleich ungeeignet ist.

2.9.3.2.3.2 Studienpool

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

Fragestellung B1

Direkter Vergleich

Der pU legt zum Nachweis des Zusatznutzens in Abschnitt 4.3 von Modul 4B des Dossiers die Studie 1245.28 vor. Die Studie zum Vergleich von Empagliflozin plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin ist für die vorliegende Dossierbewertung nicht verwertbar. Eine ausführliche Erläuterung der Ausschlussgründe ist Abschnitt 2.4 der vorliegenden Bewertung zu entnehmen.

Indirekter Vergleich I

Der pU schließt die Studien 1275.1 und 1245.28 ein, um einen indirekten Vergleich von Empagliflozin 10 mg plus Metformin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glimepirid) plus Metformin über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg plus Metformin durchzuführen. Die von ihm als indirekter Vergleich I bezeichnete Datenlage charakterisiert er im Dossier mit folgender Abbildung (Abbildung 5).

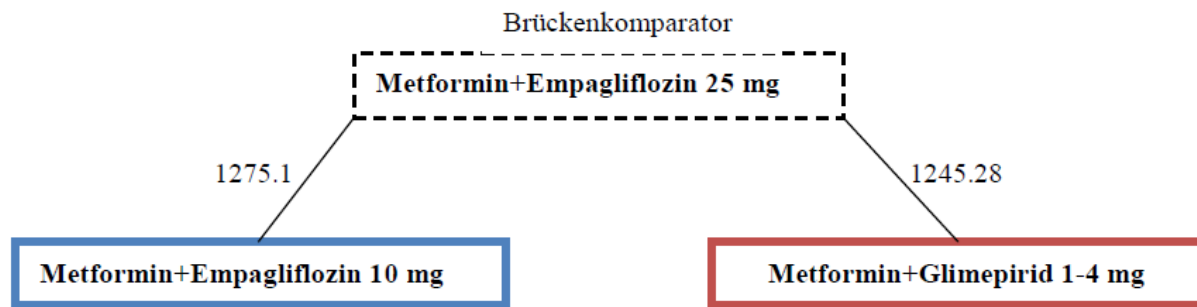


Abbildung 5: Datenlage des pU für den indirekten Vergleich I in der Indikation Empagliflozin plus Metformin (Fragestellung B1)

Studienpool unvollständig

Bei der Prüfung der Studienliste des pU wurde die Studie 1245.23 (mit Extensionsstudie 1245.31) als weitere relevante Studie identifiziert. Wie bei der Studie 1275.1 lagen aus dieser Studie Daten zum Vergleich 10 mg Empagliflozin mit 25 mg Empagliflozin jeweils als Zusatztherapie zu Metformin vor. Insgesamt liegt für den Vergleich von Empagliflozin 10 mg mit dem Brückenkompator ein unvollständiger Studienpool vor.

Die Studie 1245.23 wurde vom pU mit folgender Begründung ausgeschlossen: „Kriterium E6 Studiendauer nicht erfüllt (es konnte zu Glimepirid + Metformin keine Studie mit entsprechender Studiendauer und passendem Brückenkompator Placebo + Metformin identifiziert werden)“. Vor dem Hintergrund, dass die Studie 1245.23 die Mindeststudiendauer von 24 Wochen erfüllt, wäre es methodisch möglich gewesen, diesen Unterschied der Studiendauern beider Studien zu untersuchen, z. B. mittels Heterogenitätsprüfungen. So zeigt der HbA1c-Verlauf unter einer Therapie mit Empagliflozin plus Metformin (siehe z. B. Abbildung 1 auf Seite 18) ab Woche 24 keine extremen Schwankungen mehr. Der Ausschluss der Studie 1245.23 ist daher nicht nachvollziehbar.

Zudem lagen zur Studie 1245.23 weitere Daten aus einer Extensionsstudie (Studie 1245.31) nach Verlängerung um 52 Wochen vor. Bei dieser Studie handelt es sich um eine Sammelbezeichnung der Verlängerung von 3 Studien des pU, wobei die separate Auswertung der ursprünglichen 1245.23-Studienteilnehmer mit Metformin als Grundmedikation (ohne Sulfonylharnstoffe) über den gesamten Beobachtungszeitraum der Studie 1245.31 a priori geplant war. Den Ausschluss der Studie 1245.31 begründet der pU mit „Kriterium E5 Studientyp nicht erfüllt (Extensionsstudie mit Selektionseffekten)“. Die Verlängerung wurde gemäß Studienprotokoll jedoch allen Studienteilnehmern angeboten und die Patienten blieben beim Übergang in die Extensionsstudie verblindet. Insgesamt brachen weniger als 20 % der ursprünglich randomisierten Patienten die Studie beim Übergang in die Extensionsphase ab, ohne dass wesentliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen erkennbar wären.

Zusätzlich zur Gesamtbeobachtungsdauer bis zum Ende der Extensionsstudie von 76 Wochen war laut Studienprotokoll auch noch eine Zwischenauswertung zu Woche 52 geplant.

Zusammenfassend ist der Ausschluss der Studie 1245.23 durch den pU ohne nähere Betrachtung der Effekte nicht sinnvoll. Auch der Ausschluss der entsprechenden Extensionsstudie 1245.31 ohne eingehende Prüfung ihrer Eignung ist nicht nachvollziehbar.

In Anhang B sind die Charakteristika der 3 Studien 1245.28, 1245.23/1245.31 und 1275.1 ergänzend dargestellt.

Konsequenzen

Der pU hat in seinem indirekten Vergleich I von Empagliflozin 10 mg plus Metformin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glimepirid) plus Metformin über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg die Studien 1275.1 und 1245.28 eingeschlossen, nicht aber die in seiner Studienliste vorhandene Studie 1245.23/1245.31. Die Ausschlussgründe des pU sind nicht nachvollziehbar. Damit ist der Studienpool unvollständig. Zudem wird auf Seite der Vergleichstherapie die Studie 1245.28 herangezogen, die für den Vergleich von Glimepirid mit dem Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg unterschiedliche Therapie-regime untersucht hat, sodass die Studien im indirekten Vergleich in ihrer Anlage nicht ausreichend ähnlich sind. Zusammenfassend ist der in Modul 4B des Dossiers dargestellte indirekte Vergleich I nicht für die Bewertung geeignet und wird nicht herangezogen.

Indirekter Vergleich II

Der pU präsentiert einen zweiten indirekten Vergleich, den er mit Vergleich II bezeichnet, und schließt hierzu die Studien 1275.1 und 1218.20 ein. In diesem Fall dient der Brückenkomparator Linagliptin 5 mg plus Metformin dazu, einen Vergleich von Empagliflozin 10 mg plus Metformin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glimepirid) plus Metformin durchzuführen. Die entsprechende Datenlage charakterisiert der pU im Dossier mit folgender Abbildung (Abbildung 6).

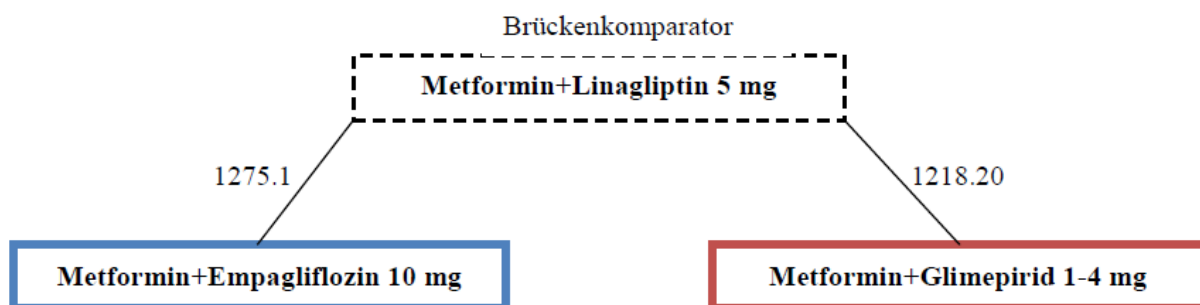


Abbildung 6: Datenlage des pU für den indirekten Vergleich II in der Indikation Empagliflozin plus Metformin (Fragestellung B1)

In der Studie 1218.20 kamen wegen der einseitigen Blutglukose-Zielwertvorgabe im Glimepiridarm unterschiedliche Therapieregime zur Anwendung. Offenbar wurden dadurch erhebliche Unterschiede in der Blutzuckersenkung zwischen den Behandlungsgruppen induziert. Die beobachteten Effekte könnten allein auf die unterschiedlichen Therapieregime

zurückzuführen sein. Diese Thematik wurde detailliert im Rahmen der Dossierbewertung zu Linagliptin [5] diskutiert und führte zum Ergebnis, dass die Studie nicht für eine Bewertung geeignet ist. Die Ergebnisse sind aufgrund der Studienanlage nicht, die Studien aufgrund unterschiedlicher Therapieregime auch nicht ausreichend ähnlich.

Zusammenfassend ist auch der in Modul B dargestellte indirekte Vergleich II nicht für die Bewertung geeignet und wird nicht herangezogen.

Fragestellung B2

Der pU identifiziert keine Studie zu Empagliflozin in der Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

2.9.3.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine relevanten direkt vergleichenden Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vor. Die Ausführungen des pU zu den Ergebnissen werden daher nicht weiter kommentiert.

2.9.3.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA mittels eines indirekten Vergleichs liegen keine verwertbaren Daten vor. Die Ausführungen des pU zu den Ergebnissen werden daher nicht weiter kommentiert.

2.9.3.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin herangezogen.

2.9.3.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin herangezogen.

2.9.3.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.9.3.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4B auf die von ihm eingeschlossenen Studien. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant beziehungsweise unvollständig (siehe Abschnitt 2.4.1). Daher werden die Angaben des pU nicht weiter kommentiert.

2.9.3.2.8.2 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 4B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Fragestellung B1

Der pU legt keine verwertbaren Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin plus Metformin vor. Der pU beansprucht einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Empagliflozin plus Metformin gegenüber Metformin plus Sulfonylharnstoff. Dies begründet er mit den Ergebnissen eines direkten Vergleichs (Studie 1245.28), mit denen er die Ergebnisse der indirekten Vergleiche I (Studie 1275.1 und 1245.28, Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg plus Metformin) und II (Studie 1275.1 und 1218.20, Brückenkomparator Linagliptin 5 mg plus Metformin) stützt.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Die vorgelegten Studiendaten zu Empagliflozin plus Metformin sind nicht verwertbar. Zur ausführlichen Begründung des Ausschlusses der direkt vergleichenden Studie siehe Abschnitt 2.4.1. Die Ausschlussgründe zu den indirekten Vergleichen sind in Abschnitt 2.9.3.2.3.2 erläutert.

Fragestellung B2

Zwar identifiziert der pU keine Studie, die für die Indikation von Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Metformin und Insulin relevant wäre. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse zu direkten und indirekten Vergleichen zur Kombination Empagliflozin plus Metformin (Fragestellung B1), sowie der „Gesamtstudienlage“ beschreibt der pU jedoch, dass die „positiven Eigenschaften“ von Empagliflozin (Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, kein substanzeigenes Hypoglykämierisiko, Senkung des Körpergewichts und Bluthochdrucks) auch auf alle anderen zugelassen Kombinationen der Zweifachtherapie übertragbar seien. Dies spiegelt sich auch in der breiten Zulassung von Empagliflozin durch

die European Medicines Agency wider. Deswegen werde auch für die weiteren Kombinationen in der Zweifachtherapie ein beträchtlicher Zusatznutzen angenommen.

Der Einschätzung des pU, dass keine relevante Studie im Dossier zur Fragestellung B2 vorliegt, wird gefolgt. Der Ableitung eines Zusatznutzens aus der rein narrativen Argumentation des pU wird hingegen nicht gefolgt.

2.9.3.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.9.3.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU führt zur Kombination Empagliflozin plus Metformin indirekte Vergleiche an und begründet dies damit, dass nur zur 25-mg-Dosis von Empagliflozin eine direkt vergleichende Studie in Kombination mit Metformin (1245.28) vorliege. Eine Erhöhung der Dosierung auf 25 mg sei für Patienten vorgesehen, die Empagliflozin 10 mg vertragen, eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² hätten und eine zusätzliche Blutzuckersenkung benötigten. Um den Nachweis des Zusatznutzens für die Dosierung 10 mg zu erbringen und um die Beweiskraft für den Nachweis des Zusatznutzens allgemein zu stützen, würden zusätzlich 2 adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher eingeschlossen.

Die Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ist nachvollziehbar.

Da die indirekten Vergleiche jedoch jeweils nicht verwertbar sind, werden die Angaben des pU zur Wahl der Brückenkompaktoren und seinem gewählten Vorgehen 2 verschiedene indirekte Vergleiche heranzuziehen nicht kommentiert.

Zu Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Metformin und Insulin legt der pU keine indirekten Vergleiche vor.

2.9.3.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin herangezogen.

2.9.3.2.9.3 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.

Im Abschnitt „Verwendung von Surrogatendpunkten“ des Moduls 4B (Abschnitt 4.5.4) merkt der pU an, dass zum Zeitpunkt der Zulassung für Empagliflozin noch keine Ergebnisse aus Langzeitstudien über mehr als 2 Jahre vorliegen. Aktuell laufe die Studie 1245.25 zur Gesamtmortalität sowie kardiovaskulären Morbidität und Mortalität und werde voraussichtlich im ersten Quartal 2015 abgeschlossen sein [6].

2.9.3.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten (HbA1c, Gewichtsveränderung, Blutdruckänderung) und beschreibt in Modul 4B (Abschnitt 4.5.4), warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können.

Da in die vorliegende Nutzenbewertung keine relevanten Studien zur Bewertung von Empagliflozin plus Metformin (B1) bzw. plus einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin (B2) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA eingeschlossen wurden, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht kommentiert.

2.9.4 Kommentar zur Fragestellung C: Empagliflozin plus zwei weitere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin

Bestehende Zulassung / Fragestellung

Die Fragestellung C bezieht sich auf die Anwendung von Empagliflozin bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 in der Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn diese Therapie den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert [3,4].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die Fragestellung C hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin festgelegt mit dem Hinweis, dass nur Humaninsulin anzuwenden ist, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist. Der pU folgt der Festlegung des G-BA. Er berücksichtigt dabei mit Verweis auf das Beratungsgespräch mit dem G-BA auch Studien mit Insulinanaloga.

Studienpool und Zusatznutzen

Der pU identifiziert laut eigener Aussage keine Studie, die zur Darstellung des Zusatznutzens von Empagliflozin für die Fragestellung C geeignet wäre. Er stellt aber mit der Studie 1245.23, die Empagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff mit Placebo plus Metformin plus Sulfonylharnstoff vergleicht, den Nutzen für die Teilfragestellung Empagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff dar. Diese Studie sei jedoch für den Nachweis des Zusatznutzens als direkter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der Nichterfüllung des Einschlusskriteriums E3 (Vergleichsintervention) nicht geeignet.

Nichtsdestotrotz leitet er für die gesamte von ihm bearbeitete Indikation „Empagliflozin plus zwei weitere OAD“ einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Empagliflozin stelle eine „bedeutende zusätzliche Therapieoption“ für Patienten dar, für die eine Insulintherapie noch nicht angezeigt sei bzw. andere Gründe einer Insulintherapie entgegenstehen sowie eine Reduktion des Körpergewichts und Blutdrucks anzustreben sei.

Der Einschätzung des pU zur fehlenden Eignung der Studie 1245.23 wird gefolgt. Damit liegt keine relevante Studie zur Fragestellung C vor, aus der sich ein Zusatznutzen von Empagliflozin ableiten ließe.

2.9.5 Kommentar zur Fragestellung D: Empagliflozin plus Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)

Bestehende Zulassung / Fragestellung

Die Fragestellung D bezieht sich auf die Anwendung von Empagliflozin bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 in der Kombinationstherapie plus Insulin (mit oder ohne OAD), wenn diese Therapie den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert [3,4].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die Fragestellung D hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin festgelegt mit dem Hinweis, dass nur Humaninsulin anzuwenden ist, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist. Der pU folgt der Festlegung des G-BA. Er berücksichtigt dabei mit Verweis auf das Beratungsgespräch mit dem G-BA auch Studien mit Insulinanaloga.

Studienpool und Zusatznutzen

Der pU identifiziert laut eigener Aussage keine Studie, die zur Darstellung des Zusatznutzens von Empagliflozin für die Fragestellung D geeignet ist. Er präsentiert aber die Ergebnisse der Studien 1245.33 und 1245.49 zur Darstellung des medizinischen Nutzens. Der pU begründet die Nichteignung damit, dass in beiden Studien die Vergleichstherapie nur eingeschränkt optimiert eingesetzt werden konnte. Aussagen zum Zusatznutzen könnten nur dann getroffen werden, wenn die Kombination mit Empagliflozin mit anderen Strategien der Therapieoptimierung, wie etwa dem optimierten Einsatz von Insulin, verglichen würden und verweist auf den G-BA-Beschluss zu Saxagliptin. Eine solche Therapieoptimierung sei jedoch erst in der 2. Phase seiner Studien möglich gewesen. Da die Patienten nach Beendigung der 1. Phase nicht neu randomisiert wurden, sei die 2. Phase der Studie aufgrund der ungleichen Behandlung in der 1. Studienphase durch die zusätzliche Gabe von Empagliflozin in einem Interventionsarm nicht mehr als randomisierter Vergleich anzusehen.

Nichtsdestotrotz kommt der pU zu dem Schluss, dass sich aus der Darstellung des medizinischen Nutzens ein Zusatznutzen in dieser Indikation ableiten ließe, der formal nicht quantifiziert werden könne.

Der Einschätzung des pU zur fehlenden Eignung der Studien 1245.33, 1245.49 wird gefolgt. Damit liegt keine relevante Studie zur Fragestellung D vor, aus der sich ein Zusatznutzen von Empagliflozin ableiten ließe.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 ist vom pU nachvollziehbar dargestellt worden. Laut Fachinformation kann Empagliflozin bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet werden. Dabei ist die Anwendung in der Monotherapie bei Patienten angezeigt, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. Empagliflozin kann auch mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin kombiniert werden, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [3,4].

Die Zielpopulation wird in 5 Fragestellungen aufgeteilt:

- A Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird (Bezeichnung: Monotherapie mit Empagliflozin)
- B1 Kombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Bezeichnung: Empagliflozin plus Metformin)
- B2 Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Bezeichnung: Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Metformin und Insulin)
- C Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren (Bezeichnung: Empagliflozin plus mindestens zwei andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin)
- D Kombination mit Insulin (Bezeichnung: Empagliflozin plus Insulin [mit oder ohne OAD])

Entsprechend der Fachinformation ist eine Kombinationstherapie mit mehr als 3 blutzuckersenkenden Arzneimitteln nicht ausgeschlossen (Fragestellung C), die der pU aber vernachlässigt [3,4].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU verweist auf den besonderen Wirkmechanismus von Empagliflozin, gezielt zur Ausscheidung überschüssiger Glukose zu führen, was gegenüber konventionellen Antidiabetika mit einer Entlastung des metabolischen und kardiovaskulären Systems einhergehe.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU erläutert, dass es nur eingeschränkt Daten zur Epidemiologie gibt. Die Prävalenzangaben aus verschiedenen Studien sind u. a. aufgrund von Unterschieden in der Untersuchungspopulation und Untersuchungsmethode kaum zu vergleichen und unterscheiden sich teilweise stark.

Der pU legt eine IMS-Disease-Analyzer-Studie für die Einschätzung der Größe der Zielpopulation zugrunde. Diese Studie des Unternehmens IMS Health erfasst Verschreibungsdaten von Patienten, die im Zeitraum von August 2012 bis Juli 2013 mit Antidiabetika behandelt wurden. Aus diesen detaillierten Daten soll sich die Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nach Medikationsstatus in Deutschland hochrechnen lassen. Von den hochgerechnet 5 656 812 diagnostizierten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurden 4 472 536 (Anteil 79,06 %) Patienten behandelt. Davon waren 4 162 710 Patienten (Anteil 93,07 %) gesetzlich krankenversichert [7].

In der Fachinformation wird empfohlen, dass keine Therapie mit Empagliflozin bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate von $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung) begonnen werden soll. Bei Patienten, die 85 Jahre oder älter sind, wird der Beginn einer Therapie mit Empagliflozin ebenfalls nicht empfohlen [3,4].

Für die Berechnung dieses Anteils der Patienten greift der pU auf die Daten der Studie zur „Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetikern in hausärztlicher Behandlung in Deutschland“ zurück [8]. Im Rahmen dieser Studie wurden von Februar bis Juli 2011 rund 2500 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 aus 250 unter epidemiologischen Gesichtspunkten randomisierten Hausarztpraxen einmalig untersucht [9]. Demnach beträgt der Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die im Alter zwischen 18 und 85 Jahren sind und zugleich einen eGFR-Wert von $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ haben, 69,89 % [8].

Die Operationalisierung der infrage kommenden Zielpopulation sowie die Anzahl der GKV-Versicherten je Indikation laut pU können aus Tabelle 9 entnommen werden.

Tabelle 9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU

Fragestellung	Indikation	Operationalisierung des pU	GKV-Zielpopulation
A	Monotherapie mit Empagliflozin	Patienten (18-85 Jahre; eGFR-Wert ≥ 60 ml/min/1,73 m ²) mit einer Monotherapie ohne Metformin ^a	337 002
B1+B2	Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin	Patienten (18-85 Jahre; eGFR-Wert ≥ 60 ml/min/1,73 m ²) mit einer OAD-Zweifachtherapie oder einer Kombinationstherapie aus einem GLP-1-Rezeptoragonisten und einem OAD	555 128
B1	davon Empagliflozin plus Metformin		267 341
B2	Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Metformin und Insulin		287 787
C	Empagliflozin plus mindestens zwei andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin	Patienten (18-85 Jahre; eGFR-Wert ≥ 60 ml/min/1,73 m ²) mit einer Therapie mit 3 OADs oder einem GLP-1-Rezeptoragonisten in Verbindung mit 2 OADs	68 854
D	Empagliflozin plus Insulin (mit oder ohne OAD)	Patienten (18-85 Jahre; eGFR-Wert ≥ 60 ml/min/1,73 m ²) mit einer Kombinationstherapie aus Insulin und einem oder mehreren OADs/GLP-1-Rezeptoragonisten	328 263 ^b
a: Der pU nimmt an, dass bei Patienten, die in der Monotherapie nicht mit Metformin behandelt werden, eine Metforminunverträglichkeit vorliegt. b: Der pU berücksichtigt bei der Berechnung der Patientenzahlen auch Patienten mit einer Kombination aus Insulin und GLP-1-Rezeptoragonisten eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GLP-1: Glucagon-like Peptide 1; OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer; GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

Für die Indikation B1 berechnet der pU anhand von Versorgungsanteilen aus der IMS-Disease-Analyzer-Studie [7] und dem Arzneiverordnungsreport 2013 [10] die Anzahl der Patienten, die mit einer Kombination aus Empagliflozin und Metformin behandelt werden können. Er beziffert den Anteil der Patienten mit einer Metformin-Zweifachkombination mit 48,16 %. Somit beträgt die Anzahl dieser Patienten 267 341. Für die Indikation B2 ergibt sich hieraus eine Anzahl von 287 787 Patienten.

Für die Berechnung der Patientenzahlen für Indikation D wurden vom pU auch Patienten mit einer Kombination aus Insulin und GLP-1-Rezeptoragonisten berücksichtigt.

Bewertung des Vorgehens des pU

Aufgrund der wenig belastbaren öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten ist es nachvollziehbar, dass sich der pU auf einen kommerziellen Datensatz stützt. Insbesondere für

einzelne Indikationen ist es schwierig, ausschließlich mithilfe von Veröffentlichungen die entsprechende Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation zu ermitteln.

Das vom pU gewählte Vorgehen zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation ist im Wesentlichen nachvollziehbar und plausibel.

Bei der Berechnung der Patientenzahlen für die Indikation C wurden Patienten mit einer Kombinationstherapie aus 3 oralen Antidiabetika oder einem GLP-1-Rezeptoragonisten in Verbindung mit 2 oralen Antidiabetika berücksichtigt. Gemäß der Fachinformation von Empagliflozin ist eine Kombinationstherapie auch mit mehr als 3 blutzuckersenkenden Arzneimitteln nicht ausgeschlossen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass dieser Patientenanteil sehr gering ist.

Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in den Indikationen A, C und D in ihrer Größenordnung plausibel.

Der pU gibt für die Indikation B1 den Anteil der Patienten mit einer Metformin-Zweifachkombination mit 48,16 % (entsprechend 267 341 Patienten) an. Die Berechnung dieses Anteils ist nicht nachvollziehbar. Es bleibt unklar, wie der pU diesen Anteil aus den IMS-Daten herleitet. In der IMS-Studie werden 512 462 Patienten für die Zweifachtherapie mit Metformin ausgewiesen [7], für die Indikation B2 lässt sich entsprechend ein Wert von 42 666 Patienten für die Zweifachtherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel ableiten.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation u. a. aufgrund demografischer Veränderungen der Alterststruktur der Bevölkerung in den nächsten Jahren zunimmt. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In dieser Dossierbewertung wurde das Ausmaß des Zusatznutzens von Empagliflozin für die verschiedenen Indikationen auf Basis der vom pU vorgelegten Daten als „Zusatznutzen nicht belegt“ eingestuft (siehe Abschnitt 2.8).

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat für die zweckmäßige Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Indikation A) die Wirkstoffe Glimepirid und Glibenclamid festgelegt, zu denen der pU Angaben macht.

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Metformin und Sulfonylharnstoff (Indikation B1/B2) sowie Metformin und Humaninsulin (Indikation C und D) hat der G-BA festgelegt, dass Humaninsulin eingesetzt werden kann, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist. Die Angaben zur Therapie mit Humaninsulin allein wurden vom pU auf Anforderung nachgereicht.

3.2.1 Behandlungsdauer

Für die Behandlungsdauer der Therapie mit Empagliflozin und den zweckmäßigen Vergleichstherapien geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Diese Angaben sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Angaben in der jeweiligen Fachinformation [3,4,11-32].

3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt an, dass täglich 1 Tablette Empagliflozin in der Dosierung 10 oder 25 mg eingenommen wird. Diese Angabe ist korrekt.

Der Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien Sulfonylharnstoffe und Metformin sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der jeweiligen Fachinformation [3,4,11,12,17,31,32].

Für die Berechnung der Humaninsulindosis wurde ein durchschnittlicher Insulinbedarf von 0,5 bis 1,0 Internationalen Einheiten (IE) und ein Körpergewicht von 70 kg zugrunde gelegt. Pro Gabe wurde ein Verbrauch zwischen 35 und 70 (IE) berechnet [13-16,18-30]. Für die Berechnung von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln sollten grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittswerte zugrunde gelegt werden. Für das Körpergewicht sollte ein durchschnittliches Körpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2009“ angenommen werden [33]. Der Humaninsulinverbrauch wurde daher vom pU zu niedrig angesetzt. Der pU selbst weist daraufhin, dass das durchschnittliche Körpergewicht in der Zielpopulation deutlich über 70 kg läge und die tatsächliche Humaninsulindosis größer ist, als in seinen Berechnungen.

3.2.3 Kosten

Empagliflozin ist erstmals mit dem Stand 15.08.2014 in der Lauer-Taxe gelistet. Den Apothekenverkaufspreis von Empagliflozin stellt der pU korrekt dar: 191,78 € pro Packung à 100 Tabletten mit 10 mg bzw. 224,65 € pro Packung à 100 Tabletten mit 25 mg. Der Apothekenrabatt von 1,80 € sowie der Rabatt nach § 130a SGB V wurde berücksichtigt. Die Kosten pro Packung nach Abzug dieser Rabatte betragen 179,97 € bzw. 211,02 €.

Auch die Kostendarstellungen für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind korrekt. Die Kosten für Humaninsulin sind differenziert nach Wirkungsdauer dargestellt (schnell, intermediär, intermediär kombiniert mit schnell).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Empagliflozin, stellt der pU ausführlich und nachvollziehbar dar.

Bei Empagliflozin wurden entsprechend der Fachinformation Zusatzkosten für eine zweimalige Kontrolle der Nierenfunktion im ersten Jahr berechnet. In den Folgejahren wäre dann nur eine Kontrolle einmal jährlich anzusetzen [3,4].

Die angesetzten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Metformin und bei den Sulfonylharnstoffen Glimepirid und Glibenclamid entsprechen der jeweiligen Fachinformation.

Bei der Anwendung von Humaninsulin wurden zusätzliche Kosten für Lanzetten, Blutzuckerteststreifen und Einmalnadeln angesetzt. Die Kostenberechnung ist nachvollziehbar. Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation Kosten für Blutzuckermessgerät und Stechhilfe sowie bei Humaninsulin Kosten für Insulinpens bzw. Kolbenspritzen veranschlagt werden. Die Kosten sind auf Grundlage des Dossiers nicht zu beziffern und werden daher nicht quantifiziert.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient betragen für das zu bewertende Arzneimittel 657,39 € (bei Verwendung der 10 mg Tabletten) bis 770,72 € (bei Verwendung der 25 mg Tabletten).

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten der Kombinationstherapie aus Metformin und Humaninsulin wurde die wirtschaftlichste Packungsgröße (5000 IE) der intermediär wirkenden Humaninsuline herangezogen. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Humaninsulin allein wurde die Packungsgröße (3000 IE) der intermediär wirkend kombiniert mit schnell wirkenden Humaninsuline herangezogen.

Die Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind trotz des zu niedrig angesetzten Verbrauchs von Humaninsulin in der Größenordnung dennoch plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU stellt auf Basis von Disease-Management-Programmen sowie der Daten des Arzneimittelreportes dar, dass die Verordnungen von Antidiabetika in Deutschland von 2008 bis 2012 kontinuierlich angestiegen sind und der Umsatzanteil von Empagliflozin fast ausschließlich im ambulanten Sektor erwartet wird. Weiterhin ist Empagliflozin der dritte auf dem Markt eingeführte SGLT-2-Inhibitor. Deshalb geht der pU von einem beschränkten Versorgungsanteil sowie von einem verzögerten Anstieg dieses Versorgungsanteils aus, gibt jedoch keine konkrete Zahl an.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in den Indikationen A, C und D ist in ihrer Größenordnung plausibel.

Bei der Berechnung der Patientenzahlen für die Indikation C hat der pU Patienten mit mehr als 3 blutzuckersenkenden Arzneimitteln nicht berücksichtigt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass dieser Patientenanteil sehr gering ist.

Die Angaben zur Anzahl der Patienten für die Indikationen B1 und B2 sind jeweils nicht nachvollziehbar und auch in der Größenordnung nicht plausibel. In der IMS-Studie wird eine deutlich höhere Patientenzahl für die Zweifachtherapie mit Metformin (Indikation B1) ausgewiesen. Dementsprechend ergibt sich für die Zweifachtherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (Indikation B2) eine deutlich geringere Patientenzahl.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Empagliflozin sowie den zweckmäßigen Vergleichstherapien Sulfonylharnstoffe und der Kombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff sind nachvollziehbar. Die Jahrestherapiekosten für die Kombinationstherapie aus Metformin und Humaninsulin sowie für Humaninsulin allein sind trotz des zu niedrig angesetzten Verbrauchs von Humaninsulin in der Größenordnung dennoch plausibel.

Konsequenterweise sollten für Insulin neben Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln auch Blutzuckermessgeräte, Stechhilfen und Insulinpens bzw. Kolbenspritzen nach weiterer Interpretation der Fachinformation berücksichtigt werden.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.9, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Modul 2, Abschnitt 2.1.2 des Dossiers macht der pU Angaben zum Wirkmechanismus von Empagliflozin und anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander. Die Beschreibung ist ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

In Modul 2, Abschnitt 2.2 des Dossiers stellt der pU den in Deutschland gültigen Zulassungsstatus hinreichend dar.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich jeweils in Abschnitt 3.4 der Module 3A bis 3C des Dossiers.

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.5 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Informationen zum Risk-Management-Plan sowie Annex IIB des European Public Assessment Reports) weitgehend vollständig. Dabei verweist der pU darauf, dass der Annex IV nicht vorliegt.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Empagliflozin ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als:

- **Monotherapie:** Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.
- **Add-on-Kombinationstherapie:** In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Aus den zugelassenen Anwendungsgebieten ergeben sich insgesamt 5 Fragestellungen. Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin werden getrennt nach diesen 5 Fragestellungen in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Empagliflozin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Monotherapie mit Empagliflozin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)	Zusatznutzen nicht belegt
B1	Empagliflozin plus Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)	Zusatznutzen nicht belegt
B2	Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Metformin und Insulin	<i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)</i>	Zusatznutzen nicht belegt
C	Empagliflozin plus mindestens zwei andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin	Metformin plus Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)</i>	Zusatznutzen nicht belegt
D	Empagliflozin plus Insulin (mit oder ohne OAD)	Metformin plus Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)</i>	Zusatznutzen nicht belegt
OAD: orales Antidiabetikum			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 11 zeigt die Anzahl der GKV-Patienten in den verschiedenen Indikationen.

Tabelle 11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Monotherapie mit Empagliflozin	Patienten mit einer Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird	337 002 ^a	Die Angaben zur Anzahl der Patienten in den 4 Indikationen sind nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel.
Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin	Patienten mit einer Kombination mit einem anderen blutzuckersenkendem Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	555 128 ^a	Die Berechnungen des pU zur Anzahl der Patienten für die Kombination Empagliflozin + Metformin (267 341) und Empagliflozin + ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel (287 787) sind nicht nachvollziehbar. Daher wurden diese Angaben aus den vom pU eingereichten Daten der IMS-Disease-Analyzer-Studie entnommen.
	davon Empagliflozin plus Metformin Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Metformin und Insulin	512 462 ^b 42 666 ^b	
Empagliflozin plus mindestens zwei andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin	Patienten mit einer Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	68 854 ^a	
Empagliflozin plus Insulin (mit oder ohne OAD)	Patienten mit einer Kombination mit Insulin (mit oder ohne OAD)	328 263 ^{ac}	
a: Angaben des pU b: Schätzungen des Instituts auf Basis der vom pU eingereichten Daten der IMS-Disease-Analyzer-Studie c: Der pU berücksichtigt bei der Berechnung der Patientenzahlen auch Patienten mit einer Kombination aus Insulin und GLP-1-Rezeptoragonisten. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1: Glucagon-like Peptide 1; OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In Tabelle 12 sind die Jahrestherapiekosten für die GKV pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien in den verschiedenen Indikationen dargestellt.

Tabelle 12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
A: Monotherapie mit Empagliflozin			Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Empagliflozin und den zweckmäßigen Vergleichstherapien sind trotz des zu niedrig angesetzten Verbrauchs von Humaninsulin in der Größenordnung dennoch plausibel.
Empagliflozin	Patienten mit einer Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin auf- grund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird	657,39–770,72 ^a	
Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)		44,19–192,39 ^a	
B1: Empagliflozin plus Metformin			Konsequenterweise sollten für Insulin neben Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln auch Blutzuckermessgeräte, Stechhilfen und Insulinpens bzw. Kolbenspritzen nach weiterer Interpretation der Fachinformation berücksichtigt werden.
Empagliflozin plus Metformin	Patienten mit einer Kombination von einem anderen blutzuckersenkendem Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	691,10–870,69 ^a	
Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)		78,40–292,86 ^a	
Humaninsulin ^b		525,46–1145,44 ^{ac}	
B2: Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Metformin und Insulin			
Empagliflozin plus ein anderes blutzucker- senkendes Arzneimittel außer Metformin und Insulin	Patienten mit einer Kombination von einem anderen blutzuckersenkendem Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	657,39–770,72 ^a plus Kosten für ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Metformin und Insulin	
Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)		78,40–292,86 ^a	
Humaninsulin ^b		525,46–1145,44 ^{ac}	

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
C: Empagliflozin plus mindestens zwei andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin			
Empagliflozin plus mindestens zwei andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin	Patienten mit einer Kombination von mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	657,39–770,72 ^a plus Kosten für mindestens zwei andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin	
Metformin plus Humaninsulin		525,46–1176,59 ^{ad}	
Humaninsulin ^e		525,46–1145,44 ^{ac}	
D: Empagliflozin plus Insulin (mit oder ohne OAD)			
Empagliflozin plus Humaninsulin (mit oder ohne OAD)	Patienten mit einer Kombination mit Insulin (mit oder ohne OAD)	1148,80–1846,84 ^a (mit oder ohne Kosten für OADs)	
Metformin plus Humaninsulin		525,62–1176,59 ^{ad}	
Humaninsulin ^e		525,46–1145,44 ^{ac}	
a: Angaben des pU b: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen. c: Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Humaninsulin allein wurde die Packungsgröße (3000 IE) der intermediär wirkend kombiniert mit schnell wirkenden Humaninsuline herangezogen d: Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten der Kombinationstherapie aus Metformin und Humaninsulin wurde die Packungsgröße (5000 IE) der intermediär wirkenden Humaninsuline herangezogen. e: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IE: Internationale Einheit; OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

Die nachfolgend beschriebenen Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung gelten für alle in diesem Dossier dargestellten Indikationsgebiete.

In der Fach- und Gebrauchsinformation von Empagliflozin (Jardiance®) werden keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals und die Infrastruktur genannt. Detaillierte Informationen zur Anwendung, Dosierung und Einnahme, zu Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sowie zur Anwendung bei bestimmten Patientengruppen sind der Fachinformation von Empagliflozin zu entnehmen und werden im Folgenden zusammengefasst.

Gegenanzeigen

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile der Tabletten.*

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei

- *Typ-1-Diabetikern: Empagliflozin sollte bei diesen Patienten nicht angewendet werden*
- *Eingeschränkter Nierenfunktion: Bei einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl < 60 ml/min sollte keine Therapie mit Empagliflozin begonnen werden. Bei Patienten, die Jardiance® vertragen und deren eGFR oder CrCl dauerhaft unter 60 ml/min/1,73 m² oder 60 ml/min liegt, sollte die Empagliflozin-Dosis 10 mg einmal täglich betragen. Empagliflozin sollte bei einer persistierenden eGFR oder CrCl unter 45 ml/min/1,73 m² oder 45 ml/min abgesetzt werden und bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder bei Dialysepatienten nicht angewendet werden.*

Kontrollen der Nierenfunktion werden empfohlen vor Beginn einer Therapie mit Empagliflozin und mindestens einmal jährlich während der Behandlung, sowie vor Beginn einer Begleittherapie, die sich negativ auf die Nierenfunktion auswirken kann.

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

- *Älteren Patienten: Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, kann ein höheres Risiko für einen durch osmotische Diurese bedingten Volumenmangel bestehen. Der Beginn*

einer Therapie mit Empagliflozin bei Patienten, die 85 Jahre oder älter sind, wird aufgrund fehlender Erfahrungen nicht empfohlen.

- *Patienten mit Risiko von Volumenmangel:* Aufgrund des Wirkmechanismus von SGLT-2-Inhibitoren kann die osmotische Diurese zu einer mäßigen Blutdrucksenkung führen. Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn eine durch Empagliflozin induzierte Blutdrucksenkung ein Risiko darstellen kann, wie z. B. bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, mit Antihypertensiva-Behandlung und Hypotonie in der Vorgeschichte oder Patienten, die 75 Jahre oder älter sind. Bei Erkrankungen, die zu Flüssigkeitsverlust führen können, wird eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus und der Elektrolyte empfohlen. Bei Flüssigkeitsverlust sollte die Behandlung mit Empagliflozin bis zu dessen Behebung unterbrochen werden.
- *Harnwegsinfektionen:* Die Gesamthäufigkeit von Harnwegsinfektionen war bei mit Empagliflozin 25 mg und mit Placebo behandelten Patienten vergleichbar, während sie bei mit Empagliflozin 10 mg behandelten Patienten höher war. Komplizierte Harnwegsinfektionen traten bei mit Empagliflozin bzw. Placebo behandelten Patienten mit vergleichbarer Häufigkeit auf. Bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen sollte eine Unterbrechung der Behandlung in Erwägung gezogen werden.
- *Herzinsuffizienz:* Erfahrungen bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Schweregrade I-II sind begrenzt, für die NYHA-Schweregrade III-IV fehlen sie.
- *Laktoseintoleranz:* Die Tabletten enthalten Laktose, weshalb sie von Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption nicht eingenommen werden sollen.

Dosierung und Einnahme

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich für die Monotherapie und add-on-Kombinationstherapie mit anderen Antidiabetika einschließlich Insulin. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 25 mg. Bei Anwendung von Empagliflozin 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 Tabletten können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Wenn eine Dosis vergessen wird, sollte diese sobald wie möglich eingenommen werden. Es sollte keine Einnahme der doppelten Dosis am gleichen Tag erfolgen.

Wechselwirkungen

- *Wirkungen anderer Arzneimittel auf Empagliflozin*

- *Empagliflozin ist ein Substrat der Aufnahme-Transporter OAT3, OATP1B1 und OATP1B3 und für P-Glykoprotein (P-gp). Interaktionsstudien mit Empagliflozin und Inhibitoren dieser Aufnahme-Transporter und von P-gp führten zu Veränderungen in C_{max} und AUC, die als klinisch nicht relevant eingestuft wurden.*

- *Wechselwirkungsstudien bei gesunden Probanden lassen darauf schließen, dass die Pharmakokinetik von Empagliflozin nicht durch die gleichzeitige Anwendung von Metformin, Glimepirid, Pioglitazon, Sitagliptin, Linagliptin, Warfarin, Verapamil, Ramipril, Simvastatin, Torasemid und Hydrochlorothiazid beeinflusst wird.*

- *Wirkungen von Empagliflozin auf andere Arzneimittel*

- *In-vitro-Studien zeigten durch Empagliflozin keine Hemmung, Inaktivierung oder Induktion von CYP450-Isoenzymen; auch die Aufnahme-Transporter OAT3 und OATP1B1/1B3 werden bei klinisch relevanten Plasmakonzentrationen beim Menschen nicht gehemmt. Zudem bewirkt Empagliflozin in therapeutischen Dosen keine Hemmung von P-gp.*

- *Wechselwirkungsstudien bei gesunden Probanden lassen darauf schließen, dass Empagliflozin keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metformin, Glimepirid, Pioglitazon, Sitagliptin, Linagliptin, Simvastatin, Warfarin, Ramipril, Digoxin, Diuretika und oralen Kontrazeptiva hat.*

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

- *Insulin und Insulin-Sekretagoga: Diese können das Hypoglykämie-Risiko erhöhen, weshalb bei einer Kombinationstherapie mit Empagliflozin ihre Dosierung möglicherweise zu reduzieren ist, um das Hypoglykämie-Risiko zu senken.*

- *Die Interaktion mit Lebensmitteln wird als nicht klinisch relevant eingestuft.*

Für die Anwendung von Empagliflozin bei Schwangeren liegen bisher keine Erfahrungen vor. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung während der Frühschwangerschaft vermieden werden und eine Anwendung im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel wird nicht empfohlen. Nachdem keine Daten vorliegen, ob Empagliflozin in die Muttermilch übergeht, soll Empagliflozin während der Stillzeit nicht angewendet werden. Zu Auswirkungen auf die Fertilität liegen bislang keine Ergebnisse für den Menschen vor.

Boehringer Ingelheim stellt sicher, dass das Pharmakovigilanz-System vor Produkteinführung und während der Vermarktung des Produkts, funktionsfähig ist.

6 Literatur

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]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 25.09.2014 [Zugriff: 16.10.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-922/VerfO_2014-06-19.pdf.
3. Boehringer Ingelheim. Jardiance 10 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Boehringer Ingelheim. Jardiance 25 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Linagliptin: erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-11 [online]. 29.11.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 144). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-11_Linagliptin_Erneute_Nutzenbewertung_35a_Absatz_5b_SGB_V.pdf.
6. Boehringer Ingelheim. BI 10773 (Empagliflozin) cardiovascular outcome event trial in type 2 diabetes mellitus patients (EMPA-REG OUTCOME): full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 14.10.2014 [Zugriff: 27.10.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01131676>.
7. IMS Health. IMS Disease Analyzer: Patientenpotenziale im Diabetes Markt [unveröffentlicht]. 2013.
8. Waldeck B. eGFR calculated by MDRD by age groups and gender (PPS set) [unveröffentlicht].
9. Merker L, Gallwitz B, Waldeck B, Schoene K. Prävalenz der Hypertonie in Korrelation zur Nierenfunktion bei Typ-2-Diabetes mellitus in Deutschland [Poster]. 36. Wissenschaftlicher Kongress der Deutschen Hochdruckliga; 06.-08.12.2012; Berlin, Deutschland.
10. Fricke U, Schwabe U. Neue Arzneimittel 2012. In: Schwabe U, Paffrath D (Ed). Arzneiverordnungs-Report 2013: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin: Springer; 2013. S. 47-120.
11. AbZ-Pharma. Metformin AbZ 850 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2014 [Zugriff: 27.10.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. AbZ-Pharma. Metformin-CT 500 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2014 [Zugriff: 27.10.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Lilly. Huminsulin: Fachinformation [online]. 06.2012 [Zugriff: 21.10.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

14. Novo Nordisk. Actrapid: Fachinformation [online]. 06.2014 [Zugriff: 27.10.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Novo Nordisk. Actraphane: Fachinformation [online]. 11.2012 [Zugriff: 27.10.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Novo Nordisk. Protaphane: Fachinformation [online]. 11.2012 [Zugriff: 14.02.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. Ratiopharm. Metformin-ratiopharm 500 mg/850 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2014 [Zugriff: 27.10.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Sanofi. Insuman Basal 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone: Fachinformation [online]. 07.2012 [Zugriff: 15.08.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Sanofi. Insuman Basal 40 I. E./ml Injektionssuspension in einer Durchstechflasche: Fachinformation [online]. 07.2012 [Zugriff: 13.08.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Sanofi. Insuman Basal SoloStar 100 I. E./ml Injektionssuspension in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. 07.2012 [Zugriff: 29.08.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Sanofi. Insuman Comb 15 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone: Fachinformation [online]. 07.2012 [Zugriff: 15.08.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Sanofi. Insuman Comb 25 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone: Fachinformation [online]. 07.2012 [Zugriff: 27.08.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Sanofi. Insuman Comb 25 40 I. E./ml Injektionssuspension in einer Durchstechflasche [online]. 07.2012 [Zugriff: 15.08.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Sanofi. Insuman Comb 25 SoloStar 100 I. E./ml Injektionssuspension in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. 07.2012 [Zugriff: 29.08.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. Sanofi. Insuman Comb 50 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone: Fachinformation [online]. 07.2012 [Zugriff: 15.08.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Sanofi. Insuman Infusat 100 I. E./ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche: Fachinformation [online]. 07.2012 [Zugriff: 23.08.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Sanofi. Insuman Infusat 100 I. E./ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche: Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 27.10.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Sanofi. Insuman Rapid 40 I. E./ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche: Fachinformaton [online]. 07.2012 [Zugriff: 29.08.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. Sanofi. Insuman Rapid 100 I. E./ml Injektionslösung in einer Patrone: Fachinformation [online]. 07.2012 [Zugriff: 15.08.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Sanofi. Insuman Rapid SoloStar 100 I. E./ml Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. 07.2012 [Zugriff: 29.08.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Sanofi. Euglucon N: Fachinformation [online]. 06.2014 [Zugriff: 27.10.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

32. Sanofi. Amary: Fachinformation [online]. 10.2013 [Zugriff: 21.10.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

33. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung [online]. 24.01.2011 [Zugriff: 08.10.2014]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003099004.pdf?__blob=publicationFile.

Anhang A – Ergebnisse der Studie 1245.28

Tabelle 13: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin 25 mg + Metformin vs. Glimepirid + Metformin (104 Wochen)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Empagliflozin + Metformin		Glimepirid + Metformin		Empagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
1245.28					
Mortalität					
Gesamtmortalität	765	5 (0,7)	780	5 (0,6)	POR 1,02 [0,29; 3,54]; > 0,999 ^a
Morbidität					
MACE 3	765	12 (1,6)	780	16 (2,1)	0,76 [0,36; 1,61]; 0,569 ^a
kardiovaskulärer Tod	765	1 (0,1)	780	4 (0,5)	0,25 [0,03; 2,28]; 0,374 ^a
nicht tödlicher Myokardinfarkt	765	3 (0,4)	780	7 (0,9)	POR 0,46 [0,13; 1,58]; 0,342 ^a
nicht tödlicher Schlaganfall	765	9 (1,2)	780	7 (0,9)	POR 1,31 [0,49; 3,51]; 0,624 ^a
Nebenwirkungen					
UE	765	661 (86,4)	780	673 (86,3)	
SUE	765	119 (15,6)	780	89 (11,4)	1,36 [1,06; 1,76]; 0,017 ^a
Abbruch wegen UE	765	39 (5,1)	780	34 (4,4)	1,17 [0,75; 1,83]; 0,494
symptomatische Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl)	765	5 (0,7)	780	62 (7,9)	0,08 [0,03; 0,20]; < 0,001 ^a
symptomatische Hypoglykämien (54 mg/dl ≤ PG ≤ 70 mg/dl)	765	8 (1,0)	780	104 (13,3)	0,08 [0,04; 0,16]; < 0,001 ^a
schwere Hypoglykämien	Zu diesem Endpunkt lag keine relevante Auswertung vor.				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege ^b	765	112 (14,6)	780	55 (7,1)	2,02 [1,50; 2,73]; < 0,001 ^a
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse ^b	765	91 (11,9)	780	46 (5,9)	1,95 [1,40; 2,73]; < 0,001 ^a
Genitalinfektionen ^c	765	90 (11,8)	780	17 (2,2)	5,40 [3,25; 8,98]; < 0,001
a: eigene Berechnung, exakter Fisher-Test b: Auswertung nach Systemorganklasse (MedDRA-SOC) c: Auswertung (vorab geplant) gemäß durch pU entwickelte MedDRA-Abfrage KI: Konfidenzintervall; MACE: major adverse cardiovascular events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PG: Plasmaglukose; POR: Peto Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 14: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin 25 mg + Metformin vs. Glimepirid + Metformin (104 Wochen)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Empagliflozin + Metformin			Glimepirid + Metformin			Empagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung Studienende MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung Studienende MW ^b (SE)	
1245.28							
Morbidität							
EQ-5D VAS				keine verwertbaren Daten ^a			
Ergänzender Endpunkt Körpergewicht							
Veränderung Körpergewicht zu Woche 104	765	82,52 (0,69)	-3,12 (0,13)	780	83,03 (0,69)	1,34 (0,13)	-4,46 [-4,81; -4,10]; < 0,001
a: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten > 30 % war, werden die Daten nicht dargestellt. b: Adjustiert für Ausgangswerte, HbA1c, Nierenfunktion (eGFR) und geografische Region eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D VAS: Euro-Qol-5D visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; vs.: versus							

Anhang B – Charakteristika der Studien 1245.28, 1245.23/1245.31 und 1275.1

Tabelle 15: Charakterisierung der Studien, die für den indirekten Vergleich über Brückenkompator Empagliflozin 25 mg potenziell relevant sind – RCT, indirekter Vergleich I (Brückenkompator Empagliflozin 25 mg): Empagliflozin 10 mg + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Intervention vs. Brückenkompator						
1275.1	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, einem BMI ≤ 45 kg/m ² und mit einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Monotherapie oder therapienaiv	jeweils in Kombination mit Metformin ^b : ▪ Empagliflozin 10 mg (N = 140) ▪ Empagliflozin 25 mg (N = 141) ▪ Empagliflozin 10 mg / Linagliptin 5 mg (N = 136)^c ▪ Empagliflozin 25 mg / Linagliptin 5 mg (N = 137)^c ▪ Linagliptin 5 mg (N=132)^c	▪ Run-in-Phase: 2 Wochen ▪ Studienbehandlung: 52 Wochen ▪ Nachbeobachtung: 4 Wochen	194 Studienzentren in 22 Ländern 08/2011–09/2013	Primärer Endpunkt: Veränderung des HbA1c nach 24 Wochen Behandlung Sekundäre Endpunkte: Morbidität, Nebenwirkungen, Hypoglykämien
1245.23 / 1245.31 ^d (Extension)	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, einem BMI ≤ 45 kg/m ² und mit einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle unter einer Therapie mit Metformin ± Sulfonylharnstoff	jeweils in Kombination mit Metformin ^e : ▪ Empagliflozin 10 mg (N = 217) ▪ Empagliflozin 25 mg (N = 214) ▪ Placebo (N = 207)^c	1245.23: ▪ Run-in-Phase: 2 Wochen ▪ Studienbehandlung: 24 Wochen - Nachbeobachtung: Eine Woche oder Aufnahme in die Extensionsstudie - Extension 1245.31: ▪ Studienbehandlung: 52 Wochen ▪ Nachbeobachtung: 4 Wochen	148 Studienzentren in 12 Ländern 1245.23: 07/2010–02/2012 1245.31: 02/2011–05/2013	Primärer Endpunkt: Veränderung des HbA1c nach 24 und weiteren 52 Wochen (Extension) Sekundäre Endpunkte: Morbidität, Nebenwirkungen, Hypoglykämien

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Studien, die für den indirekten Vergleich über Brückenkompator Empagliflozin 25 mg potenziell relevant sind – RCT, indirekter Vergleich I (Brückenkompator Empagliflozin 25 mg): Empagliflozin 10 mg + Metformin vs. Glimepirid + Metformin (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator						
1245.28	siehe Angaben in Tabelle 5 auf Seite 15					
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.						
b: Studienarme zu Therapienaiven sind für den indirekten Vergleich nicht relevant. Auf eine Darstellung wird verzichtet.						
c: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.						
d: Der Studienbericht 1245.31 umfasst die Extensionsphase von 3 Studien, von denen ausschließlich die Studie 1245.23 (Metformin-Hintergrundtherapie) als relevante Studie für den indirekten Vergleich dargestellt wird.						
e: Studienarme zur Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff sind für den indirekten Vergleich nicht relevant. Auf eine Darstellung wird verzichtet.						
BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: Glykohämoglobin; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Tabelle 16: Charakterisierung der Interventionen der potenziell relevanten Studien – RCT, indirekter Vergleich I: Empagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkomparator
Intervention vs. Brückenkomparator		
1275.1	Empagliflozin 10 mg/Tag in Kombination mit Metformin + Placebo für Empagliflozin 25 mg und Linagliptinkomponenten oral 1-mal täglich morgens	Empagliflozin 25 mg/Tag in Kombination mit Metformin + Placebo für Empagliflozin 10 mg und Linagliptinkomponenten oral 1-mal täglich morgens
Vorbehandlung ^a : ▪ 12 Wochen vor Randomisierung waren keine Antidiabetika mit Ausnahme von Metformin erlaubt. ▪ Die Patienten sollten mindestens 12 Wochen vor der Randomisierung mit Metformin ≥ 1500 mg/Tag (oder max. tolerierbarer Dosierung oder max. Dosierung je nach Zulassung) in stabiler Dosierung vorbehandelt sein. Begleitbehandlung: ▪ Die Metformindosis sollte während der gesamten Studie unverändert aufrechterhalten werden. ▪ Eine hyperglykämische Notfallmedikation war innerhalb definierter Glukosegrenzwerte erlaubt.		
1245.23 / 1245.31 (Extension)	Empagliflozin 10 mg/Tag in Kombination mit Metformin + Placebo für Empagliflozin 25 mg oral 1-mal täglich morgens	Empagliflozin 25 mg/Tag in Kombination mit Metformin + Placebo für Empagliflozin 10 mg oral 1-mal täglich morgens
Vorbehandlung ^b : ▪ 12 Wochen vor Randomisierung waren keine Antidiabetika mit Ausnahme von Metformin erlaubt. ▪ Die Patienten sollten mindestens 12 Wochen vor der Randomisierung mit Metformin ≥ 1500 mg/Tag (oder max. tolerierbarer Dosierung oder max. Dosierung je nach Zulassung) in stabiler Dosierung vorbehandelt sein. Begleitbehandlung: ▪ Die Metformindosis sollte während der gesamten Studie unverändert aufrechterhalten werden. ▪ Eine hyperglykämische Notfallmedikation war innerhalb definierter Glukosegrenzwerte erlaubt.		
Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator		
1245.28	siehe Angaben in Tabelle 6 auf Seite 16	
a: Studienarme mit therapienaiven Patienten sind für den indirekten Vergleich irrelevant und werden nicht berücksichtigt		
b: Studienarmen mit Dreifachtherapie (dort waren auch Sulfonylharnstoffe erlaubt) sind für den indirekten Vergleich irrelevant und werden nicht berücksichtigt.		
max.: maximal; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Tabelle 17: Charakterisierung der Populationen der potenziell relevanten Studien (Demographie) – RCT, indirekter Vergleich I (Brückenkompator Empagliflozin 25 mg): Empagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre]	Geschlecht [w / m]	BMI	Ethnie n (%)			Therapie- abbrecher ^b n (%)	
					Weiß	asiatisch	andere ^a		
Intervention vs. Brückenkomparator									
1275.1									
Empa 10 mg + Met	137	56 (11)	43 / 57	31,02 (5,27)	103 (75,2)	20 (14,6)	14 (10,2)	16 (11,4)	
Empa 25 mg + Met	140	56 (10)	54 / 46	31,80 (5,28)	100 (71,4)	20 (14,3)	20 (14,3)	10 (7,1)	
1245.23									
Empa 10 mg + Met	217	56 (10)	42 / 58	29,12 (5,48)	112 (51,6)	99 (45,6)	6 (2,8)	8 (3,7)	
Empa 25 mg + Met	213	56 (10)	44 / 56	29,72 (5,72)	113 (53,1)	98 (46,0)	2 (0,9)	17 (8,0)	
Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator									
1245.28									
Empa 25 mg + Met	765	56 (10)	44 / 56	29,95 (5,28)	498 (65,1)	254 (33,2)	13 (1,7)	125 (16,3)	
Glimepirid + Met	780	56 (10)	46 / 54	30,27 (5,30)	519 (66,5)	253 (32,4)	8 (1,0)	142 (18,2)	
a: eigene Berechnung b: bezogen auf die randomisierte Population BMI: Body-Mass-Index; Empa: Empagliflozin; HbA1c: Glykohämoglobin; Met: Metformin; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein HbA1c-Ausgangswert gemessen wurde; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich									

Tabelle 18: Charakterisierung der Populationen der potenziell relevanten Studien (Diabetesdauer) – RCT, indirekter Vergleich I (Brückenkompator Empagliflozin 25 mg): Empagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

Studie Gruppe	N	Diabetesdauer [Jahre] n (%)			
		≤ 1	> 1 und ≤ 5	> 5 und ≤ 10	> 10
Intervention vs. Brückenkompator					
1275.1					
Empa 10 mg + Met	137	13 (9,5)	51 (37,2)	39 (28,5)	34 (24,8)
Empa 25 mg + Met	140	10 (7,1)	50 (35,7)	50 (35,7)	30 (21,4)
1245.23					
Empa 10 mg + Met	217	20 (9,2)	78 (35,9)	68 (31,3)	51 (23,5)
Empa 25 mg + Met	213	19 (8,9)	69 (32,4)	74 (34,7)	51 (23,9)
Vergleichstherapie vs. Brückenkompator					
1245.28					
Empa 25 mg + Met	765	79 (10,3)	341 (44,6)	214 (28,0)	131 (17,1)
Glimepirid + Met	780	93 (11,9)	336 (43,1)	211 (27,1)	140 (17,9)
HbA1c: Glykohämoglobin; Met: Metformin; N: Anzahl Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein HbA1c-Ausgangswert gemessen wurde; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus;					

Tabelle 19: Charakterisierung der Populationen der potenziell relevanten Studien (Krankheitsschwere) – RCT, indirekter Vergleich I (Brückenkompator Empagliflozin 25 mg): Empagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

Studie Gruppe	N	HbA1c			Nierenfunktion eGFR [ml/min/1,73 m²]			
		n (%)			n (%)			
		< 8	≥ 8 und > 9	≥ 9	< 60	≥ 60 und < 90	≥ 90	
Intervention vs. Brückenkomparator								
1275.1								
Empa 10 mg + Met	137	80 (58,4)	35 (25,5)	22 (16,1)	5 (3,6)	68 (49,6)	64 (46,7)	
Empa 25 mg + Met	140	73 (52,1)	48 (34,3)	19 (13,6)	2 (1,4)	78 (55,7)	60 (42,9)	
1245.23								
Empa 10 mg + Met	217	122 (56,2)	67 (30,9)	28 (12,9)	9 (4,1)	112 (51,6)	96 (44,2)	
Empa 25 mg + Met	213	124 (58,2)	66 (31,0)	23 (10,8)	14 (6,6)	108 (50,7)	91 (42,7)	
Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator								
1245.28								
Empa 25 mg + Met	765	452 (59,1)	210 (27,5)	103 (13,5)	13 (1,7)	439 (57,4)	313 (40,9)	
Glimepirid + Met	780	465 (59,6)	220 (28,2)	95 (12,2)	22 (2,8)	440 (56,4)	318 (40,8)	
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; Empa: Empagliflozin; HbA1c: Glykohämoglobin; Met: Metformin; N: Anzahl Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein HbA1c-Ausgangswert gemessen wurde; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus								

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Breidert, Matthias	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Westermann, Sabine; Deutscher Diabetiker Bund e.V.	nein	nein / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?