

IQWiG-Berichte – Nr. 399

**Empagliflozin –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A16-12
Version: 1.0
Stand: 30.05.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Empagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

29.02.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-12

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

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:

- Gregor Moritz
- Wolfram Groß
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser
- Anja Schwalm
- Ulrike Seay
- Siw Waffenschmidt

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	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	10
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 B: Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin	13
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung B)	13
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B)	16
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung B)	16
2.5 Fragestellung C: Empagliflozin plus mindestens 2 andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin	17
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung C)	17
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung C)	17
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung C)	17
2.6 Fragestellung D: Empagliflozin plus Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)	18
2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung D)	18
2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung D)	18
2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung D)	18
2.7 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	19
2.8 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	20
2.8.1 Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier	20
2.8.2 Kommentar zur Fragestellung A: Empagliflozin Monotherapie	22

2.8.3	Kommentar zur Fragestellung B: Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin.....	22
2.8.3.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1).....	22
2.8.3.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 B).....	23
2.8.3.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien	23
2.8.3.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	23
2.8.3.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	24
2.8.3.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	26
2.8.3.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	26
2.8.3.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	26
2.8.3.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen.....	26
2.8.3.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	26
2.8.3.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	27
2.8.4	Kommentar zur Fragestellung C: Empagliflozin plus 2 weitere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin	29
2.8.5	Kommentar zur Fragestellung D: Empagliflozin plus Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)	30
3	Kosten der Therapie	31
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A-D, Abschnitt 3.2).....	31
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	31
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	31
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	33
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A-D, Abschnitt 3.3)	33
3.2.1	Behandlungsdauer	34
3.2.2	Verbrauch	34
3.2.3	Kosten.....	34
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	34
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	34
3.2.6	Versorgungsanteile	35

3.3	Konsequenzen für die Bewertung	35
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung	36
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	36
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	37
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	38
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	39
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	40
5	Literatur	44
Anhang A – Kommentar zur zusätzlichen Fragestellung des pU und zur Studie EMPA-REG-Outcome		
46		
A.1	– Fragestellung des pU	46
A.2	– Beschreibung der EMPA-REG-Outcome Studie	47
A.3	– Zusammenfassung	81
Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)		
83		

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Empagliflozin.....	5
Tabelle 3: Empagliflozin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Empagliflozin.....	10
Tabelle 5: Empagliflozin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	19
Tabelle 6: Fragestellungen des pU und der Dossierbewertung zu Empagliflozin	20
Tabelle 7: Empagliflozin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	37
Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	39
Tabelle 10: Charakterisierung der Studie – EMPA-REG-Outcome	48
Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention der Studie – EMPA-REG-Outcome.....	49
Tabelle 12: Charakterisierung der Populationen in der Studie EMPA-REG-Outcome (Alter, Geschlecht, BMI, Ethnie, Therapie- und Studienabbruch).....	51
Tabelle 13: Charakterisierung der Populationen in der Studie EMPA-REG-Outcome (Diabetesdauer)	51
Tabelle 14: Charakterisierung der Populationen in der Studie EMPA-REG-Outcome (Nüchternblutzucker, HbA1c und Nierenfunktion)	52
Tabelle 15: Antidiabetische Therapie zu Studienbeginn in der Studie EMPA-REG-Outcome	53
Tabelle 16: Begleitbehandlung zu Studienbeginn in der Studie EMPA-REG-Outcome (Antihypertensiva).....	54
Tabelle 17: Änderungen in der Therapie mit Insulin im Vergleich zu Studienbeginn in der Studie EMPA-REG-Outcome	59
Tabelle 18: Zusätzliche antidiabetische Medikation nach Studienbeginn in der Studie EMPA-REG-Outcome	60
Tabelle 19: Einsatz von antidiabetischer Notfallmedikation in der Studie EMPA-REG-Outcome	61
Tabelle 20: Bedarf antidiabetischer Notfallmedikation in der Studie EMPA-REG-Outcome über die Zeit.....	62
Tabelle 21: Begleitbehandlung nach Studienbeginn in Studie EMPA-REG-Outcome (Antihypertensiva).....	63

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Datenlage des pU für den indirekten Vergleich I	15
Abbildung 2: Datenlage des pU für den indirekten Vergleich II	16
Abbildung 3: Studiendesign EMPA-REG-Outcome Studie	50
Abbildung 4: Nüchternblutzucker-Wert-Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert in der EMPA-REG-Outcome Studie (ITT)	55
Abbildung 5: HbA1c-Wert-Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert in der EMPA-REG-Outcome Studie (ITT).....	56
Abbildung 6: Anteile Patienten in der Studie EMPA-REG-Outcome, die nach 12 Behandlungswochen einen gegebenen Nüchternblutzucker-Schwellenwert überschritten (Berechnung basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung).....	57
Abbildung 7: Anteile Patienten in der Studie EMPA-REG-Outcome, die nach 52 Behandlungswochen einen gegebenen Nüchternblutzucker-Schwellenwert überschritten (Berechnung basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung).....	58
Abbildung 8: Anteil Patienten in der Studie EMPA-REG-Outcome mit Notfallmedikation über die Zeit	62
Abbildung 9: Veränderung des systolischen Blutdruckes im Vergleich zum Ausgangswert in der EMPA-REG-Outcome Studie (ITT)	64
Abbildung 10: Anteile Patienten in der Studie EMPA-REG-Outcome, die nach 12 Behandlungswochen einen gegebenen systolischen Schwellenwert von 140 mmHg überschritten (Berechnung basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung).....	65
Abbildung 11: Anteile Patienten in der Studie EMPA-REG-Outcome, die nach 52 Behandlungswochen einen gegebenen systolischen Schwellenwert von 140 mmHg überschreiten (Berechnung basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung).....	65
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod (Subpopulation Europa)	67
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod (Subpopulation Nordamerika).....	68
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod (Subpopulation Lateinamerika).....	69
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod (Subpopulation Afrika)	70
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod (Subpopulation Asien).....	71
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall (Subpopulation Europa)	72

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall (Subpopulation Nordamerika).....	73
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall (Subpopulation Lateinamerika).....	74
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall (Subpopulation Afrika)	75
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall (Subpopulation Asien).....	76
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt (Subpopulation Europa)	77
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt (Subpopulation Nordamerika).....	78
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt (Subpopulation Lateinamerika).....	79
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt (Subpopulation Afrika)	80
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt (Subpopulation Asien).....	81

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
BÄK	Bundesärztekammer
eGFR	estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EMA	European Medicines Agency
GLP	Glucagon-like Peptide
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
HbA1c	Glykohämoglobin
MACE	Major adverse cardiovascular events
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
OAD	orales Antidiabetikum
PG	Plasmaglukose
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
CrCL	Kreatinin-Clearance
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse gemäß MedDRA)

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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Der pharmazeutischen Unternehmer (pU) hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmals zum 15.08.2014 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der pU hat jetzt eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt.

Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.02.2016 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.

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

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 gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.7	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.8	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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. Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmals zum 15.08.2014 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Dieses wurde in der Dossierbewertung A14-26 sowie dem zugehörigen Addendum A14-50 bewertet. Der pU hat jetzt eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.02.2016 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 4 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Empagliflozin

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)
B	Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) (<i>Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen</i>)
C	Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	Metformin plus Humaninsulin (<i>Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich</i>)
D	Kombination mit Insulin, mit oder ohne OAD, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Metformin plus Humaninsulin (<i>Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich</i>)
a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA 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 Mindestdauer von 24 Wochen.

Ergebnisse

Fragestellung A: Monotherapie mit Empagliflozin

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

Fragestellung B: Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin

Zur Fragestellung B legt der pU eine direkt vergleichende Studie (1245.28) zur Untersuchung von Empagliflozin in der Fixdosis 25 mg/Tag (in Kombination mit Metformin) vor. Darüber hinaus legt er 3 weitere Studien für 2 indirekte Vergleiche zur Untersuchung von Empagliflozin in der Fixdosis 10 mg/Tag (in Kombination mit Metformin) vor. Diese insgesamt 4 Studien wurden bereits im ersten Dossier sowie dem zugehörigen Stellungnahmeverfahren zu Empagliflozin vorgelegt.

Mit dem jetzigen Dossier hat der pU keine neuen Studien vorgelegt, jedoch neue Langzeitdaten zu einer der 4 Studien (Studie 1245.28) sowie neue Analysen zu den bereits aus der ersten Nutzenbewertung bekannten indirekten Vergleichen.

Unabhängig von der Frage, ob die vom pU vorgelegten Daten überhaupt für die Nutzenbewertung relevant sind, ist die Bewertung des pU inhaltlich unvollständig, da er nicht alle relevanten Endpunkte ausgewertet hat. Die vom pU vorgelegten Unterlagen sind überdies in sich widersprüchlich.

Direkter Vergleich

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin legt der pU die Studie 1245.28 vor. Im Vergleich zur Erstbewertung ergänzt der pU Daten zum Beobachtungszeitpunkt 4 Jahre nach Studienbeginn (in der Erstbewertung lagen Daten zum Zeitpunkt 2 Jahre nach Studienbeginn vor). Die Studie 1245.28 kann keine ausreichend sichere Einschätzung zum zulassungskonformen Einsatz von Empagliflozin (Startdosis 10 mg/Tag) im Vergleich zu Glimepirid geben (siehe Erstbewertung A14-26).

In seiner Auswertung der Studie 1245.28 präsentiert der pU Ergebnisse zu mehreren patientenrelevanten Endpunkten nicht, obwohl bereits aus der ersten Dossierbewertung von Empagliflozin, dem zugehörigen Addendum als auch dem Beschluss des G-BA bekannt ist, welche patientenrelevanten Endpunkte für die Nutzenbewertung relevant sind. Insbesondere wertet der pU teilweise spezifische unerwünschte Ereignisse nicht aus, bei denen sich ein Nachteil von Empagliflozin gegenüber Glimepirid zeigte (z. B. Erkrankungen der Nieren und Harnwege).

Indirekte Vergleiche

Da der pU für die zulassungskonforme Empagliflozin-Startdosis von 10 mg/Tag keine direkt vergleichende Studie identifiziert hat, legt er hierzu 2 indirekte Vergleiche auf Basis von RCT vor (als indirekte Vergleiche I bis IV bezeichnet). Der indirekte Vergleich I (einschließlich der zugehörigen Sensitivitätsanalysen, vom pU als indirekte Vergleiche III und IV bezeichnet) erfolgt über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg/Tag plus Metformin, der indirekte Vergleich II über den Brückenkomparator Linagliptin + Metformin.

Für seinen indirekten Vergleich I schließt der pU auf der Seite der Interventionstherapie die Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 und auf der Seite der Vergleichstherapie die bereits für den direkten Vergleich vorgelegte Studie 1245.28 ein. Dieser entspricht damit dem im Stellungnahmeverfahren zur ersten Bewertung nachgereichten indirekten Vergleich, der aufgrund des Designs der Studie 1245.28 ebenfalls nur eingeschränkt interpretierbar ist. Wie auch für den direkten Vergleich fehlen Auswertungen zu relevanten Endpunkten, und es zeigen sich Widersprüche zu den Angaben in den Studienberichten der herangezogenen Studien. Aufgrund der beschriebenen Mängel ist daher auch der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich I inhaltlich unvollständig. Dies trifft gleichermaßen auf die zugehörigen Sensitivitätsanalysen (vom pU als indirekte Vergleiche III und IV bezeichnet) zu.

Für seinen indirekten Vergleich II schließt der pU auf der Seite der Interventionstherapie die Studie 1275.1 und auf der Seite der Vergleichstherapie die Studie 1218.20 ein. Wie im Addendum zur ersten Dossierbewertung zu Empagliflozin beschrieben ist dieser indirekte

Vergleich für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, da die Studien nicht ausreichend ähnlich sind. Zudem ist die Studie 1218.20 (Linagliptin+Metformin vs. Glimperid+Metformin) nicht abschließend interpretierbar, da in dieser Studie keine Wirkstoffe, sondern Therapiestrategien verglichen werden.

Zusammenfassung

Zusammenfassend legt der pU keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin nicht belegt.

Fragestellung C: Empagliflozin plus mindestens 2 andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin

Für die Fragestellung C liegen wie auch bei der Erstbewertung 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 wie auch bei der Erstbewertung 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 in Tabelle 3 dargestellt bewertet:

Tabelle 3: 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
B	Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) <i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)</i>	Zusatznutzen nicht belegt
C	Empagliflozin plus mindestens 2 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.

Zusätzliche vom pU bearbeitete Fragestellung – Studie EMPA-REG-Outcome

Der pU beschreibt in seinem Dossier die Studie EMPA-REG-Outcome für folgende von ihm definierte Fragestellung: Vergleich einer Behandlung mit Empagliflozin zusätzlich zu einer Standardbehandlung vs. einer Standardbehandlung (plus Placebo) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Diese Fragestellung entspricht dem Design der EMPA-REG-Outcome Studie. Der pU legt zur EMPA-REG-Outcome Studie hingegen keine Auswertungen vor, die einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Zwar argumentiert der pU, dass für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko eine andere Vergleichstherapie (Standardtherapie) zu definieren sei, seine Argumentation hierzu ist jedoch in sich widersprüchlich.

Davon unabhängig kann die EMPA-REG-Outcome Studie zwar für die Fragestellung herangezogen werden, ob in einer Situation, in der die behandelnden Ärzte die vorhandenen Therapieoptionen mit Ausnahme von Empagliflozin nicht ausschöpfen, die zusätzliche

Empagliflozin-Gabe einen Vorteil hat. Diese Fragestellung ist jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Für die vom pU bearbeitete Fragestellung (Vergleich von Empagliflozin plus Standardbehandlung vs. Standardbehandlung [plus Placebo] für die Nutzenbewertung in Deutschland) ist die EMPA-REG-Outcome Studie hingegen nicht geeignet:

- Zum einen stellt die in der EMPA-REG-Outcome Studie eingesetzte Behandlung keine angemessene Standardbehandlung dar. Im Gegenteil lässt sich erkennen, dass weder die studieneigene Definition der Eskalationsnotwendigkeit der antihyperglykämischen Therapie (gemäß Einschlusskriterien waren alle Patienten unzureichend behandelt), noch die oberen in den Leitlinien genannten Grenzwerte (mehr als 70 % der Patienten der Kontrollgruppe erreichten diese nicht) konsequent beachtet wurden. Überdies erfolgte der weitaus größte Teil der Therapieeskalation nicht im Zuge der „regulären“ Behandlung, sondern im Rahmen einer Notfalltherapie. Auch der hohe Anteil hypertensiver Patienten, deren systolischer Blutdruck über den Studienverlauf oberhalb des Schwellenwerts von 140 mmHg lag, legt den Schluss nahe, dass die medikamentösen Anpassungsmöglichkeiten zur Senkung des systolischen Blutdruckes nicht ausgeschöpft wurden. Konkrete Auswertungen dazu, bei welchem Anteil der Patienten mit einem erhöhten systolischen Wert eine Eskalation durch Dosissteigerung oder Gabe eines weiteren Wirkstoffs erfolgte, finden sich allerdings nicht.
- Zum anderen zeigen sich bei den Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten deutliche regionale Unterschiede. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Unterschied zugunsten von Empagliflozin ist wesentlich durch einen deutlichen Unterschied in den Regionen Lateinamerika und Asien bedingt, während sich ein solcher Unterschied in der Region Europa nicht zeigt. Auswertungen zur Qualität der Behandlung in den verschiedenen Regionen fehlen im Dossier des pU.

2.2 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 4 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Empagliflozin

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)
B	Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) (<i>Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen</i>)
C	Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	Metformin plus Humaninsulin (<i>Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich</i>)
D	Kombination mit Insulin, mit oder ohne OAD, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Metformin plus Humaninsulin (<i>Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich</i>)
a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

In Bezug auf die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt der pU für alle 4 Fragestellungen den Vorgaben des G-BA.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden RCT

mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Zusätzliche vom pU bearbeitete Fragestellung

Der pU bearbeitet in seinem Dossier eine zusätzliche Fragestellung: Empagliflozin zusätzlich zu einer antidiabetischen Standardbehandlung bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo zusätzlich zu einer antidiabetischen Standardbehandlung. Der pU präsentiert für diese Fragestellung die Studie EMPA-REG-Outcome.

Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko sind eine Teilpopulation der Zulassungspopulation von Empagliflozin und von den oben genannten 4 Fragestellungen umfasst. Der Zusatznutzen ist auch für diese Teilpopulation gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Eine solche Auswertung legt der pU nicht vor. Aufgrund der Größe und der untersuchten Endpunkte (insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität) wird die EMPA-REG-Outcome Studie davon unabhängig in Anhang A beschrieben.

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 (Stand zum 08.12.2015)
- bibliografische Recherche zu Empagliflozin (letzte Suche am 10.12.2015)
- Suche in Studienregistern zu Empagliflozin (letzte Suche am 18.12.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Empagliflozin (letzte Suche am 18.03.2016)

Durch diese Überprüfung wurden keine relevanten Studien identifiziert. Der pU identifiziert ebenfalls keine relevante Studie für einen Vergleich von Empagliflozin in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Im Vergleich zur Erstbewertung [3] liegen damit zur Fragestellung A keine neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse vor.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A)

Für die Fragestellung A legt der pU keine relevanten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin in der Monotherapie für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung A)

Da der pU keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin in der Monotherapie für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Empagliflozin nicht belegt. Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen.

2.4 Fragestellung B: Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung B)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Empagliflozin (Stand zum 08.12.2015)
- bibliografische Recherchen zu Empagliflozin (letzte Suche am 10.12.2015)
- Suchen in Studienregistern zu Empagliflozin (letzte Suche am 18.12.2015)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 10.12.2015)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 18.12.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Empagliflozin (letzte Suche am 18.03.2016)
- Suche in Studienregistern zu Linagliptin (letzte Suche am 13.05.2016)

Durch diese Überprüfung wurden keine weiteren als die vom pU im Dossier genannten Studien identifiziert.

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU 1 direkt vergleichende Studie (1245.28 [4]), sowie 4 Studien für indirekte Vergleiche (1245.28 [4], 1245.23/1245.31 [5], 1275.1 [6] und 1218.20 [7]). Diese 4 Studien wurden bereits im ersten Dossier sowie dem zugehörigen Stellungnahmeverfahren zu Empagliflozin vorgelegt [3,8]. Mit dem jetzigen Dossier hat der pU keine neuen Studien vorgelegt, jedoch neue Langzeitdaten zu einer der 4 Studien (Studie 1245.28) sowie neue Analysen zu den bereits aus der ersten Nutzenbewertung bekannten indirekten Vergleichen.

Unabhängig von der Frage, ob die vom pU vorgelegten Daten überhaupt für die Nutzenbewertung relevant sind, ist die Bewertung des pU inhaltlich unvollständig, da er nicht alle relevanten Endpunkte ausgewertet hat. Die vom pU vorgelegten Unterlagen sind überdies in sich widersprüchlich. Dies wird nachfolgend näher erläutert.

Direkt vergleichende Studie 1245.28

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin legt der pU die Studie 1245.28 vor. Hierbei handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Empagliflozin 25 mg/Tag vs. Glimepirid 1-4 mg/Tag,

jeweils in Kombination mit Metformin. Das Design und die Studiencharakteristika der Studie 1245.28 sind in der Dossierbewertung A14-26 [3] ausführlich beschrieben.

Wie bereits in der Erstbewertung ausführlich dargelegt, ist die Studie 1245.28 für die Nutzenbewertung nicht ausreichend interpretierbar [3]. Dies ist zum einen durch das in der Kontrollgruppe verwendete Therapieregime (einheitlich normnahe Blutzuckersenkung ohne individuelle Zielwertvorgabe) in Verbindung mit der in die Studie eingeschlossenen Population (teilweise bereits niedrige HbA1c-Werte zu Studienbeginn) bedingt. Zum anderen ist die in der Studie verwendete Startdosis von Empagliflozin von 25 mg/Tag zu hoch. Gemäß den Angaben in der Fachinformation [9,10] beträgt die empfohlene Anfangsdosis ausschließlich 10 mg/Tag. Davon unabhängig ergab sich aus der Studie 1245.28 insgesamt kein Vorteil für Empagliflozin, da im Vergleich mit Glimepirid sowohl positive als auch und negative Effekte im Bereich unerwünschter Ereignisse vorlagen [3].

Der pU präsentiert in Modul 4 B Ergebnisse der Studie 1245.28 zu den Datenschnitten 104 Wochen und 208 Wochen. Die Ergebnisse zum Datenschnitt nach 104 Wochen Behandlungsdauer wurden bereits im Bericht zur Erstbewertung von Empagliflozin [3] dargestellt.

In dem jetzt vom pU vorgelegten Modul 4 B werden allerdings Ergebnisse zu mehreren patientenrelevanten Endpunkten nicht präsentiert. Dies ist weder sachgerecht noch nachvollziehbar, da dem pU sowohl aus der ersten Dossierbewertung von Empagliflozin, dem zugehörigen Addendum als auch dem Beschluss des G-BA bekannt ist, welche patientenrelevanten Endpunkte für die Nutzenbewertung relevant sind [3,8,11]. Insbesondere wertet der pU teilweise spezifische unerwünschte Ereignisse nicht aus, bei denen sich ein Nachteil von Empagliflozin gegenüber Glimepirid zeigte (z. B. Erkrankungen der Nieren und Harnwege). Zudem hat der pU, wie bereits im ersten Dossier, keine adäquate Operationalisierung zum Endpunkt schwere Hypoglykämien vorgelegt.

Der vom pU vorgelegte direkte Vergleich ist zusammenfassend inhaltlich unvollständig.

Indirekte Vergleiche

Da der pU für die zulassungskonforme Empagliflozin-Startdosis von 10 mg/Tag keine direkt vergleichende Studie identifiziert hat, legt er hierzu 2 indirekte Vergleiche auf Basis von RCT vor (als indirekte Vergleiche I bis IV bezeichnet). Der indirekte Vergleich I (einschließlich der zugehörigen Sensitivitätsanalysen, vom pU als indirekte Vergleiche III und IV bezeichnet) erfolgt über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg/Tag plus Metformin, der indirekte Vergleich II über den Brückenkomparator Linagliptin + Metformin. Beide indirekten Vergleiche wurden bereits im ersten Dossier bzw. in der zugehörigen Stellungnahme des pU zur Dossierbewertung vorgelegt [3,8].

Indirekter Vergleich I

Die vom pU als indirekter Vergleich I bezeichnete Datenlage ist in der folgenden Abbildung 1 dargestellt.

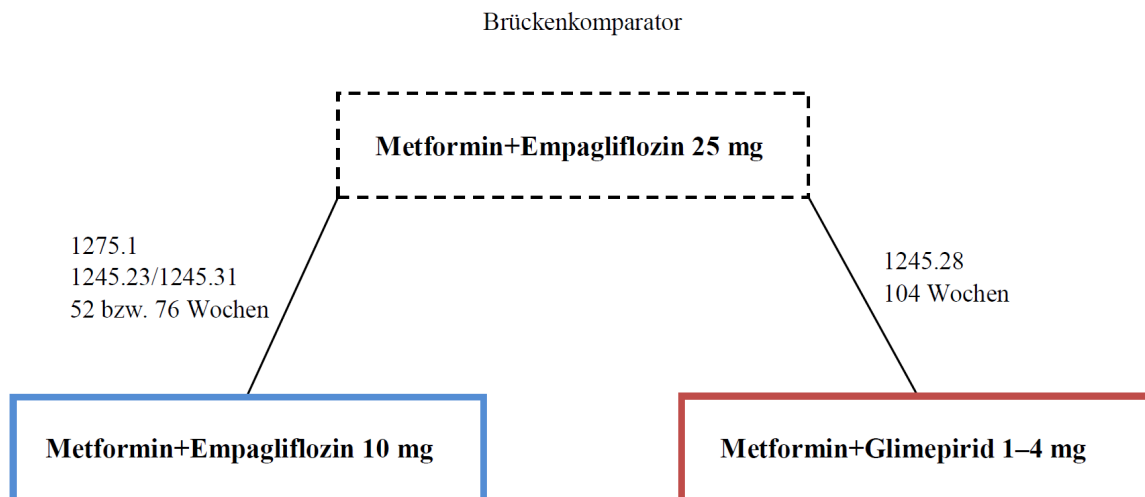


Abbildung 1: Datenlage des pU für den indirekten Vergleich I

Auf der Seite der Interventionstherapie schließt der pU die Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 und auf der Seite der Vergleichstherapie die bereits für den direkten Vergleich vorgelegte Studie 1245.28 ein. Der Vergleich entspricht damit dem im Stellungnahmeverfahren zur ersten Bewertung nachgereichten indirekten Vergleich, der aufgrund des Designs der Studie 1245.28 (s.o.) ebenfalls nur eingeschränkt interpretierbar ist. Damals legte der pU allerdings nur eine Auswertung auf Basis von 52 Behandlungswochen für alle 3 Studien vor. Diese war nicht adäquat, da sie mit einem zu hohen Informationsverlust einherging [8].

In dem jetzt vorgelegten Modul 4 B seines Dossiers stellt der pU Auswertungen für 1 Jahr (52 Wochen; Studie 1275.1), 1,5 Jahre (76 Wochen; Studie 1245.23/31) bzw. 2 Jahre (104 Wochen; Studie 1245.28) dar. Wie auch für den direkten Vergleich fehlen jedoch Auswertungen zu relevanten Endpunkten. Darüber hinaus weichen für mehrere Endpunkte die vom pU für seine Analysen berücksichtigten Daten von den Angaben in den Studienberichten der herangezogenen Studien ab. Zu den Gründen für diese Abweichungen äußert sich der pU jedoch nicht. Aufgrund dieser Widersprüche sind die vom pU in Modul 4 B dargestellten Effektschätzer aus dem indirekten Vergleich I nicht verwertbar.

Aufgrund der beschriebenen Mängel ist daher auch der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich I inhaltlich unvollständig.

Dies trifft gleichermaßen auf die vom pU als indirekte Vergleiche III und IV bezeichneten Analysen zu. Diese stellen Sensitivitätsanalysen zum indirekten Vergleich I dar, bei denen zu

Empagliflozin 10 mg/Tag jeweils nur eine der beiden Studien (1275.1 bzw. 1245.23/31) herangezogen wurde.

Indirekter Vergleich II

Die vom pU als indirekter Vergleich II bezeichnete Datenlage ist in der folgenden Abbildung 2 dargestellt.

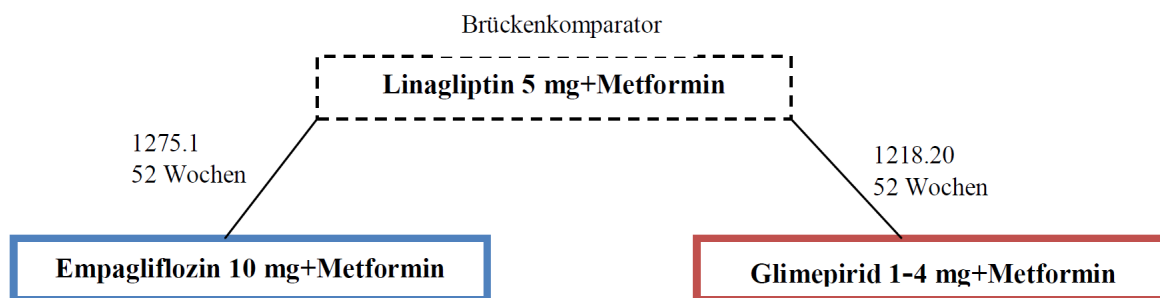


Abbildung 2: Datenlage des pU für den indirekten Vergleich II

Auf der Seite der Interventionstherapie wird die Studie 1275.1 und auf der Seite der Vergleichstherapie die Studie 1218.20 herangezogen. Wie im Addendum zur ersten Dossierbewertung zu Empagliflozin beschrieben, ist dieser indirekte Vergleich für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, da die Studien nicht ausreichend ähnlich sind [8]. Zudem ist die Studie 1218.20 aufgrund der bereits in der Dossierbewertung zu Linagliptin [12] diskutierten Thematik nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B)

Für die Fragestellung B legt der pU keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung B)

Da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin plus eines anderen blutzuckersenkenden Arzneimittels außer Insulin.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Empagliflozin plus eines anderen blutzuckersenkenden Arzneimittels außer Insulin einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

2.5 Fragestellung C: Empagliflozin plus mindestens 2 andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung C)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Empagliflozin (Stand zum 08.12.2015)
- bibliografische Recherche zu Empagliflozin (letzte Suche am 10.12.2015)
- Suche in Studienregistern zu Empagliflozin (letzte Suche am 18.12.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Empagliflozin (letzte Suche am 18.03.2016)

Durch diese Überprüfung wurden keine relevanten Studien identifiziert. Der pU identifiziert ebenfalls keine Studie für einen Vergleich von Empagliflozin plus mindestens 2 andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Im Vergleich zur Erstbewertung [3] liegen damit zur Fragestellung C keine neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse vor.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung C)

Für die Fragestellung C legt der pU keine relevanten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin plus mindestens 2 andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung C)

Da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin plus mindestens 2 andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin. Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen.

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

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung D)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Empagliflozin (Stand zum 08.12.2015)
- bibliografische Recherche zu Empagliflozin (letzte Suche am 10.12.2015)
- Suche in Studienregistern zu Empagliflozin (letzte Suche am 18.12.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Empagliflozin (letzte Suche am 18.03.2016)

Durch diese Überprüfung wurden keine relevanten Studien identifiziert. Der pU identifiziert ebenfalls 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. Im Vergleich zur Erstbewertung [3] liegen damit zur Fragestellung D keine neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse vor.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung D)

Für die Fragestellung D legt der pU keine relevanten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin plus Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung D)

Da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin plus Insulin (mit oder ohne OAD). Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen.

2.7 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die verschiedenen Indikationen von Empagliflozin ergibt sich im Vergleich zu den relevanten zweckmäßigen Vergleichstherapien der in Tabelle 5 dargestellte Überblick über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

Tabelle 5: 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
B	Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) <i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)</i>	Zusatznutzen nicht belegt
C	Empagliflozin plus mindestens 2 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 für Fragestellung B (Empagliflozin plus Metformin) von der des pU ab, der hierfür einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht. Für die Indikationen der Fragestellungen A, C und D beansprucht der pU jeweils ebenfalls keinen Zusatznutzen.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.8 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.8.1 Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier

Die Angaben des pU zu den Fragestellungen befinden sich in den Modulen 4 A bis 4 D 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 [9,10].

Der pU reicht zum Nachweis des Zusatznutzens ein Dossier mit Modulen A bis D ein und bearbeitet insgesamt 5 Fragestellungen. 4 der vom pU bearbeiteten Fragestellungen (Module A bis C) entsprechen den indikationsspezifischen Fragestellungen aus der Festlegung des G-BA gemäß Darstellung in Tabelle 6.

Tabelle 6: Fragestellungen des pU und der Dossierbewertung zu Empagliflozin

Indikation ^a	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 4 A Empagliflozin als Monotherapie	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 4 B Empagliflozin in der Zweifachtherapie	B Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin
Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	Modul 4 C ▪ Fragestellung C1: Empagliflozin in der Dreifachtherapie (außer Insulin)	C Empagliflozin plus mindestens 2 andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin
Kombination mit Insulin (mit oder ohne OAD)	Modul 4 C ▪ Fragestellung C2: Empagliflozin plus Insulin (mit oder ohne OAD)	D Empagliflozin plus Insulin (mit oder ohne OAD)
a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Diese 4 Fragestellungen decken das gesamte Anwendungsgebiet von Empagliflozin ab und sind damit für die Nutzenbewertung relevant. Sie entsprechen auch denen des ersten Dossiers und der ersten Nutzenbewertung zu Empagliflozin [3]. Die Angaben im Dossier des pU zu den 4 Fragestellungen A bis D der Nutzenbewertung werden in diesen nachfolgenden

Abschnitten kommentiert: 2.8.2 (Fragestellung A), 2.8.3 (Fragestellung B), 2.8.4 (Fragestellung C) und 2.8.5 (Fragestellung D).

Zusätzliche vom pU bearbeitete Fragestellung

Der pU bearbeitet in seinem Dossier eine zusätzliche Fragestellung: Empagliflozin zusätzlich zu einer antidiabetischen Standardbehandlung bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo zusätzlich zu einer antidiabetischen Standardbehandlung. Der pU präsentiert für diese Fragestellung die Studie EMPA-REG-Outcome.

Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko sind eine Teilpopulation der Zulassungspopulation von Empagliflozin und von den oben genannten 4 Fragestellungen umfasst. Der Zusatznutzen ist auch für diese Teilpopulation gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Eine solche Auswertung legt der pU nicht vor. Aufgrund der Größe und der untersuchten Endpunkte (insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität) wird die EMPA-REG-Outcome Studie davon unabhängig in Anhang A beschrieben.

2.8.2 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 [9,10].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU benennt Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er folgt damit der Festlegung des G-BA.

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 und der Extensionsstudie 1245.31 den medizinischen Nutzen dar. Da diese Studie nur behandlungsnaive Patienten ohne Kontraindikationen für Metformin (und somit die falsche Patientenpopulation) untersuchte, sieht er von indirekten Vergleichen ab. Der Einschätzung des pU zur fehlenden Eignung der Studien 1245.20/1245.31 wird gefolgt. Damit liegt keine relevante Studie zur Fragestellung A vor. Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen.

2.8.3 Kommentar zur Fragestellung B: Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin

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

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

Der pU benennt Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

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

2.8.3.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU in Modul 4 B ist es, den Zusatznutzen von Empagliflozin bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Ernährung und Bewegung zusammen mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Insulin nicht zur Blutzuckerkontrolle ausreichen, darzustellen. 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 Mindestdauer von 24 Wochen erfolgen.

Die vom pU genannten Ein- und Ausschlusskriterien bilden diese Angaben weitestgehend ab, nur mit Ausschlusskriterium A1 für die Patientenpopulation weicht er von seinen zuvor gemachten Angaben ab. Diese Abweichung wird im Folgenden beschrieben.

Population

Der pU benennt Erwachsene ab 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen ein anderes Antidiabetikum (außer Insulin) zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, als relevante Patientenpopulation für Fragestellung B. Davon abweichend beabsichtigt er jedoch Studien auszuschließen, die überwiegend oder ausschließlich Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung umfassen (Ausschlusskriterium A1). Der pU widerspricht damit sowohl den zuvor in seiner Auswahl zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B) als auch den in seiner Fragestellung getroffenen Festlegungen, die eine Eingrenzung auf Patienten ohne solche Vorerkrankungen nicht vorsehen. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt: Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen sind, wie auch in der ersten Bewertung von Empagliflozin, eine Teilpopulation der Zulassungspopulation von Empagliflozin und Teil der von Fragestellung B umfassten Patientenpopulation.

2.8.3.2.2 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 4 B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin legt der pU keine verwertbaren Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1). Daher wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.8.3.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.8.3.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

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

Bibliografische Recherche

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

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

Zusammenfassung

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

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

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCT durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im

Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten. Die nachfolgenden Kommentare 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.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Metformin/Sulfonylharnstoff durchgeführt.

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 RCT hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Metformin/Sulfonylharnstoff durchgeführt.

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

Zusammenfassung

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

Die Informationsbeschaffung des pU zu Metformin/Sulfonylharnstoff für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools sowohl eine Suche zu Empagliflozin als auch zu Linagliptin in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

2.8.3.2.3.2 Studienpool

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

Direkter Vergleich

Der pU legt zum Nachweis des Zusatznutzens in Abschnitt 4.3 von Modul 4 B des Dossiers die Studie 1245.28 vor. Die vom pU vorgelegten Daten sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar. Eine Begründung ist Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Bewertung zu entnehmen.

Indirekter Vergleich I bis IV

Die vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche I bis IV sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar. Eine Begründung ist Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Bewertung zu entnehmen.

2.8.3.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine verwertbaren Daten 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.

2.8.3.2.5 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.

2.8.3.2.6 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.

2.8.3.2.7 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.

2.8.3.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.8.3.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4 B auf die von ihm eingeschlossenen Studien (1245.23/1245.31, 1275.1, 1245.28 und 1218.20). Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.4.1). Daher werden die Angaben des pU nicht weiter kommentiert.

2.8.3.2.8.2 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 4 B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Empagliflozin für Fragestellung B (Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin) beruht auf der direkt vergleichenden Studie 1245.28 sowie auf den indirekten Vergleichen I (Studien 1245.23/1245.31; 1275.1 vs. Studie 1245.28) und II (Studie 1275.1 vs. Studie 1218.20). Der pU beansprucht einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt. Die vom pU vorgelegten Daten sind aus den in Abschnitt 2.4.1 genannten Gründen nicht verwertbar.

2.8.3.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.8.3.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Der pU führt für Fragestellung B (Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin) indirekte Vergleiche durch 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 4 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 Brückenkomparatoren und seinem gewählten Vorgehen, 4 verschiedene indirekte Vergleiche heranzuziehen, nicht kommentiert.

2.8.3.2.9.2 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.

2.8.3.2.9.3 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.

2.8.3.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Da die vom pU vorgelegten Daten zur Fragestellung B nicht verwertbar sind, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht kommentiert.

2.8.4 Kommentar zur Fragestellung C: Empagliflozin plus 2 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 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn diese Therapie den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert [9,10].

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.

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 zwar mit der Studie 1245.23/1245.31, 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 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der Nichterfüllung des Einschlusskriteriums E3 (Vergleichsintervention) nicht geeignet. Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen.

Der Einschätzung des pU zur fehlenden Eignung der Studie 1245.23/1245.31 wird gefolgt. Damit liegt keine relevante Studie zur Fragestellung C vor.

2.8.5 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 [9,10].

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.

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 stellt zwar die Ergebnisse der Studien 1245.33 und 1245.49 zur Darstellung des medizinischen Nutzens dar. 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 der genannten 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. Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen.

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 A-D, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A-D (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 wird Empagliflozin bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet. Dabei ist die Anwendung in der Monotherapie bei Patienten angezeigt, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. Empagliflozin wird auch mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin kombiniert, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (Add-on-Kombinationstherapie) [9,10].

Die Zielpopulation wird weiter in 4 Fragestellungen aufgeteilt (siehe Abschnitt 2.2).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

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

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU legt für die Einschätzung der Größe der Zielpopulation eine IMS-Disease-Analyzer-Studie zugrunde. Diese Studie des Unternehmens IMS Health greift auf Patientenakten aus Arztpraxen zurück. Im Rahmen der Analyse wurden Verschreibungsdaten aus dem Zeitraum von April 2014 bis März 2015 ausgewertet. Eingeschlossen wurden Patienten mit der Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 (ICD-10: E11 „gesichert“ oder „Zustand nach“) und / oder mit einer Verordnung von oralen Antidiabetika (OAD) oder Glucagon-like Peptide 1 (GLP1)-Rezeptoragonisten (ATC: A10H, A10J, A10K, A10L, A10M, A10N, A10P, A10S). Die Stichprobe umfasste 2 369 123 Patienten unabhängig von der Versicherungsart. Die Ergebnisse wurden auf die Gesamtheit der GKV-Patienten in Deutschland hochgerechnet. Von den hochgerechnet 5 996 439 diagnostizierten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 werden 4 580 255 (Anteil 76,38 %) Patienten mit Antidiabetika behandelt. Davon sind 4 253 614 Patienten (Anteil 92,87 %) gesetzlich krankenversichert [13].

Da bei Patienten, die 85 Jahre oder älter sind, der Beginn einer Therapie mit Empagliflozin gemäß Fachinformation nicht empfohlen wird [9,10] schränkt der pU die Zielpopulation entsprechend auf Patienten zwischen 18 bis 85 Jahren ein (3 915 571 Patienten).

In der Fachinformation wird weiterhin empfohlen, dass keine Therapie mit Empagliflozin bei Patienten mit einer eGFR von $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder einer Kreatinin-Clearance (CrCl) von $< 60 \text{ ml/min}$ begonnen werden soll [9,10]. Für die Berechnung dieses Anteils der Patienten mit Nierenfunktionsstörungen greift der pU auf die Daten der Studie zur „Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetikern in hausärztlicher Behandlung in Deutschland“ zurück [14]. Auf Grundlage dieser Studie schätzt der pU, dass unter den Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die im Alter zwischen 18 und 85 Jahren sind, der Anteil der Patienten mit einem eGFR-Wert von $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ 72,41 % beträgt [14].

Im Weiteren berechnet der pU die Anzahl der Patienten pro Fragestellung auf Basis von Anteilen aus der IMS-Disease-Analyzer-Studie.

Für Fragestellung A ermittelt der pU alle Patienten mit einer Monotherapie mit einem OAD (nicht Metformin) oder einem GLP1-Rezeptoragonisten. Der pU nimmt an, dass bei Patienten, die in der Monotherapie nicht mit Metformin behandelt werden, eine Metforminunverträglichkeit vorliegt. Unter Berücksichtigung der Patienten mit einem eGFR-Wert von $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ berechnet er eine Anzahl von 299 730 GKV-Patienten.

Für Fragestellung B werden alle Patienten mit einer Kombinationstherapie aus 2 OADs oder mit einer Kombinationstherapie aus einem OAD und einem GLP1-Rezeptoragonisten betrachtet. Die Größe der Zielpopulation schätzt der pU unter Berücksichtigung der Patienten mit einem eGFR-Wert von $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ auf 541 767.

Für Fragestellung C ermittelt der pU alle Patienten mit einer Kombinationstherapie aus 3 oder mehr OADs oder eine Kombinationstherapie aus einem GLP-1-Rezeptoragonisten und 2 oder mehr OADs. Unter Berücksichtigung der Patienten mit einem eGFR-Wert von $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ beziffert der pU die Größe der Zielpopulation mit 74 603 Patienten.

Für Fragestellung D werden alle Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Insulin und einem oder mehreren OADs oder einer Kombinationstherapie aus Insulin, einem GLP-1-Rezeptoragonist (mit oder ohne weiteren OADs) berücksichtigt. Unter Berücksichtigung der Patienten mit einem eGFR-Wert von $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ schätzt der pU die Größe der Zielpopulation auf 358 769 Patienten.

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. Jedoch bleiben inhaltliche Unklarheiten in einzelnen Schritten. Dies betrifft insbesondere folgende Punkte:

- Zwar werden die Anzahl der in die Stichprobe einbezogenen Arztpraxen und der Hochrechnungsfaktor in den vom pU eingereichten Dokumenten benannt. Es fehlt jedoch eine Beschreibung dazu, welche Facharztgruppen einbezogen wurden und wie der Hochrechnungsfaktor berechnet wurde.
- Die Anteile zur Berechnung der Patienten pro Indikation aus der IMS Disease Analyzer-Studie sind nicht vollständig nachvollziehbar (z. B. Anteil der Patienten mit einer oralen Therapie oder Anteil der Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Insulin und einem oder mehr OADs).
- Weiterhin wurden die Anteile zum Teil aus der Teilanalyse für GKV-Patienten < 75 Jahre entnommen. Dies ist nicht nachvollziehbar, da der pU die Zielpopulation wie oben beschrieben auf Patienten zwischen 18 und 85 Jahren eingrenzt.
- Es werden zwar die Ergebnisse der Studie „Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetikern in hausärztlicher Behandlung in Deutschland“ berichtet. Eine Beschreibung der Studienmethodik fehlt jedoch.

Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in den einzelnen Fragestellungen in ihrer Größenordnung plausibel, aber aufgrund der genannten Unklarheiten mit Unsicherheit versehen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

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

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.7 zu entnehmen.

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

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

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

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Metformin und Sulfonylharnstoff (Fragestellung B) sowie Metformin und Humaninsulin (Fragestellung C und D) hat der G-BA

festgelegt, dass nur Humaninsulin allein eingesetzt werden kann, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet, nicht ausreichend wirksam bzw. unverträglich ist. Der pU macht keine Angaben zu den Kosten der Therapie nur mit Humaninsulin.

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 entsprechen den Angaben in der jeweiligen Fachinformation [9,10,15-20].

3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt an, dass täglich 1 Tablette Empagliflozin in der Dosierung 10 oder 25 mg eingenommen wird [9,10]. Diese Angabe ist korrekt.

Der Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen der jeweiligen Fachinformation [15-20].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Empagliflozin und den zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2015 bzw. vom 15.01.2016 (Empagliflozin) wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nachvollziehbar und plausibel und ergeben sich aus den Fachinformationen [9,10,15-20].

Die 2-mal jährlich angesetzte Kontrolle der Nierenfunktion bei Empagliflozin reduziert sich nach dem ersten Behandlungsjahr auf nur eine jährliche Kontrolle.

Bei der Anwendung von Humaninsulin werden 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 Empagliflozin (10 mg bzw. 25 mg) 402,33 € für das erste und 402,08 € für das 2. Jahr (Arzneimittelkosten jeweils 401,83 €). Diese Angaben sind plausibel. Bei einer Add-on-Kombinationstherapie fallen weitere Kosten an.

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in der Größenordnung ebenfalls plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der Hauptteil des Umsatzes von Empagliflozin wird im ambulanten Sektor erwartet. Aufgrund der Vielzahl von Therapiealternativen und den Effekten der Disease-Management-Programme (z. B. Regelungen zu vorrangig zu verordnenden Wirkstoffgruppen) 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 einzelnen Fragestellungen ist in ihrer Größenordnung plausibel, aber aufgrund einiger Unklarheiten in den Berechnungen (z. B. Hochrechnungsfaktor, Ableitung der Patientenanteile in den einzelnen Therapiestufen) mit Unsicherheit versehen.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Empagliflozin und für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in der Größenordnung 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 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 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.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

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
B	Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) <i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)</i>	Zusatznutzen nicht belegt
C	Empagliflozin plus mindestens 2 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.

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

Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Fragestellung / Indikation	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Monotherapie mit Empagliflozin	A 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	299 730	Die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in den einzelnen Fragestellungen ist in ihrer Größenordnung plausibel, aber aufgrund einiger Unklarheiten in den Berechnungen (z. B. Hochrechnungsfaktor, Ableitung der Patientenanteile in den einzelnen Therapiestufen) mit Unsicherheit versehen.
Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin	B Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	541 767	
Empagliflozin plus mindestens 2 andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin	C Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	74 603	
Empagliflozin plus Insulin (mit oder ohne OAD)	D Kombination mit Insulin, mit oder ohne OAD, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	358 769	
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; OAD: orales Antidiabetikum ; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Fragestellung / Indikation		Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Empagliflozin	A	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	402,33 ^{b,c}	Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)			31,98–192,45 ^b	
Empagliflozin plus ein anderes blutzucker- senkendes Arzneimittel außer Insulin	B	Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	402,33 ^{b,c} plus Kosten für ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin	
Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) ^d			66,25–293,10 ^b	
Empagliflozin plus mindestens 2 andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin	C	Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	402,33 ^{b,c} plus Kosten für mindestens 2 andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin	
Metformin plus Humaninsulin ^d			590,88–1308,41 ^b	
Empagliflozin plus Humaninsulin (mit oder ohne OAD)	D	Kombination mit Insulin, mit oder ohne OAD, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	958,94–1610,09 ^{b,c} (± Kosten für OADs)	
Metformin plus Humaninsulin ^d			590,88–1308,41 ^b	
<p>a: Angaben des pU b: Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen c: Ab dem zweiten Jahr ist gemäß Fachinformation nur noch eine einmalige Kontrolle der Nierenfunktion notwendig. d: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen. Der pU macht keine Angaben zu den Kosten der Therapie mit Humaninsulin allein. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>				

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„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 spezifischen Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer genannt. Zudem ist keine Ausrüstung für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen erforderlich. Interaktionen mit Lebensmitteln sind nicht zu beachten.

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

- *Allgemein: Empagliflozin sollte bei Patienten mit Typ-1-Diabetes oder zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose nicht angewendet werden*
- *Nierenfunktionsstörung: 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 auf 10 mg einmal täglich angepasst oder diese Dosis beibehalten werden. 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.*
- *Leberschädigung: In klinischen Studien mit Empagliflozin wurden Fälle einer Leberschädigung beobachtet. Ein Kausalzusammenhang zwischen Empagliflozin und einer Leberschädigung ist nicht erwiesen.*

- *Ältere 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 für einen 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 Vor-geschichte 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 Harn-wegsinfektionen 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.*
- *Auswertung von Urin-Laboruntersuchungen: Aufgrund des Wirkmechanismus von Jardiance® fallen Urintests auf Glucose bei mit Jardiance® behandelten Patienten positiv aus.*
- *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 ≥ 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 Cmax 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, Glimperid, 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/IB3 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, Glimperid, Pioglitazon, Sitagliptin, Linagliptin, Simvastatin, Warfarin, Ramipril, Digoxin, Diuretika und oralen Kontrazeptiva hat.*
- *Diuretika: Empagliflozin kann den diuretischen Effekt von Thiazid- und Schleifen-diuretika 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.“

5 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]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-26 [online]. 13.11.2014 [Zugriff: 08.12.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 254). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-26_Empagliflozin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
4. Ridderstrale M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(9): 691-700.
5. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2014; 37(6): 1650-1659.
6. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care* 2015; 38(3): 384-393.
7. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, Von Eynatten M et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380(9840): 475-483.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin (Addendum zum Auftrag A14-26): Auftrag A14-50 [online]. 16.01.2015 [Zugriff: 10.02.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 271). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-50_Addendum-zum-Auftrag-A14-26_Empagliflozin.pdf.
9. Boehringer Ingelheim, Lilly. Jardiance 10 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 15.04.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
10. Boehringer Ingelheim. Jardiance 25 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2014 [Zugriff: 15.04.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020249>.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Empagliflozin [online]. 05.02.2015 [Zugriff: 06.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2169/2015-02-05_AM-RL-XII_Empagliflozin_2014-08-15-D-123_BAnz.pdf.
12. 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.
13. IMS Health. IMS Disease Analyzer: Patientenpotenziale im Diabetes Markt [unveröffentlicht]. 2015.
14. Waldeck B. eGFR calculated by MDRD by age groups and gender (PPS set) [unveröffentlicht].
15. 1A Pharma. Glimepirid 1A Pharma Tabletten: Fachinformation [online]. 11.2013. URL: http://www.1apharma.de/fachkreise/login_arzt/.
16. AbZ Pharma. Metformin AbZ 1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
17. AbZ Pharma. Glibenclamid AbZ Tabletten: Fachinformation [online]. 11.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
18. Berlin Chemie. Berlinsulin H: Fachinformation [online]. 02.2015. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
19. Wörwag Pharma. Metfogamma 850: Fachinformation [online]. 08.2015 [Zugriff: 14.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
20. Wörwag Pharma. Metfogamma 1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 08.2015 [Zugriff: 14.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
21. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes; Langfassung; Version 4 [online]. 11.2014. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>.
22. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2016. Diabetes Care 2016; 39(Suppl 1): S1-S112.
23. Lawrence RD. Renal threshold for glucose: normal and in diabetics. Br Med J 1940; 1(4140): 766-768.

Anhang A – Kommentar zur zusätzlichen Fragestellung des pU und zur Studie EMPA-REG-Outcome

A.1 – Fragestellung des pU

In Modul 4 D seines Dossiers beschreibt der pU die Studie EMPA-REG-Outcome. Er definiert dafür folgende Fragestellung: Vergleich einer Behandlung mit Empagliflozin zusätzlich zu einer Standardbehandlung vs. einer Standardbehandlung (plus Placebo) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Zu dieser Fragestellung identifiziert der pU erwartungsgemäß keine weiteren Studien, da sie den Einschlusskriterien und dem (geplanten) Design der EMPA-REG-Outcome Studie entspricht.

Wie in Abschnitt 2.2 beschrieben, legt der pU zur EMPA-REG-Outcome Studie keine Auswertungen vor, die einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Zwar argumentiert der pU, dass für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko eine andere Vergleichstherapie zu definieren sei, seine Argumentation ist jedoch in sich widersprüchlich:

- Erstens ist die Abgrenzung der Patientenpopulationen zwischen den einzelnen Modulen A bis D widersprüchlich (siehe Abschnitt 2.8).
- Zweitens argumentiert der pU, dass Sulfonylharnstoffe für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko nicht zweckmäßig seien. In der EMPA-REG-Outcome Studie wurde jedoch ein großer Teil der Patienten (ca. 43 %) mit Sulfonylharnstoffen behandelt, der größte Teil davon als Kombinationstherapie mit Metformin (ggf. plus Insulin).
- Drittens gibt der pU zwar richtigerweise an, dass die Untergruppe der Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko von Beginn an von der Zulassung von Empagliflozin umfasst gewesen sei. Er definiert jedoch erst im vorliegenden Dossier für diese Gruppe eine separate Vergleichstherapie, während er bei der ersten Nutzenbewertung für diese Untergruppe die Vergleichstherapie des G-BA als zweckmäßig angesehen hatte.

Die in Modul 4 D bearbeitete Fragestellung des pU ist demnach weder ausreichend noch in sich konsistent begründet.

Davon unabhängig kann die EMPA-REG-Outcome Studie zwar für die Fragestellung herangezogen werden, ob in einer Situation, in der die behandelnden Ärzte die vorhandenen Therapieoptionen mit Ausnahme von Empagliflozin nicht ausschöpfen, die zusätzliche Empagliflozin-Gabe einen Vorteil hat. Diese Fragestellung ist jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Für die vom pU bearbeitete Fragestellung (Vergleich von Empagliflozin plus Standardbehandlung vs. Standardbehandlung [plus Placebo] für die Nutzenbewertung in Deutschland) ist die EMPA-REG-Outcome Studie hingegen nicht geeignet. Dies wird nachfolgend im Detail begründet.

A.2 – Beschreibung der EMPA-REG-Outcome Studie

Das Design EMPA-REG-Outcome Studie ist in Tabelle 10 und Tabelle 11 beschrieben.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studie – EMPA-REG-Outcome

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
EMPA-REG-Outcome	RCT, doppelblind, parallel	Therapienaive ^b oder vorbehandelte ^c Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko ^d sowie unzureichender Blutzuckerkontrolle	Jeweils zusätzlich zur sonstigen antidiabetischen Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Empagliflozin 10 mg (N = 2347) ▪ Empagliflozin 25 mg (N = 2344) ▪ Placebo (N = 2337) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 3 Wochen ▪ Run-in: 2 Wochen ▪ geplantes Studienende: nach 691 MACE-3 Ereignissen ▪ Behandlung: bis zum Widerruf der Einwilligungserklärung oder Studienende ▪ Nachbeobachtung: 30 Tage 	607 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Estland, Frankreich, Georgien, Griechenland, Hongkong, Indien, Israel, Indonesien, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Korea, Kroatien, Malaysia, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Peru, Philippinen, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Singapur, Spanien, Sri Lanka, Südafrika, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 08/2010–04/2015	primär: Zeit bis zum Auftreten eines MACE-3 sekundär: Mortalität, Morbidität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 D.</p> <p>b: Die Patienten hatten mindestens 12 Wochen lang vor der Randomisierung keine antidiabetische Therapie erhalten.</p> <p>c: beliebige antidiabetische Therapie (in Japan ohne Pioglitazon) in konstanter Dosierung über die letzten 12 Wochen vor Randomisierung</p> <p>d: mindestens eine der folgenden Bedingungen muss erfüllt sein: bestätigter Myokardinfarkt, Mehrgefäßerkrankung in mindestens 2 großen Koronararterien, Erkrankung einer Koronararterie, instabile Angina Pectoris, Schlaganfall oder periphere arterielle Gefäßerkrankung</p> <p>MACE-3: Major Adverse Cardiovascular Events (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt; nicht tödlicher Schlaganfall) ; N: Anzahl randomisierter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention der Studie – EMPA-REG-Outcome

Studie	Intervention 1	Intervention 2	Vergleich
EMPA-REG-Outcome	Empagliflozin 25 mg 1-mal/Tag oral + antidiabetische Therapie ^a	Empagliflozin 10 mg 1 mal/Tag oral + antidiabetische Therapie ^a	Placebo 1-mal/Tag oral + antidiabetische Therapie ^a
<p>Vorbehandlung: 12 Wochen stabile antidiabetische Therapie, in den letzten 2 Wochen vor Randomisierung zusätzlich Placebo</p> <p>Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Notfallmedikation zur Behandlung einer Hyperglykämie^b ▪ Medikamente, die für die Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren erforderlich waren, konnten nach dem Ermessen des behandelnden Arztes eingesetzt werden (z. B. Antihypertonika, Antikoagulanzen oder Lipidsenker) ▪ nicht-systemische Steroide <p>nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antiadiposita ▪ systemische Steroide > 2 Wochen Behandlungsdauer ▪ Vermeidung einer Dosisänderung von Schilddrüsenhormonen 			
<p>a: Wurde die ersten 12 Wochen der Studie unverändert fortgeführt. Danach sollte eine Anpassung nach Ermessen des Arztes erfolgen, um die „bestmögliche Therapie“ entsprechend der lokalen Leitlinien zu erreichen</p> <p>b: FPG < 240 mg/l bzw. 13,3 mmol/l (Frankreich und Portugal [Woche 12–28]: 200 mg/l bzw. 11,1 mmol/l; Portugal [Woche 28–Studienende]: 180 mg/l bzw. 10,0 mmol/l); die Therapieauswahl erfolgte nach dem Ermessen des behandelnden Arztes</p> <p>FPG: Nüchternplasmaglukose; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>			

Studiendesign EMPA-REG-Outcome Studie

Bei der EMPA-REG-Outcome Studie handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, dreiarmlige, placebokontrollierte, doppelblinde Studie. Die Studie wurde multizentrisch in Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Afrika sowie Asien durchgeführt. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen zusätzlich mindestens einer der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren vorlag: Koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Koronararterien-Bypass, Herzinsuffizienz, Schlaganfall in der Vorgeschichte oder periphere arterielle Verschlusskrankheit. Bei den Patienten sollte trotz einer über die letzten 12 Wochen vor Randomisierung konstanten antidiabetischen Therapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht worden sein (HbA1c-Wert zu Studienbeginn ≥ 7 bis ≤ 10 %).

Insgesamt wurden 7028 Patienten im Verhältnis 1:1:1 in die 3 Behandlungsarme Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg und Placebo randomisiert, welche jeweils zusätzlich zu der bereits bestehenden antidiabetischen Therapie verabreicht wurden. Gemäß Studienprotokoll sollte die Zusammensetzung und Dosierung der antidiabetischen Therapie über einen Zeitraum von 12 Wochen nach der Randomisierung möglichst stabil gehalten werden, obwohl für alle Patienten gemäß Studiendefinition die bisherige antidiabetische Therapie unzureichend war. Eine Ausnahme sah das Studienprotokoll lediglich für schwere

Entgleisungen in der Blutzuckerkontrolle vor. Diese waren operationalisiert als ein Nüchternblutzucker von > 240 mg/dl, welcher durch eine wiederholte Blutzuckermessung bestätigt werden musste. In solchen Fällen war (nicht nur in den ersten 12 Wochen, sondern über den gesamten Studienverlauf) die Verabreichung einer antidiabetischen Notfallmedikation vorgesehen. Deren Auswahl und Dosierung erfolgte nach Maßgabe des Prüfarztes. Nach 12 Behandlungswochen war die Anpassung der antidiabetischen Therapie in allen 3 Armen freigegeben. Danach sollte eine ausreichende Blutzuckerkontrolle entsprechend regionaler Leitlinienempfehlungen sichergestellt werden.

In allen 3 Behandlungsarmen war darüber hinaus eine adäquate Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren vorgesehen. Dazu erforderliche Begleitmedikationen sollten nach dem Ermessen des Prüfarztes eingesetzt werden (z. B. Antihypertonika, Antikoagulanzen oder Lipidsenker), um eine Behandlung entsprechend regionaler Leitlinienempfehlungen sicherzustellen.

Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse des kombinierten Endpunktes Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)-3: kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall. Die Studie war ereignisgesteuert auf eine Dauer von bis zu 8 Jahren (420 Wochen) angelegt. Die vorgegebene Ereignisrate wurde bereits nach weniger als 5 Jahren (242 Wochen) erreicht.

Abbildung 3 zeigt zusammenfassend das Studiendesign der EMPA-REG-Outcome Studie.

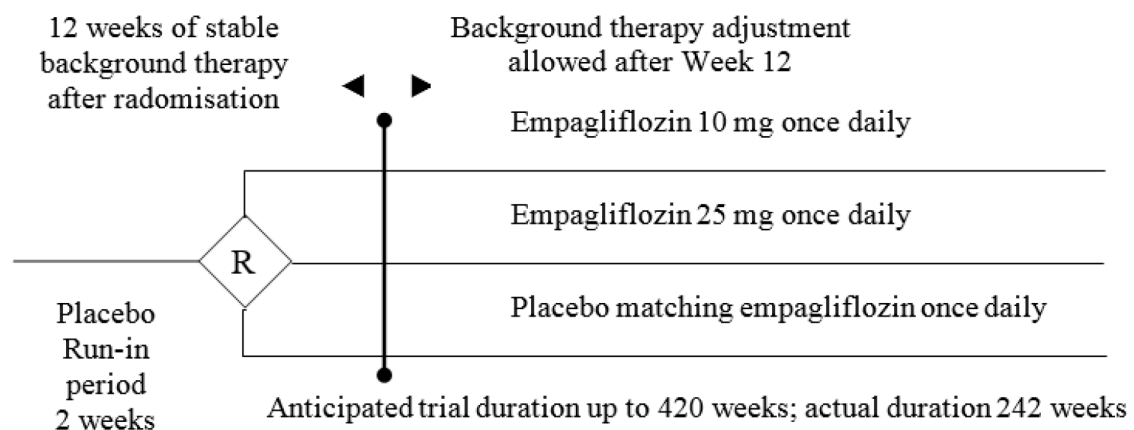


Abbildung 3: Studiendesign EMPA-REG-Outcome Studie

Charakteristika der Studienpopulation

Tabelle 12, Tabelle 13 und Tabelle 14 zeigen die Charakteristika der in die EMPA-REG-Outcome Studie eingeschlossenen Patienten. Tabelle 15 und Tabelle 16 beinhalten Informationen zu den bereits zu Studienbeginn bestehenden antidiabetischen- bzw. antihypertensiven Behandlungen der eingeschlossenen Patienten.

Tabelle 12: Charakterisierung der Populationen in der Studie EMPA-REG-Outcome (Alter, Geschlecht, BMI, Ethnie, Therapie- und Studienabbruch)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	BMI MW (SD)	Ethnie n (%)			Therapie abbruch n (%)	Studien- abbruch n (%)
					weiß	asiatisch	Andere ^a		
EMPA-REG-Outcome									
Empa 25 mg	2342	63 (9)	28 / 72	30,6 (5,3)	1696 (72,4)	501 (21,4)	144 (6,1)	542 (23,1)	63 (2,7)
Empa 10 mg	2345	63 (9)	30 / 70	30,6 (5,2)	1707 (72,8)	505 (21,5)	133 (5,7)	555 (23,7)	81 (3,5)
Placebo	2333	63 (9)	28 / 72	30,7 (5,2)	1678 (71,9)	511 (21,9)	144 (6,2)	683 (29,3)	67 (2,9)
a: eigene Berechnung BMI: Body Mass Index; Empa: Empagliflozin; HbA1c: Glykohämoglobin; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus									

Tabelle 13: Charakterisierung der Populationen in der Studie EMPA-REG-Outcome (Diabetesdauer)

Studie Gruppe	N	Diabetesdauer [Jahre] n (%)			
		≤ 1	> 1 und ≤ 5	> 5 und ≤ 10	> 10
EMPA-REG-Outcome					
Empa 25 mg	2342	60 (2,6)	374 (16,0)	590 (25,2)	1318 (56,3)
Empa 10 mg	2345	68 (2,9)	338 (14,4)	585 (24,9)	1354 (57,7)
Placebo	2333	52 (2,2)	371 (15,9)	571 (24,5)	1339 (57,4)
Empa: Empagliflozin; HbA1c: Glykohämoglobin; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Tabelle 14: Charakterisierung der Populationen in der Studie EMPA-REG-Outcome (Nüchternblutzucker, HbA_{1c} und Nierenfunktion)

Studie Gruppe	N	FPG MW (SE)	HbA _{1c}			Nierenfunktion ^a eGFR [ml/min/1,73 m ²]		
			n (%)			n (%)		
			< 8	≥ 8 und < 9	≥ 9	< 60 ^{b, c}	≥ 60 und < 90	≥ 90
EMPA-REG- Outcome								
Empa 25 mg	2342	151,8 (0,9)	1151 (49,1)	804 (34,3)	386 (16,5)	607 (25,9)	1202 (51,3)	531 (22,7)
Empa 10 mg	2345	153,2 (0,9)	1188 (50,7)	730 (31,1)	426 (18,2)	605 (25,8)	1221 (52,1)	519 (22,1)
Placebo	2333	153,5 (0,9)	1156 (49,5)	795 (34,1)	382 (16,4)	607 (26,0)	1238 (53,1)	488 (20,9)

a: Daten zu jeweils einer Person in den Studienarm Empa 25 mg und Empa 10 mg fehlen
b: Daten zu 2 Personen im Studienarm Empa 25 mg fehlen
c: eigene Berechnung
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; Empa: Empagliflozin; FPG: Nüchternplasmaglukose;
HbA_{1c}: Glykohämoglobin; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein HbA_{1c}-Baseline-Wert gemessen wurde;
pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; vs.: versus

Tabelle 15: Antidiabetische Therapie zu Studienbeginn in der Studie EMPA-REG-Outcome

Studie Gruppe	Empa 25 mg		Empa 10 mg		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
EMPA-REG-Outcome						
Patienten mit jeglicher antidiabetischer Therapie	2342	2295 (98,0)	2345	2299 (98,0)	2333	2297 (98,5)
Metformin	2342	1730 (73,9)	2345	1729 (73,7)	2333	1734 (74,3)
Insulin	2342	1120 (47,8)	2345	1132 (48,3)	2333	1135 (48,6)
Sulfonylharnstoff	2342	1029 (43,9)	2345	985 (42,0)	2333	992 (42,5)
DPP-IV-Inhibitor	2342	247 (10,5)	2345	282 (12,0)	2333	267 (11,4)
Patienten mit einer Therapie	2342	676 (28,9)	2345	704 (30,0)	2333	691 (29,6)
nur Insulin	2342	309 (13,2)	2345	317 (13,5)	2333	326 (14,0)
nur Metformin	2342	242 (10,3)	2345	264 (11,3)	2333	234 (10,0)
Patienten mit 2 Therapien	2342	1149 (49,1)	2345	1110 (47,3)	2333	1148 (49,2)
Metformin + Insulin	2342	464 (19,8)	2345	448 (19,1)	2333	506 (21,7)
Metformin + Sulfonylharnstoff	2342	480 (20,5)	2345	443 (18,9)	2333	461 (19,8)
Patienten mit 3 Therapien	2342	411 (17,5)	2345	419 (17,9)	2333	387 (16,6)
Metformin + Sulfonylharnstoff + Insulin	2342	146 (6,2)	2345	149 (6,4)	2333	123 (5,3)
Patienten mit 4 oder mehr Therapien	2342	59 (2,5)	2345	66 (2,8)	2333	71 (3,0)
DPP-IV: Dipeptidylpeptidase-IV; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Tabelle 16: Begleitbehandlung zu Studienbeginn in der Studie EMPA-REG-Outcome (Antihypertensiva)

Studie Gruppe	Empa 25 mg		Empa 10 mg		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
EMPA-REG-Outcome						
ACE-Hemmer/AT ₁ -Antagonisten	2342	1902 (81,2)	2345	1896 (80,9)	2333	1868 (80,1)
Betablocker	2342	1526 (65,2)	2345	1530 (65,2)	2333	1498 (64,2)
Diuretika	2342	1011 (43,2)	2345	1036 (44,2)	2333	988 (42,3)
Calciumkanalblocker	2342	748 (31,9)	2345	781 (33,3)	2333	788 (33,8)
Mineralokortikoidrezeptor- Antagonisten	2342	148 (6,3)	2345	157 (6,7)	2333	136 (5,8)
Renin-Inhibitoren	2342	11 (0,5)	2345	16 (0,7)	2333	19 (0,8)
andere	2342	190 (8,1)	2345	193 (8,2)	2333	191 (8,2)
Gesamt	2342	2219 (94,7)	2345	2227 (95,0)	2333	2221 (95,2)
ACE: Angiotensin-Konversions-Enzym; AT ₁ : Angiotensin-Rezeptor-Subtyp 1; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Die Patientencharakteristika waren zwischen den 3 Behandlungsgruppen ausgeglichen. Mit einem Anteil von ca. 70 % waren die Patienten überwiegend männlich. Ca. 50 % der eingeschlossenen Patienten hatten zu Studienbeginn einen HbA1c-Wert von ≥ 8 . Bei ca. 57 % der Patienten war der Diabetes mellitus bereits seit mehr als 10 Jahre bekannt.

Nahezu alle Patienten erhielten bereits zu Behandlungsbeginn eine antidiabetische Therapie, ca. 30 % der Patienten wurden mit einer Monotherapie behandelt (zumeist Insulin oder Metformin), ca. 50 % mit einer Zweifachkombination (zumeist Metformin + Sulfonylharnstoff oder Metformin + Insulin).

Nahezu 95 % der eingeschlossenen Patienten erhielten zudem bei Behandlungsbeginn bereits eine Therapie mit einem blutdrucksenkenden Medikament (häufig als Kombination von 2 oder mehr Wirkstoffen).

Vorgaben aus dem Studienprotokoll zur Anpassung der antidiabetischen Therapie nicht umgesetzt

Aus den beobachteten Blutzuckerverläufen (Nüchternblutzucker und HbA1c-Wert zu Studienbeginn, nach Woche 12 und über den weiteren Studienverlauf) lässt sich ableiten, dass die Vorgaben des Studienprotokolls zu Anpassung der antidiabetischen Therapie nicht umgesetzt wurden. Dies wird gestützt durch die Angaben zur Eskalation der antidiabetischen Therapie im Studienverlauf. Beides wird nachfolgend im Detail beschrieben.

Blutzucker zu Studienbeginn und im Studienverlauf

Abbildung 4 zeigt die Veränderung der Nüchternplasmaglucose-Werte über die Behandlungsdauer im Vergleich zum Ausgangswert in der EMPA-REG-Outcome Studie.

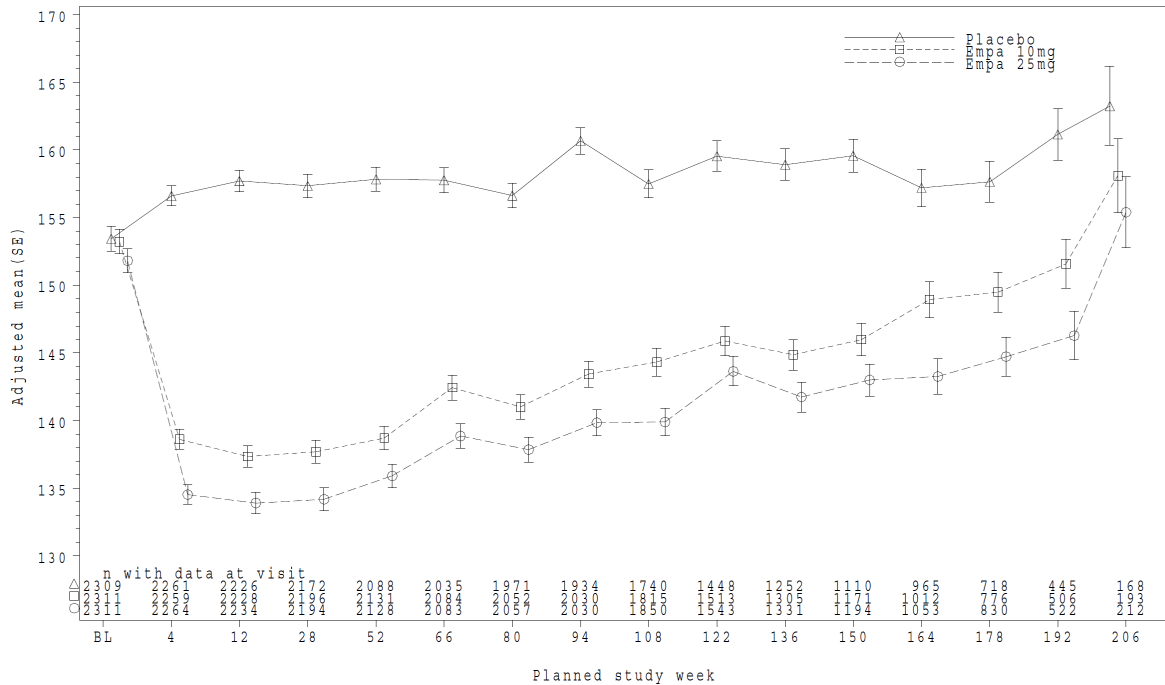


Abbildung 4: Nüchternblutzucker-Wert-Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert in der EMPA-REG-Outcome Studie (ITT)

Abbildung 5 zeigt die Veränderung der HbA1c-Werte über die Behandlungsdauer im Vergleich zum Ausgangswert in der EMPA-REG-Outcome Studie.

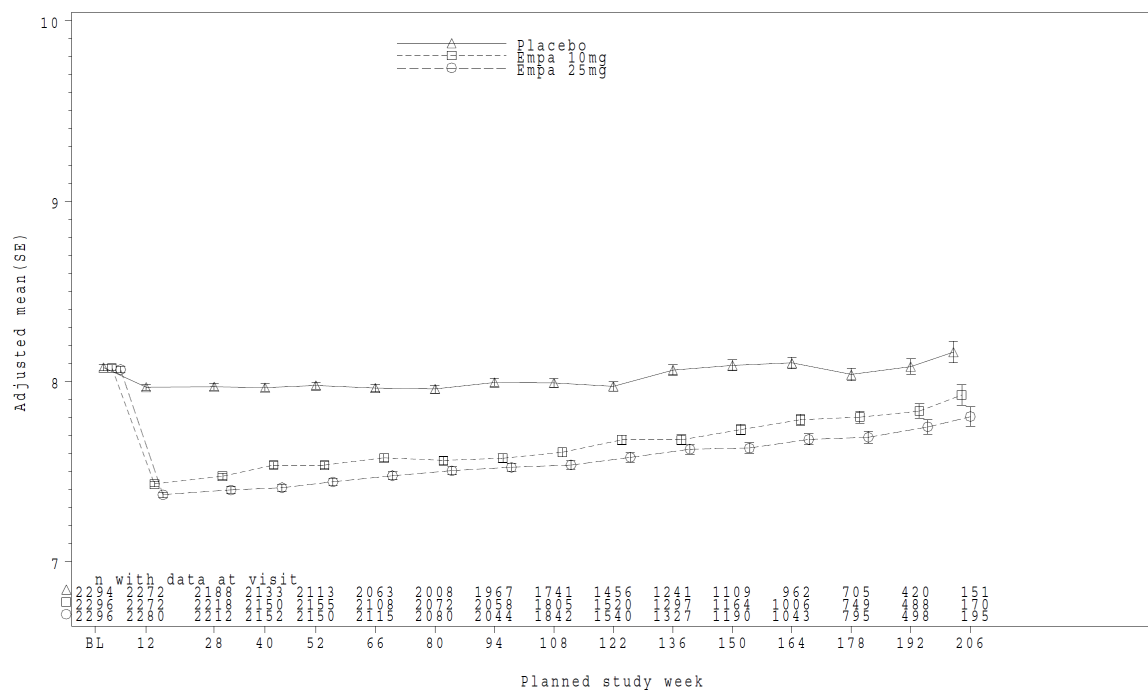


Abbildung 5: HbA1c-Wert-Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert in der EMPA-REG-Outcome Studie (ITT)

Nach der Randomisierung erhielten während der ersten 12 Behandlungswochen ausschließlich die Patienten in den beiden Behandlungsarmen mit Empagliflozin eine zusätzliche antidiabetische Intervention (Empagliflozin). Die Patienten im Kontrollarm führten hingegen ihre bestehende antidiabetische Therapie zunächst unverändert fort, da das Studienprotokoll während der ersten 12 Behandlungswochen keine Anpassung der antidiabetischen Therapie erlaubte. Dem entsprechend war eine Absenkung der durchschnittlichen Nüchternblutzucker-Werte in diesem Zeitraum nur in den Empagliflozin-Armen, nicht jedoch im Kontrollarm zu beobachten. Da in der Vergleichsgruppe im Mittel trotz Studienintervention (Placebo) keine Blutzuckersenkung stattgefunden hat, hat diese erste Studienphase potenziell zu einer (teilweisen) Entblindung der Studie geführt.

Auffällig ist, dass bei den Patienten im Kontrollarm auch nach Woche 12 keine Absenkung der Nüchternblutzucker-Werte zu beobachten ist, obwohl die blutzuckersenkende Therapie gemäß Einschlusskriterien zuvor unzureichend war und ab Woche 12 gemäß Vorgabe aus dem Studienprotokoll eine leitliniengerechte antidiabetische Versorgung sichergestellt werden sollte. Korrespondierend dazu zeigt sich auch beim HbA1c-Wert keine Veränderung nach Freigabe der antidiabetischen Therapie ab Woche 12.

In den Empagliflozinarmen wurde dagegen zunächst eine rasche Absenkung der Nüchternblutzucker-Werte auf ca. 135 bis 140 mg/dl erreicht, korrespondierend dazu sinkt der HbA1c-Wert deutlich. Im weiteren Behandlungsverlauf stiegen allerdings auch in diesen Armen die Blutzuckerwerte wieder kontinuierlich an, bis sie annähernd den Ausgangswert

von ca. 155 mg/dl erreichten. Eine Betrachtung glykämischer Schwellenwerte zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten verdeutlicht die fehlende Umsetzung der Vorgaben zur Eskalation der antihyperglykämischen Therapie. Abbildung 6 und Abbildung 7 zeigen unter Annahme einer Normalverteilung jeweils die Anteile von Patienten, welche nach 12 bzw. 52 Behandlungswochen einen gegebenen Nüchternblutzucker-Schwellenwert von 130 mg/dl, 150 mg/dl oder 180 mg/dl überschritten. Der Auswahl der Schwellenwerte zum Nüchternblutzucker von 130 mg/dl, 150 mg/dl und 180 mg/dl liegt folgende Rationale zugrunde:

- Ein Nüchternblutzuckerwert von 130 mg/dl stellt die Obergrenze des in Leitlinien empfohlenen Korridors dar (nationale Versorgungsleitlinie der Bundesärztekammer [BÄK] [21], Leitlinie der American Diabetes Association [ADA] [22]). Spätestens bei Überschreiten eines Nüchternblutzucker-Wertes von 130 mg/dl soll die antidiabetische Medikation eskaliert werden.
- Die Betrachtung des Nüchternblutzucker-Schwellenwertes von 150 mg/dl leitet sich aus dem durchschnittlichen Wert der Patienten zu Studienbeginn ab (siehe Tabelle 14).
- 180 mg/dl Nüchternblutzucker ist ein Wert im Bereich der Nierenschwelle, ab dessen Überschreitung mit osmotischer Diurese zu rechnen ist [23]. Diese sollte wegen zugehöriger Folgesymptome verhindert werden.

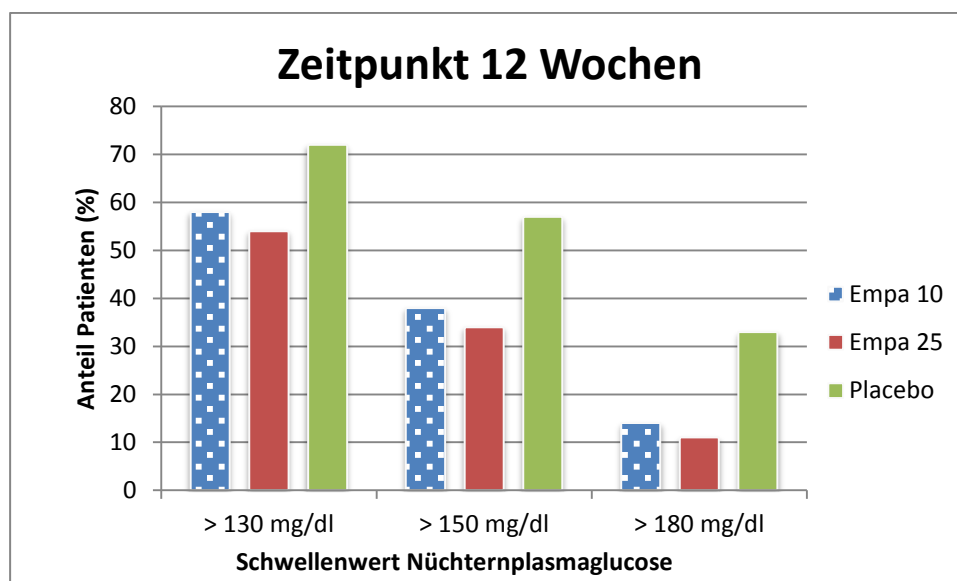


Abbildung 6: Anteile Patienten in der Studie EMPA-REG-Outcome, die nach 12 Behandlungswochen einen gegebenen Nüchternblutzucker-Schwellenwert überschritten (Berechnung basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung)

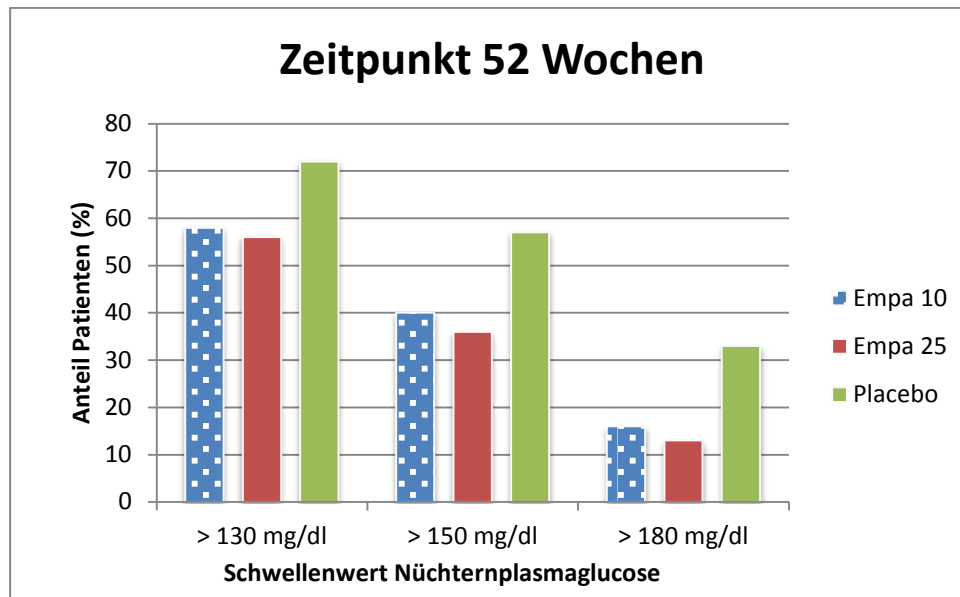


Abbildung 7: Anteile Patienten in der Studie EMPA-REG-Outcome, die nach 52 Behandlungswochen einen gegebenen Nüchternblutzucker-Schwellenwert überschritten (Berechnung basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung)

Nach 12 Wochen betrug der Anteil an Patienten, welche einen Nüchternblutzuckerspiegel > 130 mg/dl aufwiesen, ca. 55 % in den Empagliflozinarmen und ca. 70 % im Kontrollarm. Für diese Patienten bestand also bereits gemäß Leitlinien (laut Studienprotokoll handlungsleitend) die Notwendigkeit einer Therapieeskalation. Im Kontrollarm überschritten darüber hinaus über 50 % der Patienten einen Nüchternblutzucker-Schwellenwert von 150 mg/dl und ca. 30 % der Patienten einen Wert von 180 mg/dl. Insbesondere bei letzteren bestand jenseits der Leitlinienempfehlungen ein erhöhter Eskalationsbedarf in der antidiabetischen Medikation. Demgegenüber war der Anteil der Patienten, die Nüchternblutzucker-Schwellenwerte von 150 mg/dl bzw. 180 mg/dl überschritten, in den Interventionsarmen durchweg niedriger als im Vergleich zum Kontrollarm.

Nach 52 Wochen Behandlungsdauer war der Anteil der Patienten, die die jeweiligen Schwellenwerte überschritten, nahezu unverändert, obwohl die antidiabetische Therapie in allen 3 Armen zwischenzeitlich hätten angepasst werden sollen. Konkret hatten also in der Kontrollgruppe ein Jahr nach Studienbeginn trotz vermeintlich „leitliniengerechter Standardbehandlung“

- über 70 % der Patienten einen Nüchternblutzuckerwert oberhalb des in Leitlinien empfohlenen oberen Grenzwertes und
- über 30 % der Patienten einen Nüchternblutzuckerwert oberhalb der Nierenschwelle von 180 mg/dl.

Eskalation der antidiabetischen Therapie im Studienverlauf

Zu Studienbeginn erhielten ca. 48 % der Patienten Insulin (allein oder in Kombination mit anderen Antidiabetika, siehe Tabelle 15). Trotz des zuvor beschriebenen Eskalationsbedarfs wurde nur bei ca. 22 % der Patienten im Kontrollarm die Insulin-Tagesdosis langfristig erhöht. Ob und inwieweit eine Änderung der Therapiestrategie durchgeführt wurde (z. B. Umstellung von einer basalunterstützten Therapie auf eine intensivierete Insulintherapie) ist unklar, da entsprechende Angaben hierzu fehlen. Eine Übersicht dazu zeigt Tabelle 17.

Tabelle 17: Änderungen in der Therapie mit Insulin im Vergleich zu Studienbeginn in der Studie EMPA-REG-Outcome

Studie	Empa 25 mg		Empa 10 mg		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
EMPA-REG-Outcome						
Antidiabetische Therapie: Insulin						
Änderung der Tagesdosis für mind. 7 Tage in Folge	2341	666 (28,4)	2344	689 (29,4)	2333	739 (31,7)
Erhöhung der Tagesdosis für mind. 7 Tage in Folge	2341	278 (11,9)	2344	310 (13,2)	2333	522 (22,4)
Verringerung der Tagesdosis für mind. 7 Tage in Folge	2341	450 (19,2)	2344	466 (19,9)	2333	325 (13,9)
n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Im Studienverlauf wurden darüber hinaus zusätzliche antidiabetische Medikationen über die bereits bestehende Therapie hinaus eingeführt. Eine Übersicht dazu zeigt Tabelle 18.

Tabelle 18: Zusätzliche antidiabetische Medikation nach Studienbeginn in der Studie EMPA-REG-Outcome

Studie	Empa 25 mg		Empa 10 mg		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
EMPA-REG-Outcome						
jegliche antidiabetische Medikation	2342	429 (18,3)	2345	484 (20,6)	2333	736 (31,5)
Metformin	2342	82 (3,5)	2345	90 (3,8)	2333	112 (4,8)
Sulfonylharnstoff	2342	70 (3,0)	2345	106 (4,5)	2333	164 (7,0)
Glitazone	2342	33 (1,4)	2345	23 (1,0)	2333	68 (2,9)
α -Glucosidase-Inhibitor	2342	24 (1,0)	2345	30 (1,3)	2333	34 (1,5)
Glinide	2342	17 (0,7)	2345	16 (0,7)	2333	30 (1,3)
DPP-IV-Inhibitor	2342	121 (5,2)	2345	142 (6,1)	2333	193 (8,3)
GLP-1-Antagonist	2342	36 (1,5)	2345	29 (1,2)	2333	57 (2,4)
Insulin	2342	118 (5,0)	2345	154 (6,6)	2333	268 (11,5)
andere Antidiabetika	2342	29 (1,2)	2345	19 (0,8)	2333	26 (1,1)
keine Behandlung	2342	1913 (81,7)	2345	1861 (79,4)	2333	1597 (68,5)
DPP-IV: Dipeptidylpeptidase-IV; GLP-1: Glucagon-like-peptide 1; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Eine zusätzliche antidiabetische Therapie erhielten demnach nur ca. 31,5 % der Patienten im Kontrollarm, obwohl gemäß Einschlusskriterien bei allen Patienten (also 100 %) die zuvor bestehende antihyperglykämische Therapie unzureichend war und bei mehr als 70 % der Patienten die obere Grenze des in Leitlinien empfohlenen Korridors für den Nüchternblutzuckerwert überschritten wurde.

Weitere Analysen zeigen, dass selbst diese geringen Eskalationsraten vorrangig durch Notfallinterventionen bedingt waren. Wie oben beschrieben war gemäß Studienprotokoll für schwere Entgleisungen in der Blutzuckerkontrolle (operationalisiert als Nüchternblutzuckerwerte > 240 mg/dl) eine antidiabetische Notfallmedikation vorgesehen. Diese Notfallmedikation konnte nach Maßgabe des Arztes sowohl in Form von Dosiserhöhungen in der bereits bestehenden antidiabetischen Therapie, als auch in der Verabreichung zusätzlicher Medikation erfolgen. Eine Übersicht zum Einsatz von antidiabetischer Notfallmedikation über den Studienverlauf zeigt Tabelle 19.

Tabelle 19: Einsatz von antidiabetischer Notfallmedikation in der Studie EMPA-REG-Outcome

Studie	Empa 25 mg		Empa 10 mg		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
EMPA-REG-Outcome						
jegliche Notfallmedikation	2341	745 (31,8)	2344	777 (33,1)	2333	1265 (54,2)
Erhöhung der Dosierung gegenüber der Baseline-Dosierung über mind. 7 Tage in Folge oder bis Abbruch der Behandlung	2341	537 (22,9)	2344	555 (23,7)	2333	931 (39,9)
Zusätzliche Medikation über mind. 7 Tage in Folge oder bis Abbruch der Behandlung	2341	328 (14,0)	2344	364 (15,5)	2333	631 (27,0)
Metformin	2341	60 (2,6)	2344	69 (2,9)	2333	96 (4,1)
Sulfonylharnstoff	2341	61 (2,6)	2344	79 (3,4)	2333	147 (6,3)
Glitazone	2341	29 (1,2)	2344	17 (0,7)	2333	60 (2,6)
α -Glucosidase-Inhibitor	2341	20 (0,9)	2344	28 (1,2)	2333	29 (1,2)
Glinide	2341	14 (0,6)	2344	11 (0,5)	2333	26 (1,1)
DPP-IV-Inhibitor	2341	88 (3,8)	2344	106 (4,5)	2333	151 (6,5)
GLP-1-Antagonist	2341	31 (1,3)	2344	22 (0,9)	2333	51 (2,2)
Insulin	2341	87 (3,7)	2344	110 (4,7)	2333	221 (9,5)
andere Antidiabetika	2341	4 (0,2)	2344	1 (< 0,1)	2333	11 (0,5)
DPP-IV: Dipeptidylpeptidase-IV; GLP-1: Glucagon-like-peptide 1; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Insgesamt erhielt mehr als die Hälfte der Patienten im Kontrollarm (ca. 54 %) eine antidiabetische Notfallmedikation. Bei der Hälfte dieser Patienten (also ca. 27 % der gesamten Kontrollgruppe) war eine 7 Tage oder länger dauernde Eskalation durch eine zusätzliche Wirkstoffgabe erforderlich. Dies bedeutet, dass bei den allermeisten der Patienten des Kontrollarms, die im Studienverlauf ein zusätzliches Antidiabetikum erhielten (ca. 31 %), dies nicht im Rahmen einer geregelten Eskalation, sondern im Zuge einer Notfallbehandlung erfolgte. Auswertungen über den Zeitverlauf (siehe Tabelle 20 und Abbildung 8) zeigen überdies, dass eine antidiabetische Notfallmedikation bei einem Teil der Patienten bereits zu Studienbeginn oder kurz danach notwendig war (ca. 11 % der Patienten erhielten eine Notfallmedikation bereits in den ersten 12 Wochen), diese jedoch über den gesamten Studienverlauf noch deutlich zunahm.

Tabelle 20: Bedarf antidiabetischer Notfallmedikation in der Studie EMPA-REG-Outcome über die Zeit

Studie Zeitpunkt	Empa 25 mg		Empa 10 mg		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
EMPA-REG-Outcome						
Studienbeginn	2341	0 (0)	2344	0 (0)	2333	0 (0)
12 Wochen	2236 ^a	246 (11,0)	2233 ^a	238 (10,7)	2234 ^a	268 (12,0)
28 Wochen	2196 ^a	465 (21,2)	2201 ^a	461 (20,9)	2178 ^a	630 (28,9)
52 Wochen	2130 ^a	726 (34,1)	2135 ^a	715 (33,5)	2093 ^a	957 (45,7)
Studienende	2341	745 (31,8)	2344	777 (33,1)	2333	1265 (54,2)

a: Anzahl ausgewerteter Patienten anhand des Endpunktes Nüchternplasmaglukose
n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten;
pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

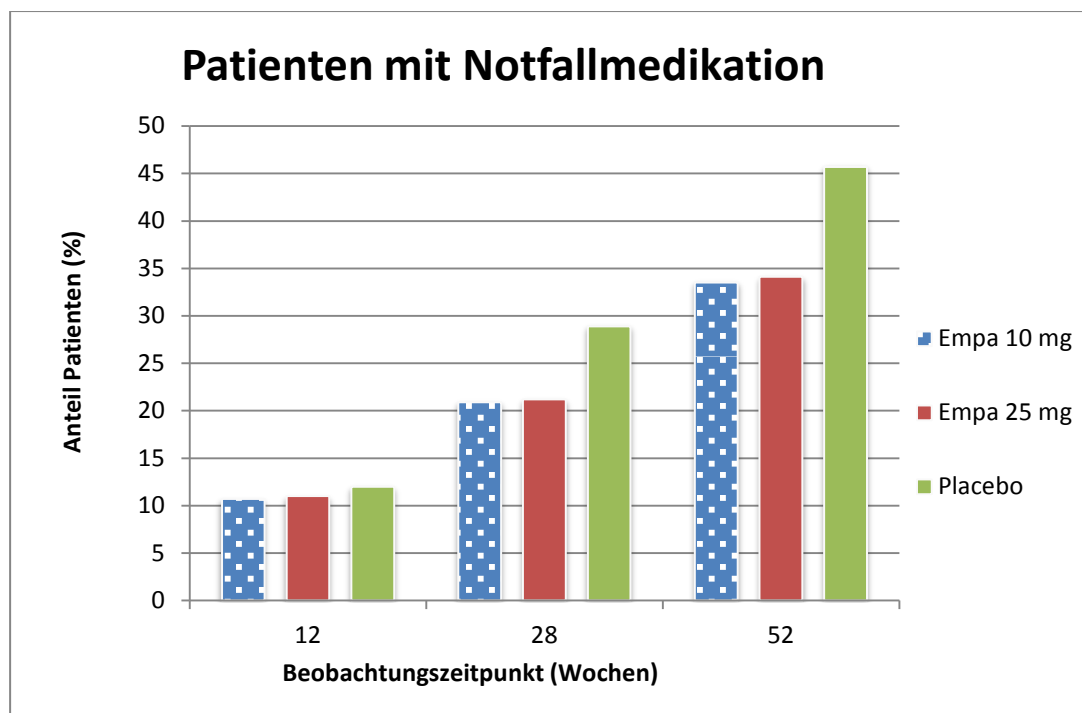


Abbildung 8: Anteil Patienten in der Studie EMPA-REG-Outcome mit Notfallmedikation über die Zeit

Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich nicht ableiten, dass die in der EMPA-REG-Outcome Studie angewendete antihyperglykämische Behandlung sachgerecht war. Im Gegenteil lässt sich erkennen, dass weder die studieneigene Definition einer Eskalationsnotwendigkeit (gemäß Einschlusskriterien waren alle Patienten unzureichend behandelt), noch die oberen in den Leitlinien genannten Grenzwerte (mehr als 70 % der Patienten der Kontrollgruppe erreichten

diese nicht) konsequent beachtet wurden. Überdies erfolgte der weitaus größte Teil der Therapieeskalation nicht im Zuge der „regulären“ Behandlung, sondern im Rahmen einer Notfalltherapie.

Umsetzung der Vorgaben aus dem Studienprotokoll zur antihypertensiven Behandlung fraglich

Ein wesentlicher Parameter zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren ist der systolische Blutdruck. Im Folgenden wird zum einen die medikamentöse Behandlung des systolischen Blutdrucks in der Studie EMPA-REG-Outcome beschrieben, zum anderen wird der systolische Blutdruck im Studienverlauf betrachtet. Zu Studienbeginn erhielten bereits ca. 95 % der Patienten eine antihypertensive Therapie (siehe Tabelle 16). Im Studienverlauf wurden darüber hinaus zusätzliche Antihypertensiva verabreicht. Eine Übersicht dazu zeigt Tabelle 21.

Tabelle 21: Begleitbehandlung nach Studienbeginn in Studie EMPA-REG-Outcome (Antihypertensiva)

Studie	Empa 25 mg		Empa 10 mg		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
EMPA-REG-Outcome						
ACE-Hemmer/AT ₁ -Antagonisten	2342	622 (26,6)	2345	602 (25,7)	2333	702 (30,1)
Betablocker	2342	470 (20,1)	2345	429 (18,3)	2333	608 (26,1)
Diuretika	2342	438 (18,7)	2345	420 (17,9)	2333	481 (20,6)
Calciumkanalblocker	2342	361 (15,4)	2345	311 (13,3)	2333	481 (20,6)
Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten	2342	90 (3,8)	2345	87 (3,7)	2333	136 (5,8)
Renin-Inhibitoren	2342	4 (0,2)	2345	5 (0,2)	2333	6 (0,3)
andere	2342	145 (6,2)	2345	129 (5,5)	2333	165 (7,1)
Gesamt	2342	1058 (45,2)	2345	1030 (43,9)	2333	1190 (51,0)

ACE: Angiotensin-Konversions-Enzym; AT₁: Angiotensin-Rezeptor-Subtyp 1; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Insgesamt wurden bei ca. 44 % respektive 45 % der Patienten in den beiden Empagliflozinarmen nach Studienbeginn eine zusätzliche antihypertonische Medikationen verabreicht, im Kontrollarm bei ca. 51 % der Patienten.

Abbildung 9 zeigt die Veränderung des systolischen Blutdruckes über die Behandlungsdauer im Vergleich zum Ausgangswert in der EMPA-REG-Outcome Studie.

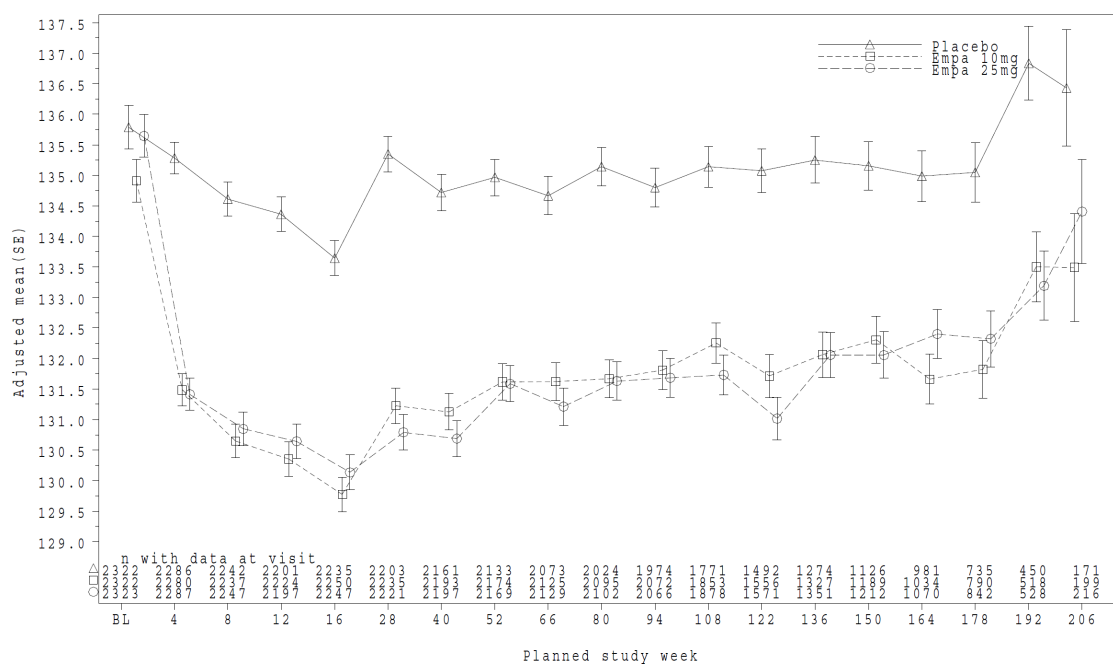


Abbildung 9: Veränderung des systolischen Blutdruckes im Vergleich zum Ausgangswert in der EMPA-REG-Outcome Studie (ITT)

Nach Behandlungsbeginn bis Woche 16 erfolgte eine Absenkung des systolischen Blutdruckes in allen 3 Behandlungsarmen, wobei der Abfall in den beiden Empagliflozinarmen deutlich stärker ausfiel als im Kontrollarm. Der stärkere Blutdruckabfall in den beiden Empagliflozinarmen nach Behandlungsbeginn kann eventuell auf den durch den Wirkmechanismus bedingten diuretischen Effekt von Empagliflozin zurückgeführt werden [9,10].

Über den weiteren Behandlungsverlauf stiegen die Werte für den systolischen Blutdruck in allen 3 Behandlungsarmen kontinuierlich an, wobei kontinuierlich ein um ca. 4 mmHg höherer systolischer Wert im Kontrollarm bestehen blieb. Auffällig ist dabei, dass unmittelbar nach Freigabe der blutzuckersenkenden Therapie (ab Woche 12) der mittlere Blutdruck sprunghaft anstieg, in der Kontrollgruppe etwa auf das Ausgangsniveau.

Die nachfolgenden Abbildung 10 und Abbildung 11 zeigen den Anteil der Patienten, die einen Schwellenwert von 140 mmHg systolisch (Grenzwert für Normotonie) überschritten (nach 12 bzw. 52 Wochen).

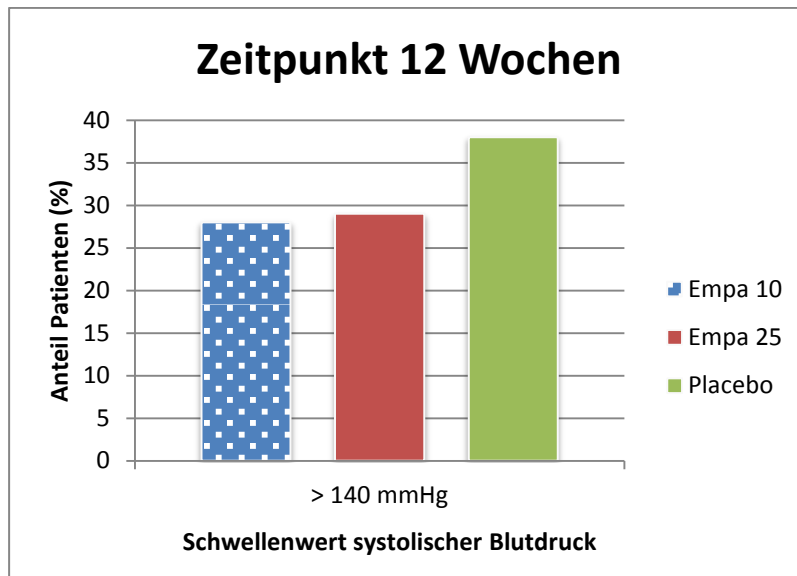


Abbildung 10: Anteile Patienten in der Studie EMPA-REG-Outcome, die nach 12 Behandlungswochen einen gegebenen systolischen Schwellenwert von 140 mmHg überschritten (Berechnung basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung)

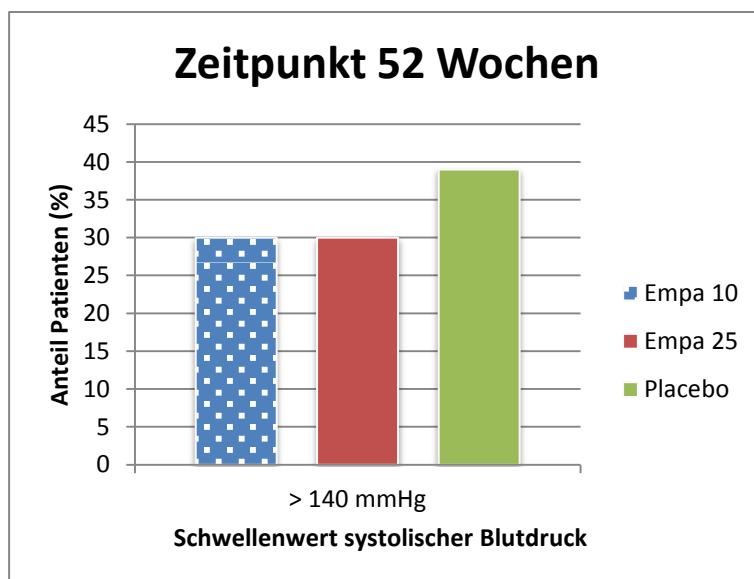


Abbildung 11: Anteile Patienten in der Studie EMPA-REG-Outcome, die nach 52 Behandlungswochen einen gegebenen systolischen Schwellenwert von 140 mmHg überschreiten (Berechnung basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung)

Nach 12 Wochen betrug der Anteil an Patienten, welche einen systolischen Blutdruck > 140 mmHg aufwiesen, im Kontrollarm ca. 37 %. Für diese Patienten bestand also die Notwendigkeit einer Therapieeskalation, da unter der bestehenden Therapie keine

ausreichende Blutdruckkontrolle erzielt wurde. Nach 52 Wochen Behandlungsdauer war der Anteil der Patienten, die den Schwellenwert überschritten, jedoch nahezu unverändert, obwohl die antihypertensive Begleitbehandlung in allen 3 Armen hätte angepasst werden sollen, um die Vorgaben aus dem Studienprotokoll einer ausreichenden Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren entsprechend regionaler Leitlinienempfehlungen sicherzustellen.

Der hohe Anteil an Patienten die im Studienverlauf über den systolischen Schwellenwert von 140 mmHg lagen, legt den Schluss nahe, dass die medikamentösen Anpassungsmöglichkeiten zur Senkung des systolischen Blutdruckes nicht ausgeschöpft wurden, um die im Studienprotokoll vorgeschriebenen Behandlungsziele zu erreichen. Konkrete Auswertungen dazu, ob bei Patienten mit einem erhöhten systolischen Wert eine Eskalation durch Dosissteigerung oder Gabe eines weiteren Wirkstoffs erfolgte einschließlich einer Analyse dazu, wann dies im Studienverlauf jeweils erfolgte, finden sich allerdings nicht.

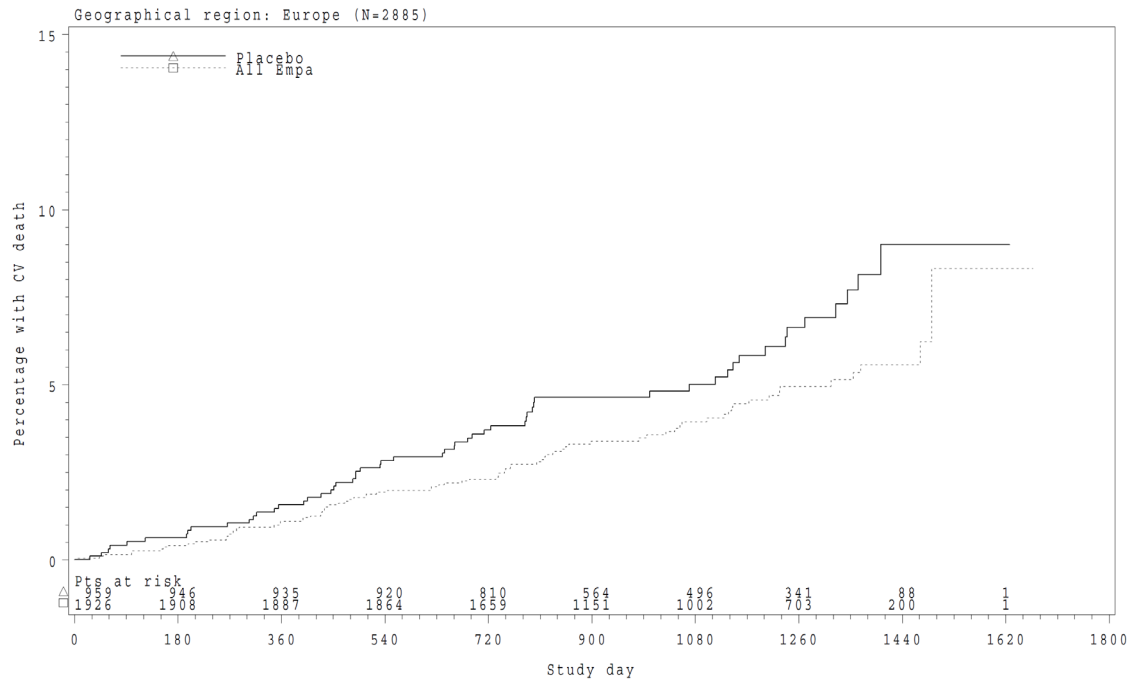
Region als Effektivitätsmodifikator

Die EMPA-REG-Outcome Studie wurde multizentrisch in Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Afrika sowie Asien durchgeführt, mit Ausnahme von Afrika (nur Südafrika) innerhalb der Kontinente wiederum in vielen verschiedenen Ländern. Es ist daher von einer sehr heterogenen Versorgungsqualität auszugehen. Bei einer Studie wie der EMPA-REG-Outcome Studie, bei der keine definierte Vergleichstherapie eingesetzt wurde, sondern die Behandlung nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung regionaler Gegebenheiten erfolgte, ist damit zum einen die Übertragbarkeit der Gesamtergebnisse auf deutsche Verhältnisse zu hinterfragen. Zum anderen ist zu erwarten, dass sich die unterschiedlichen Versorgungsstandards auch in Unterschieden in der antihyperglykämischen und antihypertensiven Behandlung zeigen. In dem Dossier des pU liegen hierzu keine Analysen vor. Insbesondere fehlen entsprechende Subgruppenanalysen für den Verlauf des Nüchternblutzuckers und des HbA1c-Werts sowie der antihyperglykämischen Therapieeskalation auf der einen Seite sowie den Verlauf des systolischen Blutdruckes und der antihypertensiven Therapieeskalation auf der anderen Seite. Einen Hinweis auf die Abhängigkeit der genannten Parameter von der Region geben die Regressionsmodelle zur Auswertung der Veränderung des Nüchternblutzuckers und des systolischen Blutdruckes über den Studienverlauf. Hier wurde Region als Kovariable berücksichtigt. Der Einfluss der Region war dabei jeweils statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Im Dossier des pU lagen hingegen Subgruppenanalysen nach Region für einige der patientenrelevanten Endpunkte vor. Diese lassen auf einen relevanten Einfluss der unterschiedlichen Versorgungsstandards auf die Studienergebnisse schließen. Insbesondere lässt sich daraus ableiten, dass der in der Studie beobachtete Vorteil von Empagliflozin erheblich durch einen Unterschied in den Regionen Lateinamerika und Asien bedingt ist, ein solcher Unterschied jedoch in der Region Europa nicht sichtbar ist.

Die Ergebnisse zu den Einzelkomponenten des primären Endpunkts der EMPA-REG-Outcome-Studie sind in den nachfolgenden Abbildung 12 bis Abbildung 26 dargestellt.

Endpunkt kardiovaskulärer Tod



Comparison vs Placebo*

Hazard ratio

0.72

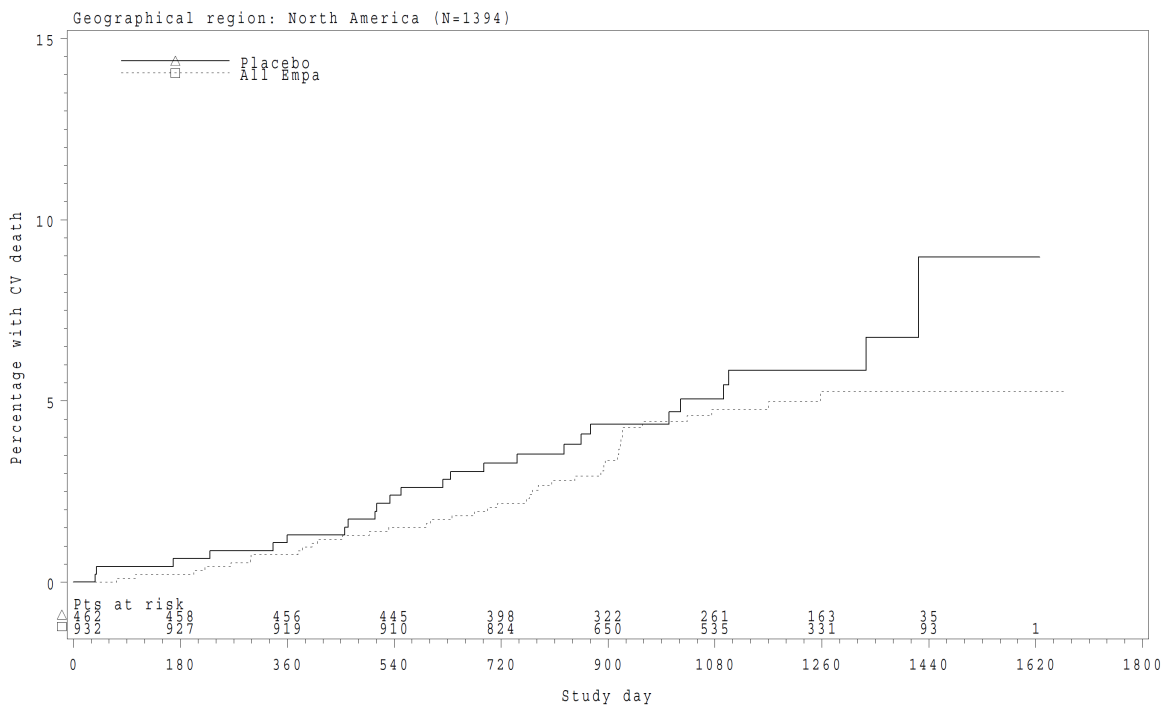
95% confidence interval

(0.51, 1.01)

p-value

0.0552

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod (Subpopulation Europa)



Comparison vs Placebo*

Hazard ratio

0.81

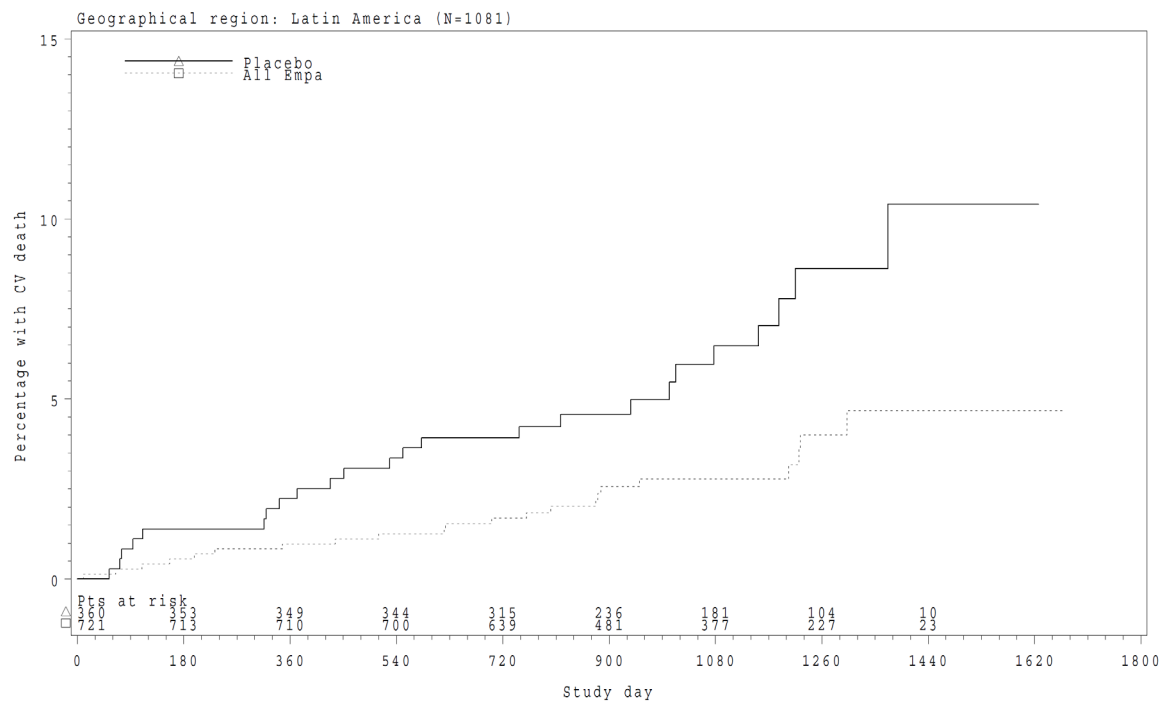
95% confidence interval

(0.49, 1.33)

p-value

0.3955

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod (Subpopulation Nordamerika)



Comparison vs Placebo*

Hazard ratio

0.43

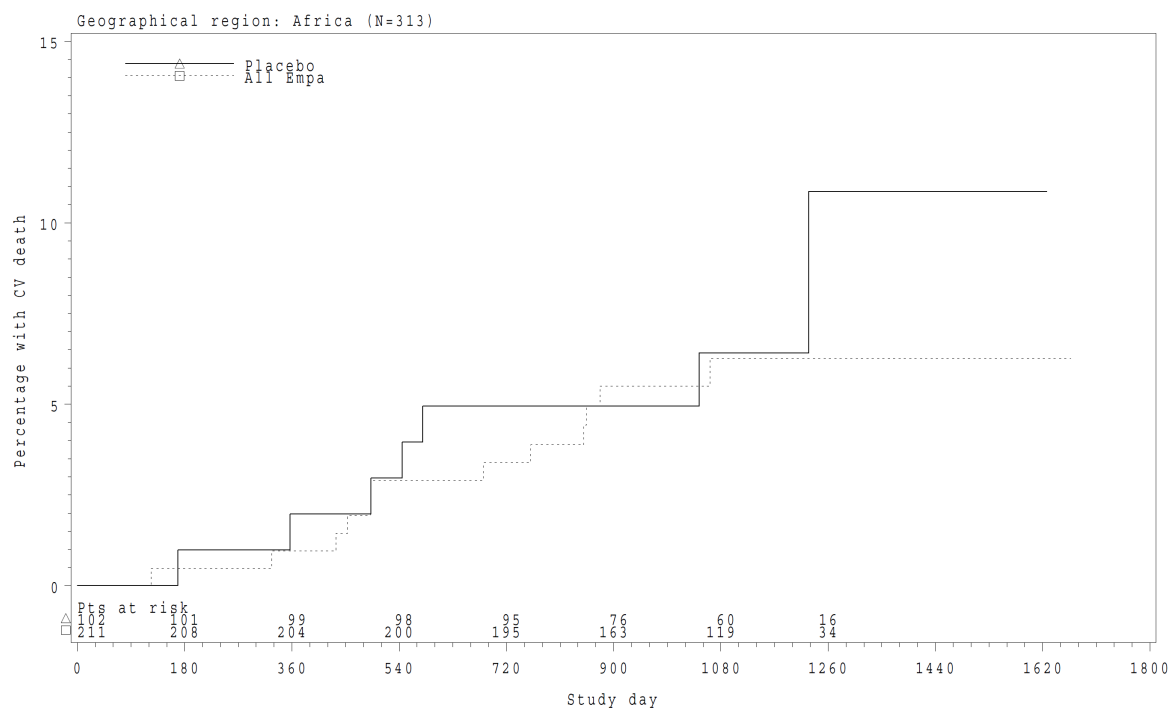
95% confidence interval

(0.24, 0.77)

p-value

0.0045

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod (Subpopulation Lateinamerika)



Comparison vs Placebo*

Hazard ratio

0.80

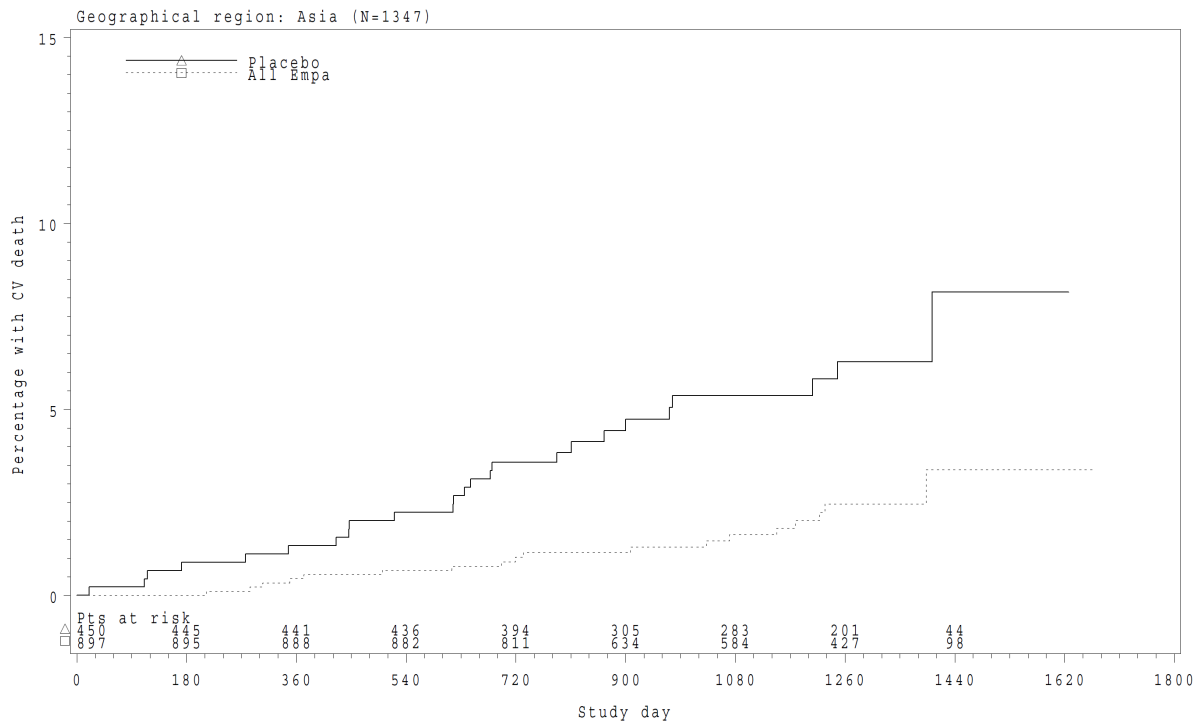
95% confidence interval

(0.31, 2.03)

p-value

0.6333

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod (Subpopulation Afrika)

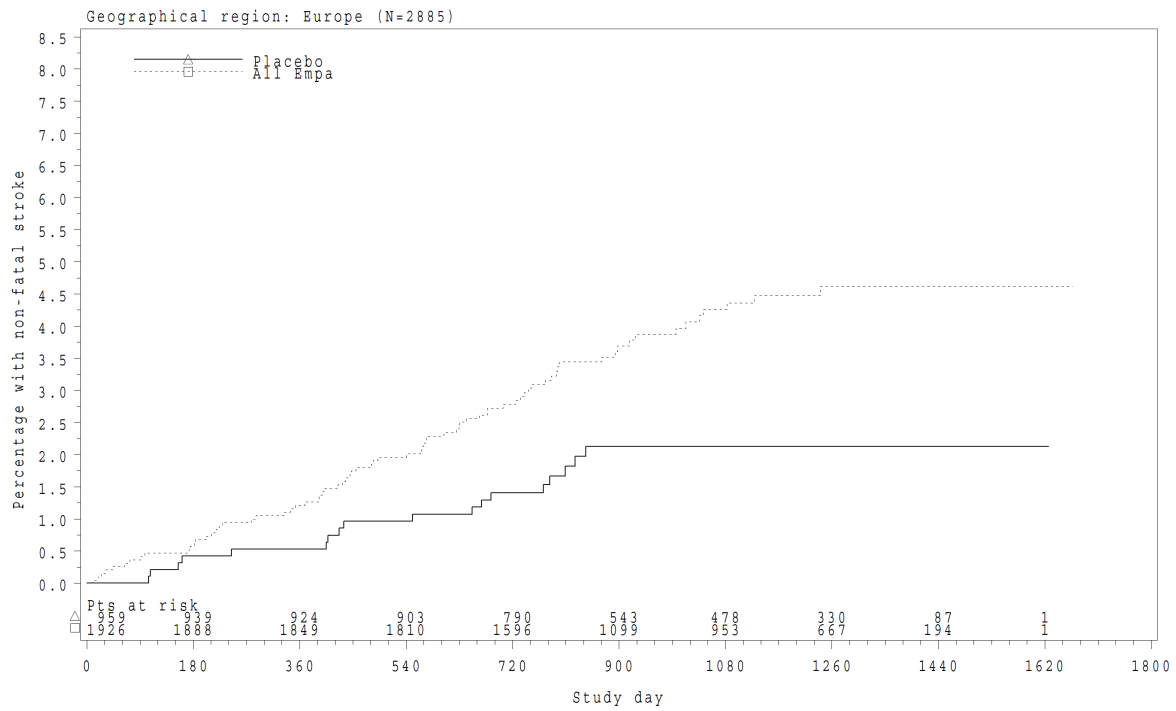


Comparison vs Placebo*

Hazard ratio	0.35
95% confidence interval	(0.19, 0.65)
p-value	0.0008

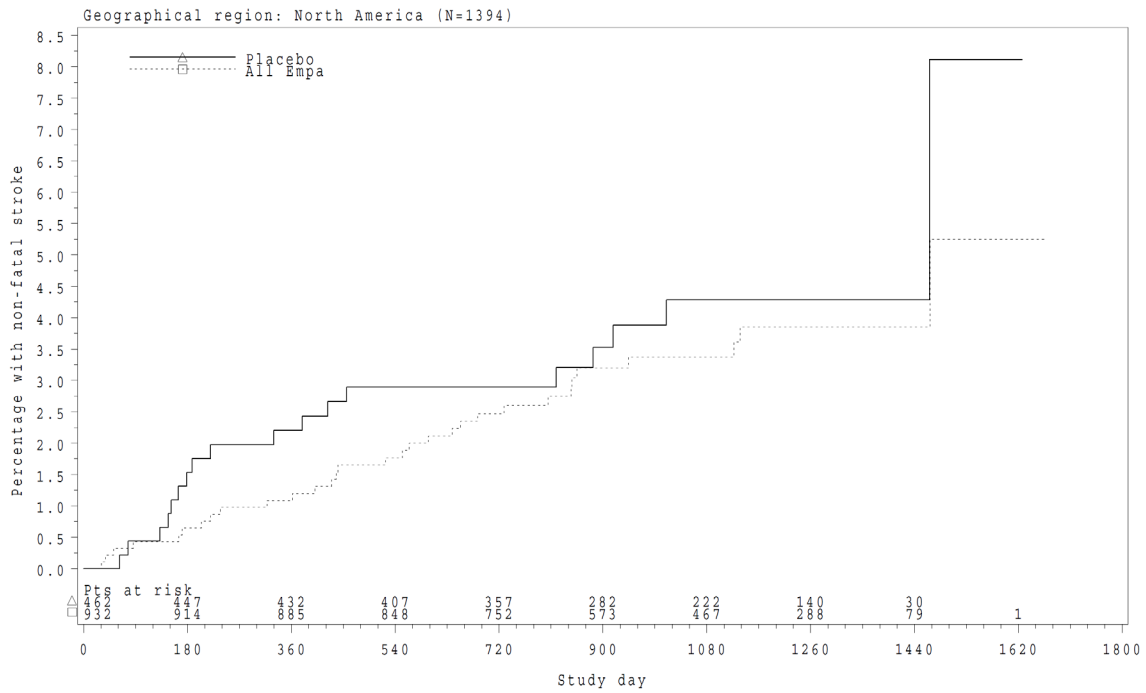
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod (Subpopulation Asien)

Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall



Comparison vs Placebo*
 Hazard ratio 2.06
 95% confidence interval (1.23,3.46)
 p-value 0.0058

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall (Subpopulation Europa)



Comparison vs Placebo*

Hazard ratio

0.84

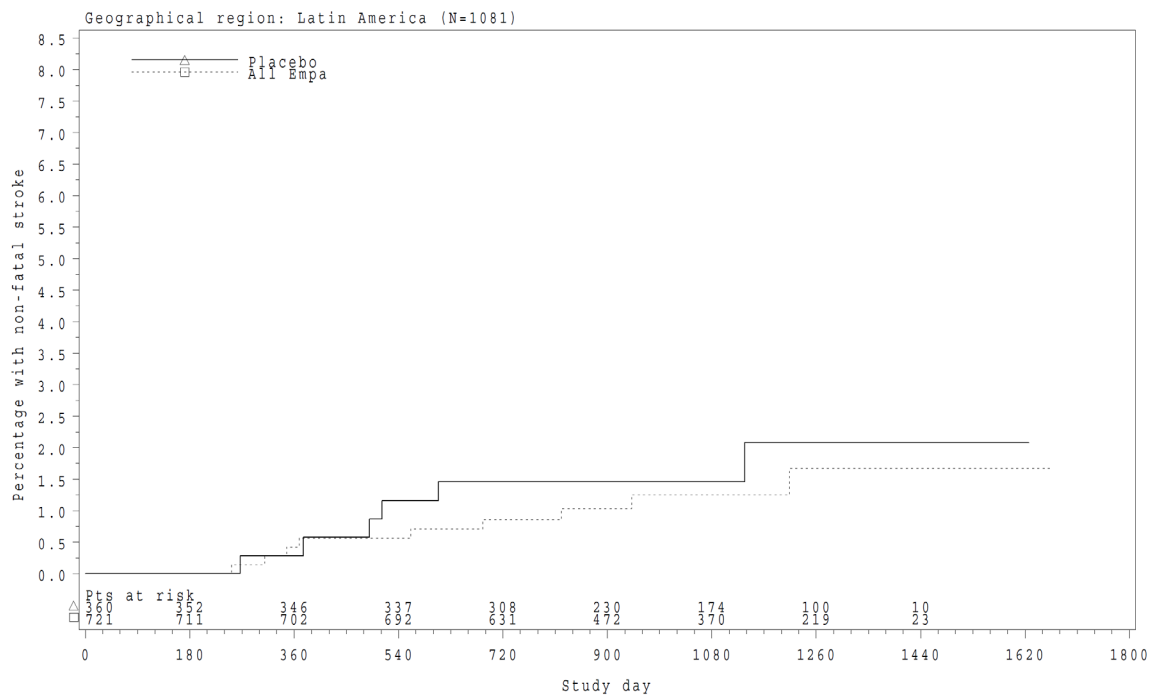
95% confidence interval

(0.47, 1.50)

p-value

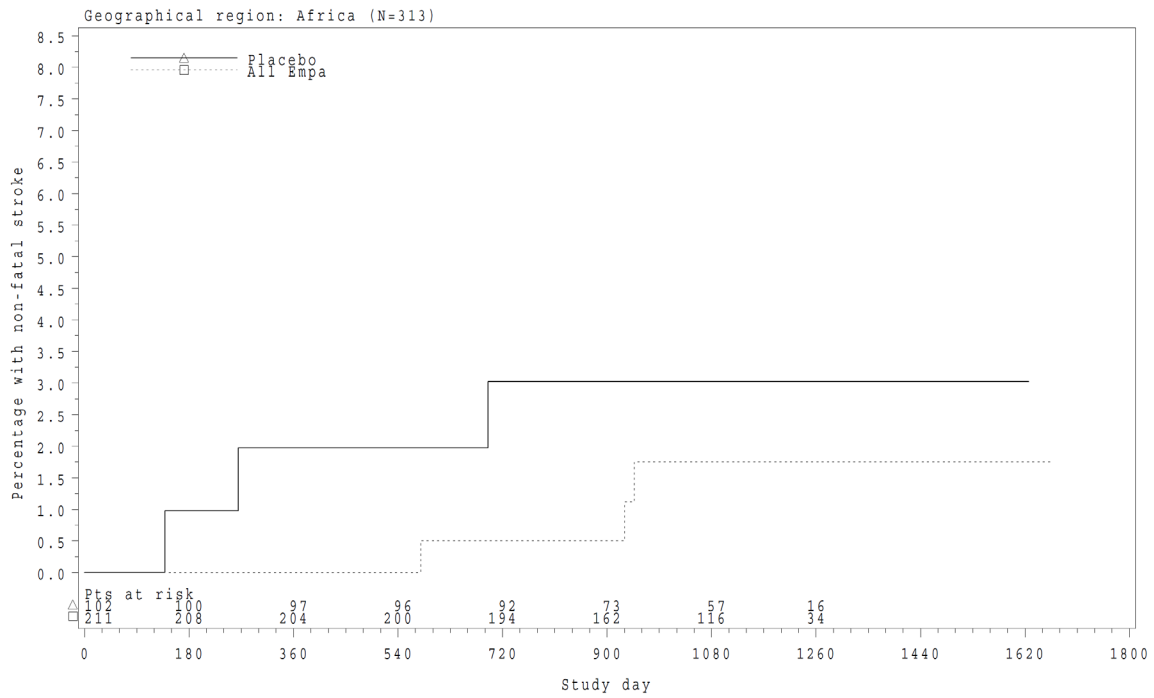
0.5605

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall (Subpopulation Nordamerika)



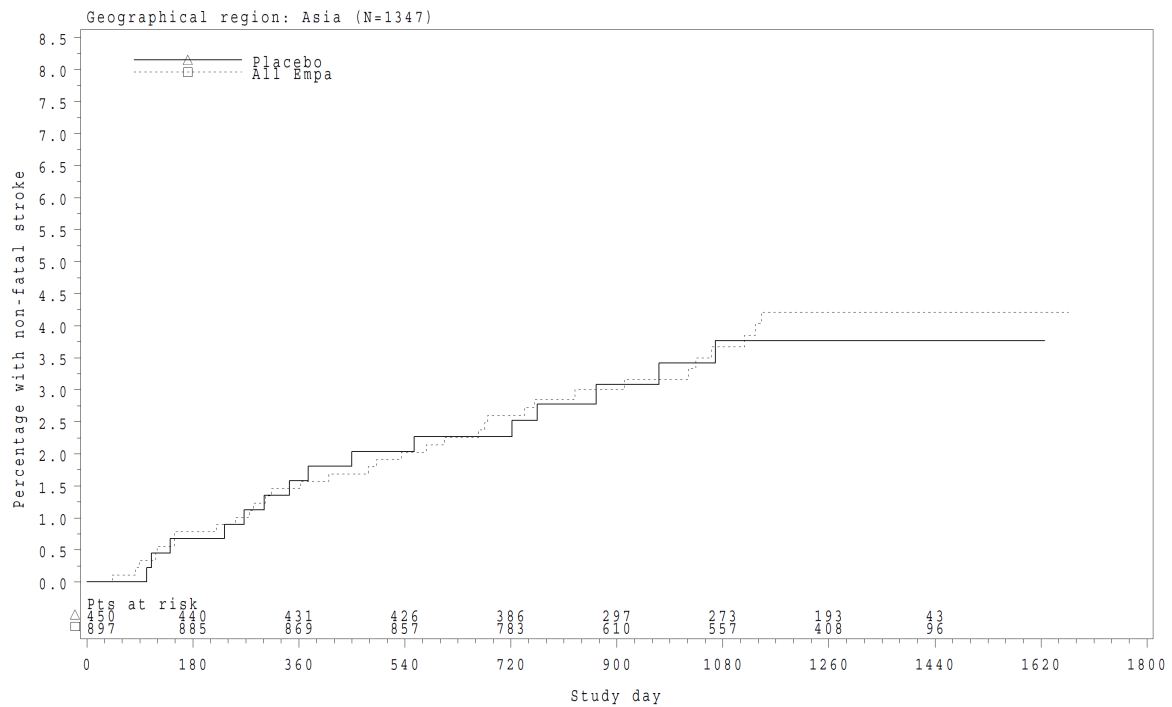
Comparison vs Placebo*
 Hazard ratio 0.72
 95% confidence interval (0.26, 2.04)
 p-value 0.5414

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall (Subpopulation Lateinamerika)



Subgroup was not included in the PH model, no further output is produced

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall (Subpopulation Afrika)



Comparison vs Placebo*

Hazard ratio

1.09

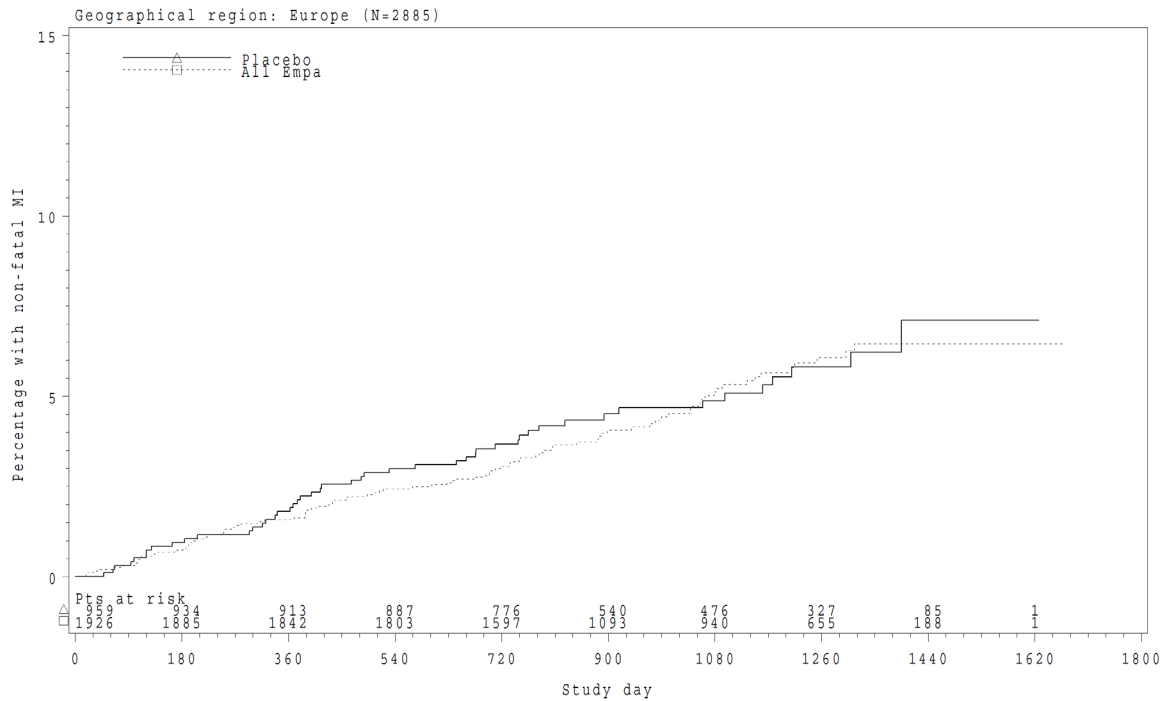
95% confidence interval

(0.59, 2.00)

p-value

0.7869

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall (Subpopulation Asien)

Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt

Comparison vs Placebo*

Hazard ratio

0.96

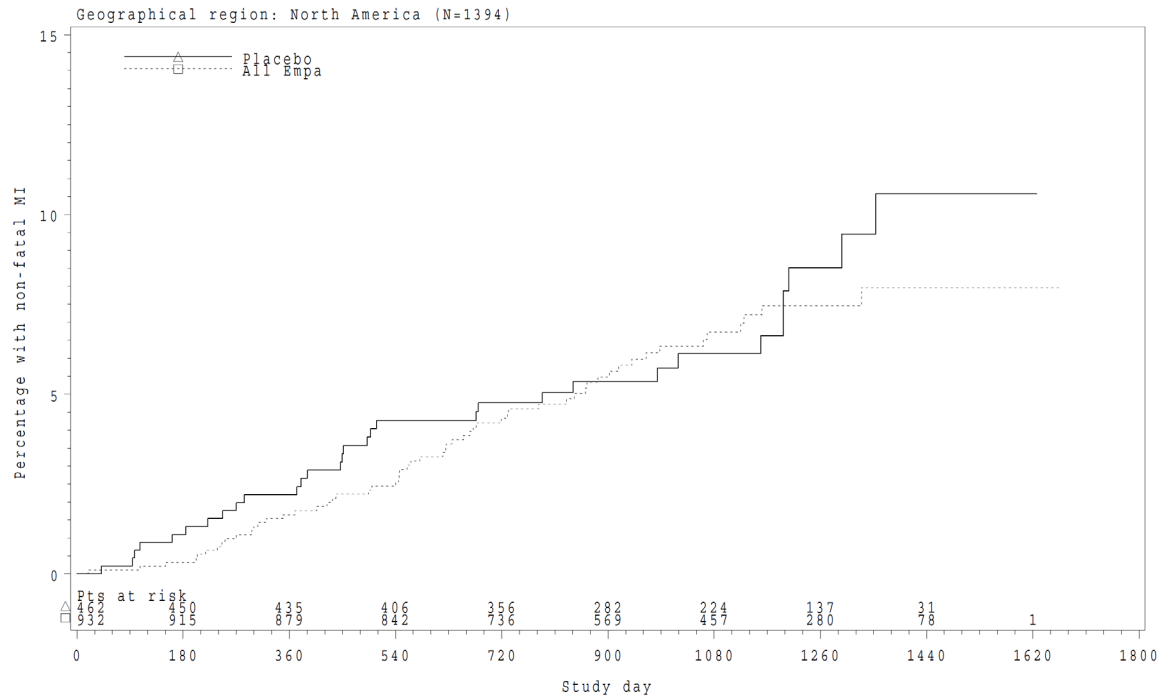
95% confidence interval

(0.68, 1.36)

p-value

0.8200

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt (Subpopulation Europa)



Comparison vs Placebo*

Hazard ratio

0.93

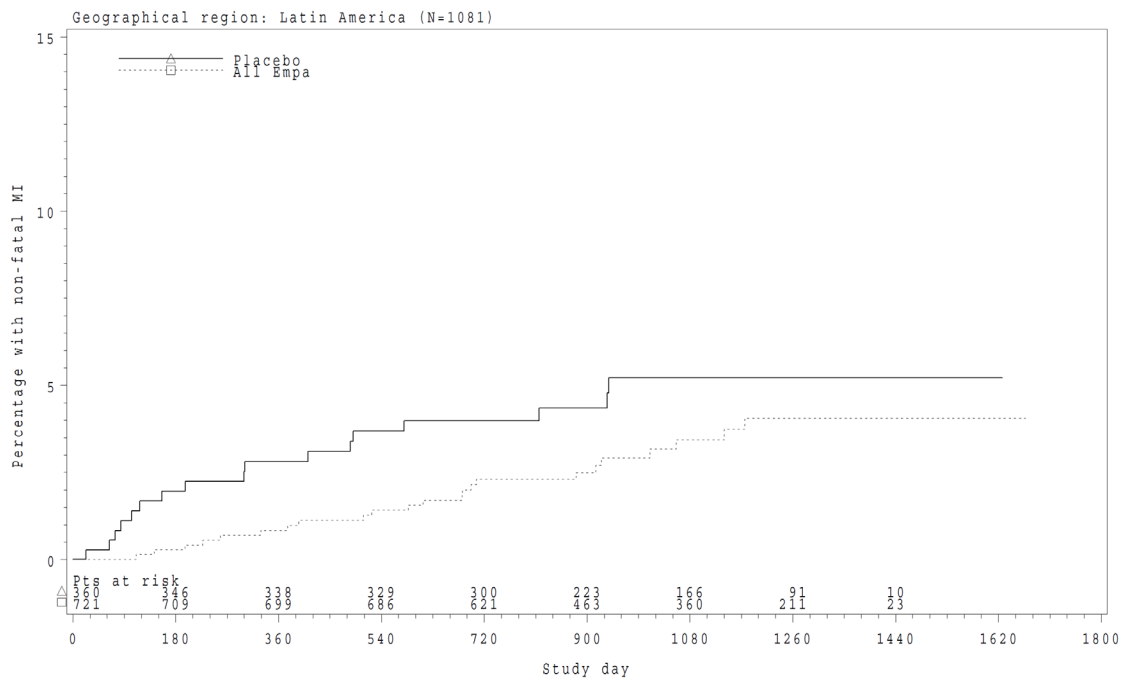
95% confidence interval

(0.60, 1.43)

p-value

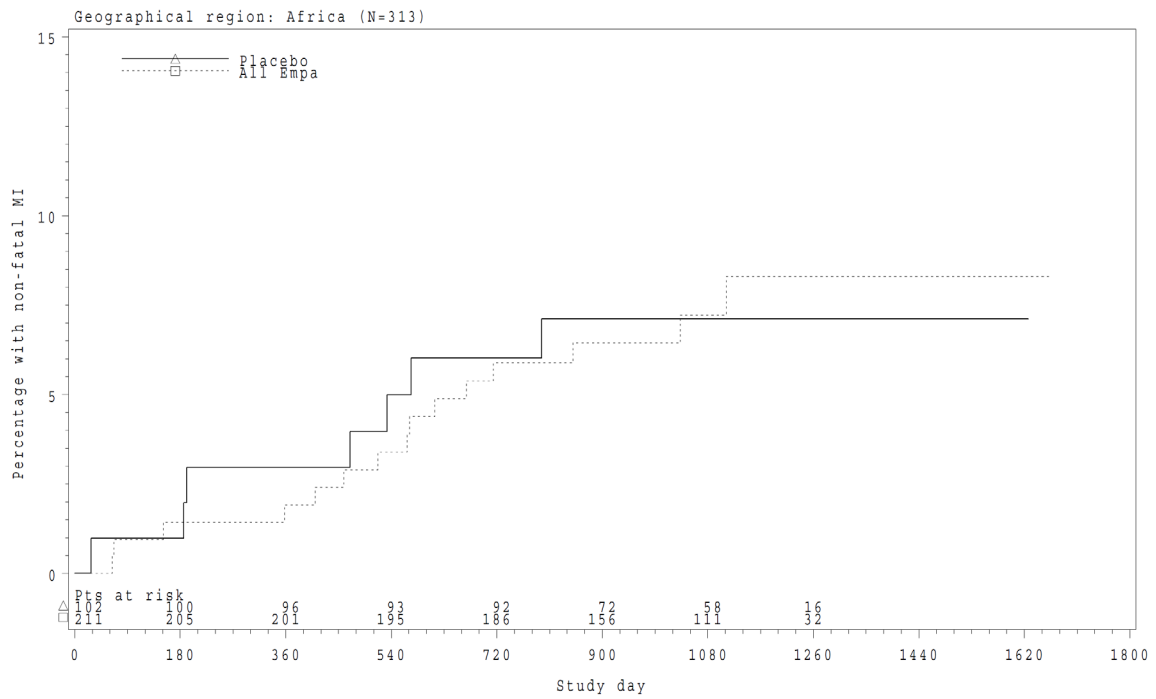
0.7278

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt (Subpopulation Nordamerika)



Comparison vs Placebo*
 Hazard ratio 0.64
 95% confidence interval (0.34, 1.19)
 p-value 0.1586

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt (Subpopulation Lateinamerika)



Comparison vs Placebo*

Hazard ratio

1.01

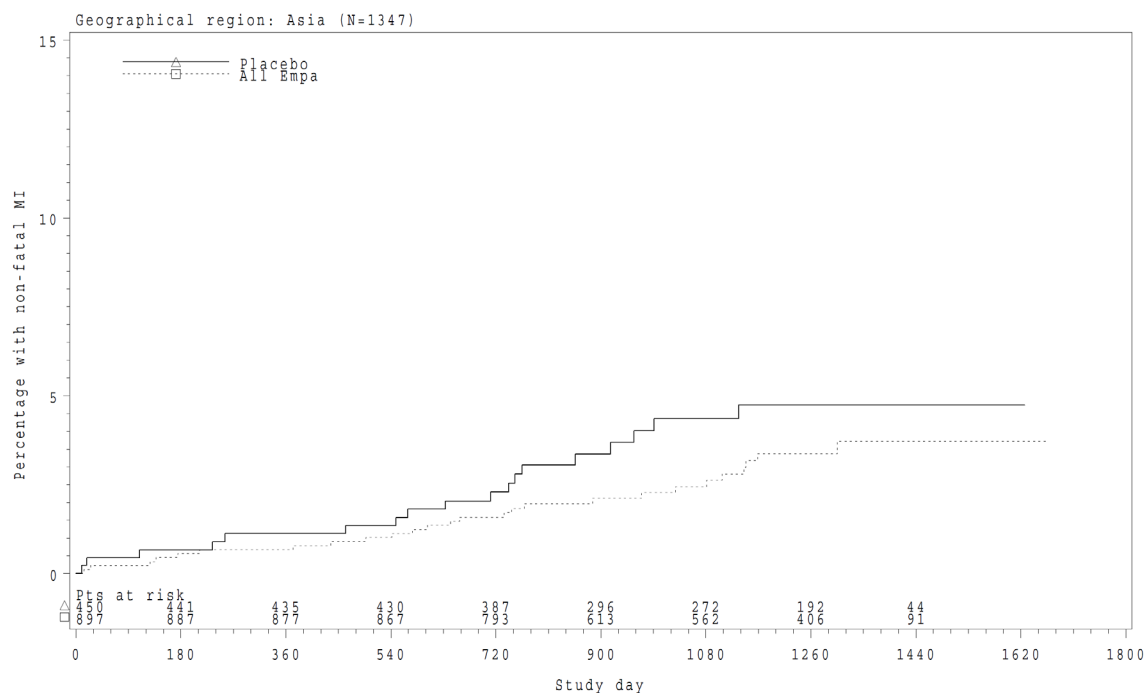
95% confidence interval

(0.41, 2.48)

p-value

0.9846

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt (Subpopulation Afrika)



Comparison vs Placebo*

Hazard ratio

0.70

95% confidence interval

(0.38, 1.28)

p-value

0.2484

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt (Subpopulation Asien)

A.3 – Zusammenfassung

Der pU beschreibt in seinem Dossier die Studie EMPA-REG-Outcome für folgende von ihm definierte Fragestellung: Vergleich einer Behandlung mit Empagliflozin zusätzlich zu einer Standardbehandlung vs. einer Standardbehandlung (plus Placebo) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Diese Fragestellung entspricht dem Design der EMPA-REG-Outcome Studie. Der pU legt zur EMPA-REG-Outcome Studie hingegen keine Auswertungen vor, die einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Zwar argumentiert der pU, dass für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko eine andere Vergleichstherapie (Standardtherapie) zu definieren sei, seine Argumentation hierzu ist jedoch in sich widersprüchlich.

Davon unabhängig kann die EMPA-REG-Outcome Studie zwar für die Fragestellung herangezogen werden, ob in einer Situation, in der die behandelnden Ärzte die vorhandenen Therapieoptionen mit Ausnahme von Empagliflozin nicht ausschöpfen, die zusätzliche Empagliflozin-Gabe einen Vorteil hat. Diese Fragestellung ist jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Für die vom pU bearbeitete Fragestellung (Vergleich von Empagliflozin plus Standardbehandlung vs. Standardbehandlung [plus Placebo] für die

Nutzenbewertung in Deutschland) ist die EMPA-REG-Outcome Studie hingegen nicht geeignet:

- Zum einen stellt die in der EMPA-REG-Outcome Studie eingesetzte Behandlung keine angemessene Standardbehandlung dar. Im Gegenteil lässt sich erkennen, dass weder die studieneigene Definition der Eskalationsnotwendigkeit der antihyperglykämischen Therapie (gemäß Einschlusskriterien waren alle Patienten unzureichend behandelt), noch die oberen in den Leitlinien genannten Grenzwerte (mehr als 70 % der Patienten der Kontrollgruppe erreichten diese nicht) konsequent beachtet wurden. Überdies erfolgte der weitaus größte Teil der Therapieeskalation nicht im Zuge der „regulären“ Behandlung, sondern im Rahmen einer Notfalltherapie. Auch der hohe Anteil hypertensiver Patienten, deren systolischer Blutdruck über den Studienverlauf oberhalb des Schwellenwerts von 140 mmHg lag, legt den Schluss nahe, dass die medikamentösen Anpassungsmöglichkeiten zur Senkung des systolischen Blutdruckes nicht ausgeschöpft wurden. Konkrete Auswertungen dazu, bei welchem Anteil der Patienten mit einem erhöhten systolischen Wert eine Eskalation durch Dosissteigerung oder Gabe eines weiteren Wirkstoffs erfolgte, finden sich allerdings nicht.
- Zum anderen zeigen sich bei den Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten deutliche regionale Unterschiede. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Unterschied zugunsten von Empagliflozin ist wesentlich durch einen deutlichen Unterschied in den Regionen Lateinamerika und Asien bedingt, während sich ein solcher Unterschied in der Region Europa nicht zeigt. Auswertungen zur Qualität der Behandlung in den verschiedenen Regionen fehlen im Dossier des pU.

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise 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 / ja	ja / nein	ja / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

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

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 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 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, für die Sie tätig sind, 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 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, für die Sie tätig sind, 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?