

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

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

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

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

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

Ergebnisse

Fragestellung A: Monotherapie mit Empagliflozin

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

Fragestellung B1: Empagliflozin plus Metformin

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

Direkter Vergleich

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

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

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

Indirekter Vergleich I

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

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

Indirekter Vergleich II

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

Zusammenfassung

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

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

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

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

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

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Empagliflozin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.