

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 Brückenkompator Empagliflozin 25 mg/Tag plus Metformin, der indirekte Vergleich II über den Brückenkompator 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.