

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Empagliflozin/Metformin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.02.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Kombination aus Empagliflozin und Metformin (im Weiteren als Empagliflozin/Metformin bezeichnet) zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den folgenden zugelassenen Indikationen:

- **Empagliflozin/Metformin:** bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind.
- **Empagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin:** bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind.

Die Bewertung wird – der Unterteilung des Anwendungsgebiets des G-BA folgend – für 3 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Empagliflozin/Metformin

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	Fixkombination aus Empagliflozin und Metformin bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)
B	Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit diesen anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind	Metformin plus Humaninsulin (<i>Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>)
C	Kombinationstherapie mit Insulin, mit oder ohne OAD bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind	Metformin plus Humaninsulin (<i>Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</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: Empagliflozin/Metformin

Zur Fragestellung A legt der pU eine direkt vergleichende Studie (1245.28) zur Untersuchung von Empagliflozin/Metformin 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 (Monosubstanz) vorgelegt.

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/Metformin legt der pU die Studie 1245.28 vor. Er präsentiert Ergebnisse der Studie 1245.28 zu den Datenschnitten 104 Wochen und 208 Wochen zu einer Teilpopulation von Patienten, welche im Behandlungsverlauf eine tägliche Dosis von mindestens 1700 mg Metformin erhalten haben. Diese umfasst ca. 70 % der gesamten Studienpopulation. Die Studie 1245.28 kann keine ausreichend sichere

Einschätzung der blutzuckersenkenden Wirkung zum zulassungskonformen Einsatz von Empagliflozin/Metformin (Startdosis 10 mg/Tag) im Vergleich zu Glimepirid/Metformin 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 (plus Metformin) 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 alle Analysen betrachtet der pU ausschließlich die Teilpopulation von Patienten, welche im Behandlungsverlauf eine tägliche Dosis von mindestens 1700 mg Metformin erhalten haben. Diese entsprechen ca. 75 % (Studie 1275.1), ca. 55 % (Studie 1245.23/1245.31) und ca. 74 % (Studie 1218.20) der jeweiligen Studienpopulation.

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 (Monosubstanz) 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. Glimepirid + 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/Metformin nicht belegt.

Fragestellung B: Empagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin

Für die Fragestellung B liegen keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Empagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin nicht belegt.

Fragestellung C: Empagliflozin/Metformin plus Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)

Für die Fragestellung C liegen keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Empagliflozin/Metformin 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 der Wirkstoffkombination Empagliflozin/Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie in Tabelle 3 dargestellt bewertet:

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Empagliflozin/Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)	Zusatznutzen nicht belegt
B	Empagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin	Metformin plus Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)</i>	Zusatznutzen nicht belegt
C	Empagliflozin/Metformin plus Insulin (mit oder ohne OAD)	Metformin plus Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)</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/Metformin 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. Eine Beschreibung der Studie findet sich in der Nutzenbewertung A16-12 zu Empagliflozin (Monosubstanz), die zeitgleich mit der vorliegenden Nutzenbewertung der Fixkombination veröffentlicht wird.

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 mm Hg 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 der fixen Kombination aus Empagliflozin und Metformin (im Weiteren als Empagliflozin/Metformin bezeichnet) zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den folgenden zugelassenen Indikationen:

- **Empagliflozin/Metformin:** bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind.
- **Empagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin:** bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind.

Die Bewertung wird – der Unterteilung des Anwendungsgebiets des G-BA folgend – für 3 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Empagliflozin/Metformin

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	Fixkombination aus Empagliflozin und Metformin bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)
B	Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit diesen anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind	Metformin plus Humaninsulin (<i>Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>)
C	Kombinationstherapie mit Insulin, mit oder ohne OAD bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind	Metformin plus Humaninsulin (<i>Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</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 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 damit von den oben genannten 3 Fragestellungen umfasst. Der Zusatznutzen ist auch für diese Teilpopulation gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Eine solche Auswertung legt der pU nicht vor. Die Studie wird davon unabhängig in Anhang A der Nutzenbewertung A16-12 zu Empagliflozin (Monosubstanz) [3] beschrieben, die zeitgleich mit der vorliegenden Nutzenbewertung der Fixkombination veröffentlicht wird.