

IQWiG-Berichte – Nr. 400

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

Dossierbewertung

Auftrag: A16-13
Version: 1.0
Stand: 30.05.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Empagliflozin/Metformin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

29.02.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-13

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, Metformin, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Fragestellung A: Empagliflozin/Metformin	10
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung A)	10
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A)	13
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung A)	13
2.4 Fragestellung B: Empagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin	14
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung B)	14
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B)	14
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung B)	14
2.5 Fragestellung C: Empagliflozin/Metformin plus Insulin (mit oder ohne OAD)	15
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung C)	15
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung C)	15
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung C)	15
2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	16
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	17
2.7.1 Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier	17
2.7.2 Kommentar zur Fragestellung A: Empagliflozin/Metformin.....	19
2.7.2.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	19
2.7.2.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	19
2.7.2.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	19

2.7.2.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	20
2.7.2.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	20
2.7.2.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	22
2.7.2.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	22
2.7.2.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	22
2.7.2.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	22
2.7.2.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	23
2.7.2.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	23
2.7.3	Kommentar zur Fragestellung B: Empagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin	25
2.7.4	Kommentar zur Fragestellung C: Empagliflozin/Metformin plus Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)	26
3	Kosten der Therapie	27
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A-C, Abschnitt 3.2)	27
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	27
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	27
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	27
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	30
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A-C, Abschnitt 3.3)	30
3.2.1	Behandlungsdauer	30
3.2.2	Verbrauch	30
3.2.3	Kosten	30
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	31
3.2.5	Jahrestherapiekosten	31
3.2.6	Versorgungsanteile	31
3.3	Konsequenzen für die Bewertung	31
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung	32
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	32
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	32

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	33
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35
5 Literatur	42
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)	44

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Empagliflozin/Metformin	4
Tabelle 3: Empagliflozin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Empagliflozin/Metformin	8
Tabelle 5: Empagliflozin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	16
Tabelle 6: Fragestellungen des pU und der Dossierbewertung zu Empagliflozin/Metformin.....	17
Tabelle 7: Empagliflozin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	32
Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	34

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Datenlage des pU für den indirekten Vergleich I	12
Abbildung 2: Datenlage des pU für den indirekten Vergleich II	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CrCL	Kreatinin-Clearance
eGFR	estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
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	Medicla Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
OAD	orales Antidiabetikum
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
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 der Wirkstoffkombination Empagliflozin/Metformin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. 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 2.6	<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 2.7	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 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 Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg/Tag plus Metformin, der indirekte Vergleich II über den Brückenkomparator 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.

2.3 Fragestellung A: Empagliflozin/Metformin

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 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 insgesamt 4 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 (Monosubstanz) vorgelegt [8,9].

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 [8] ausführlich beschrieben.

Wie bereits in der Erstbewertung ausführlich dargelegt, ist die Studie 1245.28 für die Nutzenbewertung nicht ausreichend interpretierbar [8]. 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 [10,11] beträgt die empfohlene Anfangsdosis jedoch ausschließlich 10 mg/Tag. Davon unabhängig ergab sich aus der Studie 1245.28 insgesamt kein Vorteil für Empagliflozin da im Vergleich mit Glimperid sowohl positive als auch und negative Effekte im Bereich unerwünschter Ereignisses vorlagen [8].

Der pU präsentiert in Modul 4 A 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. Dies entspricht den Anforderungen aus der Fachinformation für die Fixkombination aus Empagliflozin/Metformin [12]. Diese Teilpopulation umfasst ca. 70 % der gesamten Studienpopulation. Allerdings werden in Modul 4 A 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 [8,9,13]. Insbesondere wertet der pU teilweise spezifische unerwünschte Ereignisse nicht aus, bei denen sich ein Nachteil von Empagliflozin gegenüber Glimperid 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.

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. Beide in indirekten Vergleiche wurden bereits im ersten Dossier bzw. in der zugehörigen Stellungnahme des pU zur Dossierbewertung vorgelegt [8,9]. Für alle Analysen betrachtet der pU ausschließlich die Teilpopulation von Patienten, welche im Behandlungsverlauf eine tägliche Dosis von mindestens 1700 mg Metformin erhalten haben und entspricht damit den Anforderungen aus der Fachinformation für die Fixkombination aus Empagliflozin/Metformin [12]. Die entsprechenden Teilpopulationen entsprechen ca. 75 % (Studie 1275.1), ca. 55 % (Studie 1245.23/1245.31) und ca. 74 % (Studie 1218.20) der jeweiligen Studienpopulation.

Indirekter Vergleich I

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

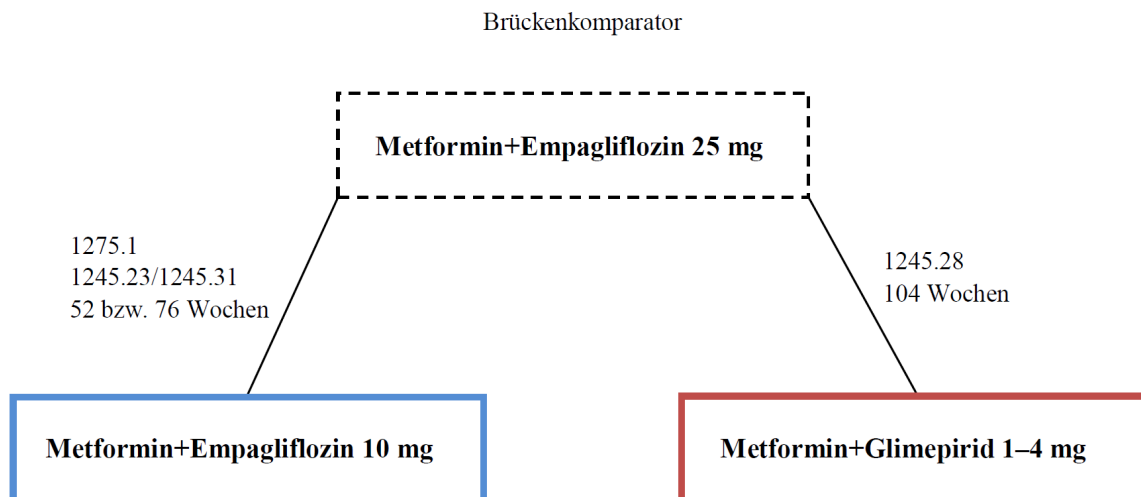


Abbildung 1: Datenlage des pU für den indirekten Vergleich I

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 [9].

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 A 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.

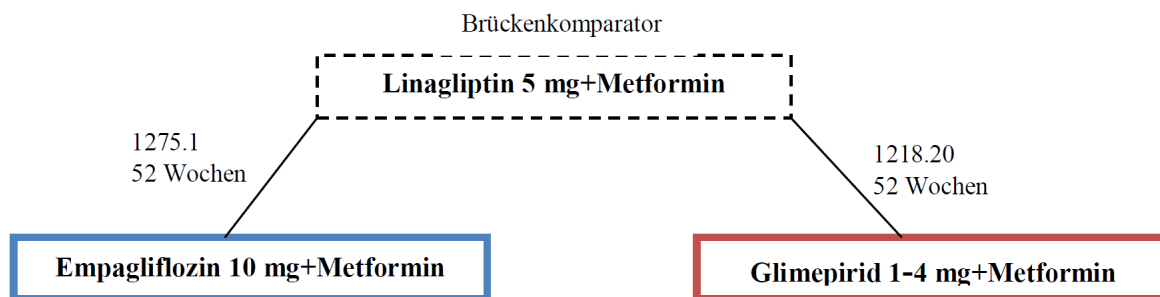


Abbildung 2: Datenlage des pU für den indirekten Vergleich II

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 [9]. Zudem ist die Studie 1218.20 aufgrund der bereits in der Dossierbewertung zu Linagliptin [14] diskutierten Thematik nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A)

Für die Fragestellung A legt der pU keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin/Metformin 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 keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin/Metformin.

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

2.4 Fragestellung B: Empagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende 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 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/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B)

Für die Fragestellung B legt der pU keine relevanten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin 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/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin. Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen.

2.5 Fragestellung C: Empagliflozin/Metformin plus Insulin (mit oder ohne OAD)

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 Studien, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin/Metformin plus Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum [OAD]) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA geeignet wären.

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/Metformin plus Insulin (mit oder ohne OAD) 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/Metformin plus Insulin (mit oder ohne OAD). Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen.

2.6 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/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			

Diese Bewertung weicht für Fragestellung A (Empagliflozin/Metformin) von der des pU ab, der hierfür einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht. Für die Indikationen der Fragestellungen B und C beansprucht der pU jeweils ebenfalls keinen Zusatznutzen.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier

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

Gemäß der Fachinformation kann die fixe Kombination Empagliflozin/Metformin sowohl allein als auch in der Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (einschließlich Insulin) eingesetzt werden [12].

Der pU reicht zum Nachweis des Zusatznutzens ein Dossier mit Modulen A bis C ein und bearbeitet insgesamt 4 Fragestellungen. 3 der vom pU bearbeiteten Fragestellungen (Module A und B) 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/Metformin

Indikation ^a	Fragestellung des pU	Fragestellung der Dossierbewertung
Fixkombination aus Empagliflozin und Metformin bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind	Modul 4 A Empagliflozin in der Fixkombination mit Metformin	A Empagliflozin/Metformin
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	Modul 4 B ▪ Fragestellung B1 Empagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin	B Empagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin
Kombination mit Insulin, mit oder ohne OAD bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind	Modul 4 B ▪ Fragestellung B2 Empagliflozin/Metformin plus Insulin (mit oder ohne OAD)	C Empagliflozin/Metformin plus Insulin (mit oder ohne OAD)
a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orale Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Diese 3 Fragestellungen decken das gesamte Anwendungsgebiet von Empagliflozin ab und sind damit für die Nutzenbewertung relevant. Die Angaben im Dossier des pU zu den 3 Fragestellungen A bis C der Nutzenbewertung werden in diesen nachfolgenden Abschnitten kommentiert: 2.7.2 (Fragestellung A), 2.7.3 (Fragestellung B), und 2.7.4 (Fragestellung C).

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/Metformin und 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. Zusätzlich zu den dort genannten Punkten ist für die Bewertung der Fixkombination Empagliflozin/Metformin anzumerken, dass der pU, im Gegensatz zum Vorgehen für Fragestellung A, keine Analysen für die für die Fixkombination relevante Teilpopulation vorlegt. Die von ihm vorgelegten separaten Analysen zur Effektmodifikation für das Merkmal „Behandlung mit Metformin“ und „Metformindosierung ≥ 1700 mg/Tag“ sind zum einen nicht für den Nachweis der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Teilpopulation geeignet. Zum anderen zeigen diese Analysen teilweise Hinweise auf Effektmodifikationen, die der pU jedoch ignoriert.

2.7.2 Kommentar zur Fragestellung A: Empagliflozin/Metformin

2.7.2.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, 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.

2.7.2.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU in Modul 4 A ist es, den Zusatznutzen der Fixkombination von Empagliflozin/Metformin bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Ernährung und Bewegung zusammen mit Metformin nicht zur Blutzuckerkontrolle ausreichen, sowie bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden, 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 Metformin zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht oder die bereits mit der Kombination aus Metformin und Empagliflozin in Form getrennter Tabletten behandelt werden, als relevante Patientenpopulation für Fragestellung A. 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 A) 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/Metformin und Teil der von Fragestellung A umfassten Patientenpopulation.

2.7.2.2.2 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 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin/Metformin legt der pU keine verwertbaren Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.1). Daher wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (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/Metformin 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/Metformin 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 eine Suche sowohl 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.

2.7.2.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (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 A des Dossiers die Studie 1245.28 vor. Die Studie zum Vergleich von Empagliflozin/Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin ist für die vorliegende Dossierbewertung nicht verwertbar. Eine Begründung ist Abschnitt 2.3.1 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 2.3.1 der vorliegenden Bewertung zu entnehmen.

2.7.2.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine verwertbaren Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vor. Die Ausführungen des pU zu den Ergebnissen werden daher nicht weiter kommentiert.

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin/Metformin 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.

2.7.2.2.6 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/Metformin herangezogen.

2.7.2.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Empagliflozin/Metformin herangezogen.

2.7.2.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4 A 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 2.3.1). Daher werden die Angaben des pU nicht weiter kommentiert.

2.7.2.2.8.2 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 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Empagliflozin/Metformin für Fragestellung A (Empagliflozin/Metformin) 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 Studien sind aus den in den Abschnitten 2.3.1 genannten Gründen nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Die vom pU vorgelegten Daten sind aus den in Abschnitt 2.3.1 genannten Gründen nicht verwertbar.

2.7.2.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Der pU legt zur Kombination Empagliflozin/Metformin indirekte Vergleiche vor 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 geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (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.

2.7.2.2.9.2 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/Metformin herangezogen.

2.7.2.2.9.3 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.

2.7.2.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten (HbA1c, Gewichtsveränderung, Blutdruckänderung) und beschreibt in Modul 4 A (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 A nicht verwertbar sind, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht kommentiert.

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

Bestehende Zulassung / Fragestellung

Die Fragestellung B bezieht sich auf die Anwendung von Empagliflozin/Metformin bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 in der Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn diese Therapie den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert [12].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die Fragestellung B 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 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/Metformin für die Fragestellung B 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 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 B vor.

2.7.4 Kommentar zur Fragestellung C: Empagliflozin/Metformin plus Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)

Bestehende Zulassung / Fragestellung

Die Fragestellung C bezieht sich auf die Anwendung von Empagliflozin/Metformin bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 in der Kombinationstherapie plus Insulin (mit oder ohne OAD), die mit Metformin in Kombination mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind [12].

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 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/Metformin für die Fragestellung C 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/Metformin 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 und 1245.49 wird gefolgt. Damit liegt keine relevante Studie zur Fragestellung C vor, aus der sich ein Zusatznutzen von Empagliflozin/Metformin ableiten ließe.

3 Kosten der Therapie

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A-C (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 zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet [12]:

- bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind.
- bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind.
- bei Patienten, die bereits mit Empagliflozin und Metformin in kombinierter Form behandelt werden.

Die Zielpopulation wird weiter in 3 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 einhergehe.

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 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 Patienten (Anteil 76,38 %) medikamentös behandelt. Davon sind 4 253 614 Patienten (Anteil 92,87 %) gesetzlich krankenversichert [15].

Da bei Patienten, die 85 Jahre oder älter sind, der Beginn einer Therapie mit Empagliflozin gemäß Fachinformation nicht empfohlen wird [12], schränkt der pU die Zielpopulation entsprechend ein, auf Patienten zwischen 18 bis 85 Jahren ein (3 915 571 Patienten).

Der pU gibt an, dass Empagliflozin für verschiedene Indikationen laut Fachinformation kontraindiziert ist, z. B. mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance (CrCl) von < 60 ml/min). Ähnliche Gegenanzeigen sind laut pU ebenfalls der Fachinformation von Metformin zu entnehmen. Außerdem sei Metformin als Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 anzusehen. Daher schlussfolgert der pU, dass bei Patienten ohne Anwendung von Metformin als Mono- bzw. Kombinationstherapie, dieser Wirkstoff kontraindiziert, unverträglich oder nicht wirksam sei. Die betroffenen Patienten seien somit auch von einer Behandlung mit Empagliflozin/Metformin ausgeschlossen. Demzufolge bezieht der pU nur solche Patienten in die Zielpopulation ein, die aktuell Metformin in einer Kombinationstherapie erhalten.

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

Für Fragestellung A berücksichtigt der pU alle Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Metformin und einem OAD oder einer Kombinationstherapie aus Metformin und einem GLP1-Rezeptoragonisten und berechnet eine Anzahl von 707 956 GKV-Patienten.

Für Fragestellung B werden alle Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Metformin und 2 oder mehr OADs oder eine Kombinationstherapie aus einem GLP-1-Rezeptoragonisten, Metformin und weiteren OADs einbezogen. Die Größe der Zielpopulation schätzt der pU derart auf 101 504.

Für Fragestellung C schätzt der pU die Zahl aller Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Insulin und Metformin ± einem oder mehreren weiteren OADs oder einer Kombinationstherapie aus Insulin, Metformin und einem GLP-1-Rezeptoragonist. Die Größe der Zielpopulation beziffert der pU mit 396 110 Personen.

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 nicht vollständig nachvollziehbar. 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. Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Insulin + Metformin ± weiteren OAD).
- 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.
- Um die Einschränkungen der Fachinformation insbesondere bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz zu berücksichtigen, wählt der pU ein anderes Vorgehen als noch in der Nutzenbewertung von A14-26 beschrieben wurde. Dort wurde auf Basis einer Befragung von Hausärzten ca. 30 % der Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung explizit von der dort durchgeführten Routinedatenanalyse ausgeschlossen [8]. Im aktuellen Dossier geht der pU davon aus, dass alle Patienten, die zurzeit Metformin erhalten, ebenfalls für eine Behandlung mit Empagliflozin/Metformin infrage kommen. Insbesondere vor dem Hintergrund aktueller Änderungen in der Fachinformation von Metformin stellt sich die Frage, inwieweit diese Annahme zutrifft. Die aktuelle Fachinformation von Metformin weist nun eine Kontraindikation für Patienten mit CrCl unter 45 ml/min aus, während dieser Grenzwert für Empagliflozin/Metformin bei 60 ml/min liegt [12,16,17].

Die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in den einzelnen Fragestellungen liegt deutlich über den Zahlen in vergleichbaren Fragestellungen [8,13,18]. Beispielsweise wurde im Dossier zu Empagliflozin aus dem Jahr 2014 für die Therapie Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin eine Anzahl von 555 128 GKV-Patienten vom pU geschätzt [8]. Im aktuellen Dossier werden allein für die Therapie mit Empagliflozin/Metformin 707 956 GKV-Patienten ausgewiesen. Diese Unterschiede lassen sich zum Teil durch die oben beschriebenen unterschiedlichen Vorgehensweisen zur Berücksichtigung der Kontraindikation(en) erklären.

Aufgrund der genannten methodischer Unklarheiten und Kritikpunkte (z. B. Vorgehen zur Berücksichtigung von Kontraindikationen) ist die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit versehen. Im Abgleich mit den Zahlen in vergleichbaren Fragestellungen ist davon auszugehen, dass die Größe der GKV-Zielpopulation vom pU überschätzt wird.

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 2.6 zu entnehmen.

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

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

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin und Humaninsulin (Fragestellung B und C) hat der G-BA festgelegt, dass nur Humaninsulin eingesetzt werden kann, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam 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/Metformin und den zweckmäßigen Vergleichstherapien geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Diese Angaben entsprechen den Angaben in der jeweiligen Fachinformation [12,16,17,19-22].

3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt an, dass die tägliche Dosis von Empagliflozin/Metformin zwischen 10 mg/1700 mg und 25 mg/2000 mg liegt [12]. Diese Angabe ist korrekt. Der Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen der jeweiligen Fachinformation [12,19-22].

Aufgrund der fixen Dosierung von Empagliflozin/Metformin ist eine Tagesdosis von 1700 mg bis 2000 mg für Metformin vorgegeben. Ergänzend könnte zur Vergleichbarkeit der Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie ebenfalls eine Metformindosis von 1700 mg bis 2000 mg gewählt werden statt der vom pU gewählten Dosierung von 1000 bis 3000 mg [16,17].

3.2.3 Kosten

Empagliflozin/Metformin ist mit Stand vom 01.03.2016 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar.

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2016 (Empagliflozin/Metformin) bzw. 01.12.2015 (zweckmäßige Vergleichstherapien) 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 [12,16,17,19-22].

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

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient betragen für das zu bewertende Arzneimittel für alle Wirkstoffstärken 770,83 € für das erste und 770,58 € für das 2. Jahr (Arzneimittelkosten jeweils 770,33 €). Bei einer Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln fallen weitere Kosten an.

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in der Größenordnung plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der Hauptteil des Umsatzes von Empagliflozin/Metformin 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

Aufgrund methodischer Unklarheiten und Kritikpunkte (z. B. Vorgehen zur Berücksichtigung von Kontraindikationen) ist die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit versehen. Im Abgleich mit den Zahlen in vergleichbaren Fragestellungen ist davon auszugehen, dass die Größe der GKV-Zielpopulation vom pU überschätzt wird.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Empagliflozin/Metformin 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/Metformin ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt

- bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind.
- bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind.
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: 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.

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
Empagliflozin/ Metformin	A	Fixkombination aus Empagliflozin und Metformin bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind	707 956	Aufgrund methodischer Unklarheiten und Kritikpunkte (z. B. Vorgehen zur Berücksichtigung von Kontraindikationen) ist die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit versehen. Im Abgleich mit den Zahlen in vergleichbaren Fragestellungen ist davon auszugehen, dass die Größe der GKV-Zielpopulation vom pU überschätzt wird.
Empagliflozin/ Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin	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	101 504	
Empagliflozin/ Metformin plus Insulin (mit oder ohne OAD)	C	Kombination mit Insulin, mit oder ohne OAD bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind	396 110	
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/Metformin	A	Fixkombination aus Empagliflozin und Metformin bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind	770,83 ^{b,c}	Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid)			66,25–293,10 ^b	
Empagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin	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	770,83 ^{b,c} plus Kosten für mindestens ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin	
Metformin plus Humaninsulin ^d			590,88–1308,41	
Empagliflozin/Metformin plus Humaninsulin (mit oder ohne OAD)	C	Kombination mit Insulin, mit oder ohne OAD bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind	1327,44–1978,59 ^{b,c} (± Kosten für OADs)	
Metformin plus Humaninsulin ^d			590,88–1308,41	
<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.</p> <p>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/Metformin (Synjardy®) 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 die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.*
- *Diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma.*
- *Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <60 ml/min).*
- *Akute Erkrankungen mit einer möglichen Veränderung der Nierenfunktion, wie Dehydratation, schwere Infektion, Schock.*
- *Erkrankungen, die eine Gewebhypoxie verursachen können (insbesondere akute Erkrankungen oder die Verschlechterung chronischer Erkrankungen), wie dekompensierte Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz frischer Myokardinfarkt, Schock.*
- *Leberfunktionsstörung, akute Alkoholvergiftung, Alkoholismus.*

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Synjardy sollte bei Patienten mit Typ-1-Diabetes oder zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose nicht angewendet werden

Laktatazidose

Laktatazidose ist eine sehr seltene, aber schwerwiegende metabolische Komplikation (hohe Mortalitätsrate, falls nicht sofort eine Behandlung erfolgt), die als Folge einer Kumulation von Metformin auftreten kann. Berichtete Fälle von Laktatazidose bei Patienten unter Metformin traten vorwiegend bei Patienten mit Diabetes und Niereninsuffizienz oder akuter Verschlechterung der Nierenfunktion auf. Daher ist in Situationen, die zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen können, besondere Vorsicht geboten, z. B. bei Dehydratation (schwerer Diarrhö oder Erbrechen) oder wenn eine antihypertensive oder eine diuretische Therapie eingeleitet wird oder eine Behandlung mit einem nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneimittel (NSAR) begonnen wird. In den aufgeführten akuten Situationen sollte Metformin vorübergehend abgesetzt werden.

Um eine Laktatazidose zu vermeiden, sollten weitere damit assoziierte Risikofaktoren beachtet werden, wie z. B. schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, langes Fasten, übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörung und alle mit Hypoxie assoziierten Erkrankungen (wie dekompensierte Herzinsuffizienz, akuter Myokardinfarkt). Das Risiko einer Laktatazidose muss beim Auftreten unspezifischer Symptome wie Muskelkrämpfen, Verdauungsstörungen wie beispielsweise Abdominalschmerzen sowie schwerer Asthenie in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten aufgefordert werden, diese Anzeichen bei Auftreten sofort ihrem Arzt mitzuteilen, vor allem, wenn sie Synjardy bisher gut vertragen hatten. Synjardy ist zumindest vorübergehend abzusetzen, bis die Situation abgeklärt ist. Die erneute Behandlung mit Synjardy sollte dann auf individueller Basis unter Berücksichtigung des Nutzen-/Risikoverhältnisses sowie der Nierenfunktion diskutiert werden.

Diagnose: Eine Laktatazidose ist gekennzeichnet durch azidotische Dyspnoe, Abdominalschmerzen und Hypothermie, gefolgt von Koma. Diagnostische Laborwerte sind ein verringerter pH-Wert des Blutes, Laktatplasmaspiegel über 5 mmol/l sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten. Bei Vorliegen einer Laktatazidose muss der Patient umgehend in ein Krankenhaus eingewiesen werden. Ärzte sollten die Patienten auf das Risiko und die Symptome einer Laktatazidose hinweisen.

Nierenfunktionsstörung

Aufgrund des Wirkmechanismus führt eine verminderte Nierenfunktion zu einer verringerten Wirksamkeit von Empagliflozin. Metformin wird über die Nieren ausgeschieden. Deshalb sollte der Serum-Kreatinin-Spiegel vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen bestimmt werden:

- *mindestens einmal jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion;*
- *mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten mit einem Serum-Kreatinin-Spiegel an der oberen Grenze des Normwerts und bei älteren Personen.*

Ältere Patienten haben häufig eine asymptomatische verminderte Nierenfunktion. In Situationen, die zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen können, ist besondere Vorsicht geboten, z. B. bei Dehydratation oder wenn eine antihypertensive oder diuretische Therapie eingeleitet wird oder eine Behandlung mit einem nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimittel (NSAR) begonnen wird.

In diesen Fällen wird auch empfohlen, die Nierenfunktion vor Einleitung einer Behandlung mit Synjardy zu kontrollieren.

Herzfunktion

Patienten mit Herzinsuffizienz haben ein größeres Risiko, eine Hypoxie oder eine Nierenfunktionsstörung zu entwickeln. Bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz kann Synjardy unter regelmäßiger Überwachung von Herz- und Nierenfunktion eingesetzt werden. Bei Patienten mit akuter und instabiler Herzinsuffizienz ist Synjardy wegen des Bestandteils Metformin kontraindiziert.

Leberschädigung

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

Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel

Die intravaskuläre Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel bei Röntgenuntersuchungen kann zu Niereninsuffizienz führen. Dies kann eine Metformin-Akkumulation zur Folge haben und das Risiko einer Laktatazidose erhöhen. Deshalb muss die Behandlung mit diesem Arzneimittel im Vorfeld oder zum Zeitpunkt der Untersuchung unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich nicht weiter verschlechtert hat.

Chirurgische Eingriffe

Da dieses Arzneimittel Metformin enthält, muss die Behandlung 48 Stunden vor einer geplanten Operation mit Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie unterbrochen werden. Die Therapie sollte im Allgemeinen nicht früher als 48 Stunden nach der Operation sowie nur nach einer erneuten Untersuchung der Nierenfunktion mit normalem Befund wieder aufgenommen werden.

Risiko für einen Volumenmangel

Aufgrund des Wirkmechanismus von SGLT2-Inhibitoren kann die osmotische Diurese, die die therapeutische Glucosurie begleitet, zu einer mäßigen Blutdrucksenkung führen (siehe Abschnitt 5.1). Deshalb ist Vorsicht geboten bei Patienten, bei denen eine durch Empagliflozin induzierte Blutdrucksenkung ein Risiko darstellen könnte, wie z. B. Patienten

mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, mit Antihypertonika behandelte Patienten und Hypotonie in der Vorgeschichte oder Patienten, die 75 Jahre oder älter sind.

Bei Erkrankungen, die zu Flüssigkeitsverlust führen können (z. B. gastrointestinale Erkrankungen), wird bei mit Synjardy behandelten Patienten eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Blutdruckmessung, Labor-tests einschließlich Hämatokrit) und der Elektrolyte empfohlen. Es sollte erwogen werden, die Behandlung mit Synjardy zu unterbrechen, bis der Flüssigkeitsverlust behoben ist.

Harnwegsinfektionen

Die Gesamthäufigkeit von Harnwegsinfektionen, die als unerwünschte Ereignisse gemeldet wurden, war bei den mit Empagliflozin 10 mg und Metformin als Hintergrund-therapie höher im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo oder mit Empagliflozin 25 mg und Metformin als Hintergrundtherapie behandelt wurden. Komplizierte Harnwegs-infektionen (z. B. Pyelonephritis oder Urosepsis) traten bei mit Empagliflozin bzw. Placebo behandelten Patienten mit vergleichbarer Häufigkeit auf. Jedoch sollte bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen eine Unterbrechung der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Ältere Patienten

Die Wirkung von Empagliflozin auf die Glucoseausscheidung im Urin ist mit einer osmotischen Diurese verbunden, die den Hydrierungszustand beeinflussen könnte. Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, kann ein höheres Risiko für einen Volumenmangel bestehen. Die therapeutischen Erfahrungen bei Patienten, die 85 Jahre oder älter sind, sind begrenzt. Der Beginn einer Therapie wird bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Herzinsuffizienz

Die Erfahrungen bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz der Schweregrade I-II nach der New York Heart Association (NYHA) sind begrenzt; bei den NYHA-Schweregraden III-IV liegen keine Erfahrungen mit Empagliflozin aus klinischen Studien vor.

Auswertungen von Urin-Laboruntersuchungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Synjardy fallen Urintests auf Glucose bei mit Synjardy behandelten Patienten positiv aus.

Dosierung und Einnahme

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette zweimal täglich. Die Dosierung sollte individuell auf Basis des bisherigen Behandlungsschemas des Patienten, der Wirksamkeit und der Verträglichkeit unter Verwendung der empfohlenen Tagesdosis von 10 mg oder 25 mg Empagliflozin festgelegt werden, wobei die empfohlene maximale Tagesdosis von Metformin nicht überschritten werden sollte.

Synjardy sollte zweimal täglich zu den Mahlzeiten eingenommen werden, um die mit Metformin assoziierten gastrointestinalen Nebenwirkungen zu reduzieren. Alle Patienten sollten ihre Diät fortsetzen und dabei die Kohlenhydrataufnahme angemessen über den Tag verteilen. Übergewichtige Patienten sollten ihre kalorienreduzierte Diät beibehalten. Wenn eine Dosis vergessen wird, sollte diese eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt. Es sollte jedoch keine Einnahme einer doppelten Dosis zum gleichen Einnahmezeitpunkt erfolgen. In diesem Fall sollte die vergessene Dosis ausgelassen werden.

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung mehrfacher Dosen von Empagliflozin und Metformin führte bei gesunden Probanden nicht zu relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Empagliflozin oder Metformin. Die folgenden Aussagen geben die verfügbaren Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen wieder. Mit dem Kombinationspräparat Synjardy wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Empagliflozin

- *Wirkungen anderer Arzneimittel auf Empagliflozin*
 - *Empagliflozin ist ein Substrat der Aufnahme-Transporter OAT3, OATP1B1 und OATP1B3 und für P-Glykoprotein (P-gp). Interaktionsstudien mit Empagliflozin und Inhibitoren dieser Aufnahme-Transporter und von P-gp führten zu Veränderungen in C_{max} und AUC, die als klinisch nicht relevant eingestuft wurden.*
 - *Wechselwirkungsstudien bei gesunden Probanden lassen darauf schließen, dass die Pharmakokinetik von Empagliflozin nicht durch die gleichzeitige Anwendung von Metformin, Glimepirid, Pioglitazon, Sitagliptin, Linagliptin, Warfarin, Verapamil, Ramipril, Simvastatin, Torasemid und Hydrochlorothiazid beeinflusst wird.*
- *Wirkungen von Empagliflozin auf andere Arzneimittel*
 - *In-vitro-Studien zeigten durch Empagliflozin keine Hemmung, Inaktivierung oder Induktion von CYP450-Isoenzymen; auch die Aufnahme-Transporter OAT3 und OATP1B1/1B3 werden bei klinisch relevanten Plasmakonzentrationen beim Menschen nicht gehemmt. Zudem bewirkt Empagliflozin in therapeutischen Dosen keine Hemmung von P-gp.*
 - *Wechselwirkungsstudien bei gesunden Probanden lassen darauf schließen, dass Empagliflozin keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metformin, Glimepirid, Pioglitazon, Sitagliptin,*

Linagliptin, Simvastatin, Warfarin, Ramipril, Digoxin, Diuretika und oralen Kontrazeptiva hat.

- *Diuretika: Empagliflozin kann den diuretischen Effekt von Thiazid- und 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.*

Metformin

- *Nicht empfohlene Kombinationen*
 - *Alkoholkonsum/alkoholhaltige Arzneimittel: Bei akuter Alkoholvergiftung ist das Risiko einer Laktatazidose erhöht (insbesondere in Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung), weshalb bei einer Therapie mit Synjardy eine gleichzeitige Alkoholeinnahme vermieden werden sollte.*
 - *Renal ausgeschiedene kationische Wirkstoffe: durch ihren Sekretionsweg konkurrieren sie mit Synjardy um gemeinsame renale tubuläre Transportsysteme.*
 - *Intravaskuläre Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel bei Röntgenuntersuchung: diese können zu Niereninsuffizienz führen und damit zu einer Metformin-Kumulation verbunden mit dem Risiko einer Laktatazidose. Daher muss die Behandlung mit Synjardy im Vorfeld oder zum Zeitpunkt der Untersuchung unterbrochen werden. Sie darf frühestens 48 Stunden danach und nur nach erneuter Kontrolle der Nierenfunktion wieder aufgenommen werden, wenn sich die Nierenfunktion nicht weiter verschlechtert hat.*
- *Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsicht geboten ist*
 - *Systemisch und lokal angewendete Glucocorticoide, Beta-2-Agonisten und Diuretika: diese besitzen eine intrinsische hyperglykämische Wirkung. Insbesondere zu Beginn einer Behandlung mit diesen Arzneimitteln in Kombination mit Synjardy sollte der Blutzucker häufig kontrolliert werden. Der Patient sollte über diesen Effekt informiert sein. Gegebenenfalls sollte die Dosis von Synjardy während und nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimitteln angepasst werden.*

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

Für die Anwendung von Synjardy bei Schwangeren liegen bisher keine Erfahrungen für den Menschen vor. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung vermieden werden, wenn eine Patientin plant schwanger zu werden oder während einer bestehenden Schwangerschaft.

Nachdem Metformin in die Muttermilch übergeht und zu Empagliflozin keine Daten vorliegen, soll Synjardy 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; Auftrag A16-12. Köln: IQWiG; 2016.
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: 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.
9. 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.
10. Boehringer Ingelheim, Lilly. Jardiance 10 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 15.04.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
11. Boehringer Ingelheim. Jardiance 25 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2014 [Zugriff: 15.04.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020249>.

12. Boehringer Ingelheim, Lilly. Synjardy Filmtabletten: Fachinformation [online]. 22.10.2015 [Zugriff: 15.04.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
13. 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.
14. 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.
15. IMS Health. IMS Disease Analyzer: Patientenpotenziale im Diabetes Markt [unveröffentlicht]. 2015.
16. Wörwag Pharma. Metfogamma 850: Fachinformation [online]. 08.2015 [Zugriff: 14.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
17. Wörwag Pharma. Metfogamma 1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 08.2015 [Zugriff: 14.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
18. 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; Canagliflozin/Metformin [online]. 05.02.2015 [Zugriff: 06.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2168/2015-02-05_AM-RL-XII_CanagliflozinMetformin_2014-08-15-D-124_BAnz.pdf.
19. 1A Pharma. Glimperid 1A Pharma Tabletten: Fachinformation [online]. 11.2013. URL: http://www.1apharma.de/fachkreise/login_arzt/.
20. AbZ Pharma. Metformin AbZ 1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
21. AbZ Pharma. Glibenclamid AbZ Tabletten: Fachinformation [online]. 11.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
22. Berlin Chemie. Berlinsulin H: Fachinformation [online]. 02.2015. URL: <http://www.fachinfo.de/>.

Anhang A – 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?