

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zum 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

Vom 5. Februar 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten.....	18
4. Verfahrensablauf	18

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Empagliflozin ist der 15. August 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 15. August 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. November 2014 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung (A14-26), der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen, der in diesem Rahmen nachgereichten Zusatzauswertungen, sowie des vom IQWiG erstellten Addendums (A14-50) zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der

in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Empagliflozin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Empagliflozin (Jardiance®) gemäß Fachinformation:

Jardiance® ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als:

Monotherapie

Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.

Add-on-Kombinationstherapie

In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für zurzeit vorliegende Daten zu verschiedenen Kombinationen).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird:

*Zweckmäßige Vergleichstherapie:
Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid)*

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Sulfonylharnstoffe sind für die Monotherapie des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Zulassungen in der Monotherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika (u.a. Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Acarbose, weitere SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin, Canagliflozin) sowie für Insulin.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008). In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{2,3}. Für Sulfonylharnstoffe und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁴.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet⁵ zu Linagliptin (Beschluss vom 21.02.2013: Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin (Beschluss vom 06.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Vildagliptin (Beschluss vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Sitagliptin (Beschluss vom 01.10.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung des Beschlusses auf 2 Jahre), Canagliflozin (Beschluss vom 04.09.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) sowie Insulin degludec (Beschluss vom 16.10.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 04.12.2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) vor.

Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

zu 4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Da in der Monotherapie gemäß dem vorgesehenen Anwendungsgebiet von Empagliflozin der Einsatz von Metformin ungeeignet ist, ist Metformin in dieser Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie

² UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352(9131):854-865.

³ Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359(15):1577-1589.

⁴ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131):837-853.

⁵ Monotherapie

ausgeschlossen. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle.

Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Sulfonylharnstoffe und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika (u.a. Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Acarbose, weitere SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin, Canagliflozin), Inkretinmimetika und Insulin).

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008). In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{2,3}. Für Sulfonylharnstoffe und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁴.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet⁶ zu Linagliptin (Beschluss vom 21.02.2013: Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 02.05.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung des Beschlusses auf 2 Jahre), Dapagliflozin (Beschluss vom 06.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Lixisenatid (Beschluss vom 05.09.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Vildagliptin und Vildagliptin/Metformin (Beschlüsse vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Sitagliptin und Sitagliptin/Metformin

⁶ Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoff; Zusatznutzen wurde gegebenenfalls jeweils nur in Kombination mit Metformin nachgewiesen.

(Beschlüsse vom 01.10.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung der Beschlüsse auf 2 Jahre), Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 07.08.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Saxagliptin (Beschluss vom 01.10.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, Befristung des Beschlusses auf 2 Jahre), Canagliflozin (Beschluss vom 04.09.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) sowie Insulin degludec (Beschluss vom 16.10.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 04.12.2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) vor.

zu 4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin und Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptor-Agonisten) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

c) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Humaninsulin und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika (u.a. Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Acarbose, weitere SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin, Canagliflozin)), Inkretinmimetika und Sulfonylharnstoffe.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008). In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{2,3}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁴.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet⁷ zu Linagliptin (Beschluss vom 21.02.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin (Beschluss vom 06.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Lixisenatid (Beschluss vom 05.09.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), sowie Vildagliptin, Vildagliptin/Metformin, Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin, Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin-neues Anwendungsgebiet (Beschlüsse vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 07.08.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Canagliflozin (Beschluss vom 4. September 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), sowie Insulin degludec (Beschlüsse vom 16. Oktober 2014 und 4. Dezember 2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) vor.

Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

- Zu 4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptor-Agonisten, mit Ausnahme der Sulfonylharnstoffe) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum):

*Zweckmäßige Vergleichstherapie:
Metformin + Humaninsulin*

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

Siehe Ausführungen zu c)

⁷ Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln.

Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

- a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird

Für die Monotherapie mit Empagliflozin, wenn Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten als ungeeignet erachtet wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Empagliflozin-Monotherapie, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff: Glibenclamid oder Glimepirid) geeignet gewesen wäre.

- b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin

Für die Zweifachkombination von Empagliflozin mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die direkt vergleichende Studie 1245.28 vorgelegt.

Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer zwei indirekte Vergleiche zur Untersuchung der Fragestellung Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg vor. Hierfür wurden Daten der Studien 1275.1 und 12454.23/31 mit den Daten der Studie 1245.28 verglichen (Vergleich I, Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg) sowie Daten der Studie 1275.1 mit Daten der Studie 1218.20 (Vergleich II, Brückenkomparator Linagliptin 5 mg).

Die Studie des direkten Vergleichs wird wie folgt bewertet:

Studie 1245.28

In dieser zwei-armigen, doppelblinden, multizentrischen, randomisierten klinischen Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Glimepirid über einen Zeitraum von 104 Wochen untersucht. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag (oder maximal tolerierbarer Dosierung oder maximale Dosierung je

nach Zulassung) über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c $\geq 7\%$ und $\leq 10\%$ zu Beginn der Run-in-Phase).

Die Studie umfasste eine Run-in-Phase von zwei Wochen und eine doppelblinde randomisierte Behandlungsphase von 104 Wochen sowie eine (noch nicht abgeschlossene) 104-wöchige Extensionsphase. Die jeweilige Metformindosis aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt⁸.

Es wurden 1549 Patienten im Verhältnis 1:1 in die 2 Behandlungsarme zu Empagliflozin bzw. Glimepirid randomisiert.

Alle Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Patienten im Interventionsarm wurden zusätzlich mit 25 mg Empagliflozin in stabiler Dosis einmal täglich behandelt (765 Patienten). Im Vergleichsarm (780 Patienten) erfolgte eine Glimepirid-Titration über einen Zeitraum von 12 Wochen, beginnend mit einer Dosierung von 1 mg pro Tag, die schrittweise in Vierwochenabständen auf 2, 3 oder 4 mg erhöht wurde. Die Entscheidung zur Dosiserhöhung wurde laut Studienprotokoll an der Messung bei der Visite ausgerichtet, wenn der Nüchternplasmaglukosewert über einem Zielwert von 110 mg/dl lag⁹. Dosiserhöhungen konnten bei erhöhtem Hypoglykämierisiko ausgesetzt, sowie bei wiederkehrenden Hypoglykämien die Dosis auch wieder reduziert werden. Ca. 40 % der Patienten erhielten die höchste Dosis von 4 mg Glimepirid. Eine weitere Dosiserhöhung für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) war nach der 12. Woche (nach abgeschlossener Titrationsphase) entgegen der Zulassung von Glimepirid im weiteren Verlauf der Studie nicht erlaubt¹⁰.

Die Verblindung wurde trotz der unterschiedlichen Dosierungen durch ein Double-dummy-Design sichergestellt.

Die Studie 1245.28 ist insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin geeignet. Einschränkend ergeben sich folgende Einwände bei der Bewertung:

In der Studie 1245.28 betrug entgegen der Fachinformation¹¹ von Empagliflozin die initiale Empagliflozin-Dosierung 25 mg. Gemäß den Angaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis jedoch ausschließlich 10 mg pro Tag. Wird die Dosis vertragen und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigt, kann bei Patienten ohne schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Dosis auf 25 mg erhöht werden. Es bestehen somit Unsicherheiten hinsichtlich der therapeutischen Notwendigkeit der generell höheren Dosierung von 25 mg Empagliflozin anstelle der Anfangsdosis von 10 mg täglich sowie hinsichtlich der fehlenden Möglichkeit einer Aufdosierung von 10 mg auf 25 mg. Im Dossier wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers ausgeführt, dass keine relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit (und Sicherheit) zwischen einer Dosierung von 10 mg und 25 mg Empagliflozin bestehen würden und begründet dies mit Daten der Studien 1275.1 und 1245.23, in denen Patienten mit einer 10-mg- oder mit einer 25-mg-Fixdosis von Empagliflozin in Kombination mit Metformin behandelt wurden. Dieser Aussage des pharmazeutischen Unternehmers kann jedoch nicht gefolgt werden, da keine entsprechende Auswertung der vorgelegten Daten hinsichtlich dieser Fragestellung vorgelegt wurde. Insgesamt bedingt dieses Vorgehen Unsicherheiten bei der Einschätzung der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin.

⁸ Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt.

⁹ Selbstmessungen wurden gemäß Dossier ebenfalls berücksichtigt, keine genaueren Angaben im Dossier.

¹⁰ Die Dosierung konnte zur Vorbeugung wiederkehrender Hypoglykämien reduziert werden.

¹¹ Fachinformation Jardiance®, Stand: Mai 2014.

Darüber hinaus liegt der in der Studie herangezogene Blutzuckerzielwert (Nüchternplasmaglukose < 110 mg/dl) für eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes im Vergleichsarm bereits im mittleren Zielwertbereich, der in aktuellen Leitlinien¹² für die Therapieeinstellung von Typ-2-Diabetikern empfohlen wird. Die dort vorgesehene patientenindividuelle Anpassung des Blutzuckerzielwerts, unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung¹², erfolgte nicht. Für einen Teil der Studienteilnehmer ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften.

Die Aussagekraft der Studie 1245.28 ist aufgrund der beschriebenen Mängel, insbesondere der hohen Startdosierung von 25 mg Empagliflozin und der fehlenden Möglichkeit der Dosisanpassung sowie dem bereits im mittleren Bereich für die Therapieeinstellung liegenden Zielwert (Nüchternplasmaglukose: 110 mg/dl; Orientierungsgröße des Therapieziels¹²: 100 - 125 mg/dl) im Rahmen der Glimepirid-Titration eingeschränkt.

Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz des Sulfonylharnstoffs Glimepirid sowie des zu bewertenden Arzneimittels Empagliflozin mit einer im Rahmen der Zulassung als Tageshöchstdosierung zulässigen Dosierung erfolgte, wird die Studie 1245.28 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Empagliflozin – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen.

Zu den Ergebnissen der Studie:

Mortalität und Morbidität

Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignissen (MACE: major adverse cardiovascular events), ließen sich nur aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen (UE) ableiten. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, einen Vorteil von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin bzgl. dieser patientenrelevanten Endpunkte zu belegen. Die Ergebnisse können insbesondere vor dem Hintergrund der Planung der oben genannten Endpunkte als Sicherheits-Endpunkt (somit keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee), der geringen Anzahl an Ereignissen, der fehlenden Nachbeobachtung von Therapieabbruchern sowie der relativ kurzen Beobachtungsdauer nicht abschließend bewertet werden. Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 – 12 Wochen. Er wurde für die Studie 1245.28 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Nicht-Unterlegenheit von Empagliflozin/Metformin gegenüber Glimepirid/Metformin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest¹³.

Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (-3,12 kg vs. 1,34 kg, Mittelwertdifferenz = 4,46, 95 %-KI [-4,81; -4,10], p < 0,001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.

In der Studie 1245.28 wurden mit dem EQ-5D VAS (Euro-QoL-5D visuelle Analogskala)-Fragenbogen Daten zum Gesundheitsstand erhoben. Da eine Analyse ohne Ersetzung der

¹² Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

¹³ EPAR Jardiance, Seite 59, Stand März 2014

fehlenden Werte erfolgte und der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten bei über 30 % lag, sind die Daten nicht geeignet, eine Aussage hinsichtlich Behandlungsunterschiede zwischen den Studienarmen zu treffen. Eine Aussage hinsichtlich eines Zusatznutzens ist nicht ableitbar.

Es liegen daher insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 in der Regel die Prognose entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor.

Lebensqualität

Es liegen keine verwertbaren Daten vor.

Nebenwirkungen

In der Studie traten im Empagliflozin-Arm symptomatische Hypoglykämien ($PG \leq 54$ mg/dl) gegenüber dem Glimепirid-Arm statistisch signifikant seltener auf (5 (0,7 %) vs. 62 (7,9 %); $RR = 0,08$, 95 %-KI [0,03; 0,20], $p < 0,001^{14}$). Gleiches gilt für symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert zwischen 54 und 70 mg/dl (8 (1,0 %) vs. 104 (13,3 %); $RR = 0,08$, 95 %-KI [0,04; 0,16], $p < 0,001^{14}$). Hinsichtlich des Auftretens schwerer Hypoglykämien lag keine relevante Auswertung vor.

Es ist zu berücksichtigen, dass das Ausmaß von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Unter dem verwendeten Therapieregime der Blutzuckerzielwert-gesteuerten Titration unter Glimепirid sinkt der mittlere HbA1c-Wert rasch und deutlich (maximal ca. 0,85 Prozentpunkte zu Woche 12). Im Empagliflozin-Arm ist initial eine geringere Senkung der HbA1c-Werte zu beobachten. Die intensivere blutzuckersenkende Therapie kann mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden sein, insbesondere vor dem Hintergrund eines niedrigen Ausgangs-HbA1c-Wertes. Wie stark dieser Einfluss ist, ist unklar. Nach der anfänglichen starken Blutzuckersenkung steigt der mittlere HbA1c-Wert unter Glimепirid im weiteren Studienverlauf wieder an, während er unter Empagliflozin weitgehend stabil bleibt. Etwa ab Studienmitte bis Studienende ist die Senkung des HbA1c-Werts im Mittel unter Empagliflozin stärker als unter Glimепirid.

Im Glimепirid-Arm traten besonders viele Erstereignisse in der Zeit der Titration in den ersten 12 Wochen auf, allerdings traten auch nach Angleichung der HbA1c-Wertes in beiden Armen (etwa nach der 40. Woche) häufiger bestätigte Hypoglykämien unter Glimепirid als im Empagliflozin-Arm auf. Es bleibt unabhängig von der gegebenen Dosis ein Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien zwischen den beiden Behandlungsarmen im weiteren Verlauf der Studie erkennbar. Das Ausmaß des substanzspezifischen Effekts zugunsten von Empagliflozin auf Hypoglykämien bleibt allerdings unklar. Weitere Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretierbarkeit der Daten entstehen zum einem durch die hohe Startdosierung von Empagliflozin von 25 mg (konstante Dosis für die gesamte Studiendauer) sowie durch Unklarheit hinsichtlich der Notwendigkeit einer Behandlung mit 25 mg Empagliflozin in der betrachteten Studienpopulation. Zum anderen war im Glimепirid-Arm für die niedrigeren Dosierungen von Glimепirid (1, 2 und 3 mg) eine Dosiserhöhung ab Woche 12 nicht erlaubt. Somit besteht auch im Vergleichsarm eine Unsicherheit hinsichtlich einer adäquaten Beurteilung der Nebenwirkungen in der betrachteten Patientenpopulation.

Für andere im Rahmen der Studie untersuchten Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Empagliflozin. So ist die Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Empagliflozin (119 (15,6 %) vs. 89 (11,4 %); $RR = 1,36$, 95 %-KI [1,06; 1,76], $p = 0,017$). Des Weiteren ist der Anteil an Patienten mit nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Empagliflozin-Arm signifikant erhöht. Dies

¹⁴ Exakter Fisher-Test. Berechnung des IQWiG, Nutzenbewertung A 14-26 vom 13. November 2014.

betrifft Erkrankungen der Nieren und Harnwege¹⁵ (112 (14,6 %) vs. 55 (7,1 %); RR = 2,02, 95 %-KI [1,50; 2,73], $p < 0,001^{14}$), Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse¹⁵ (91 (11,9 %) vs. 46 (5,9 %); RR = 1,95, 95 %-KI [1,40; 2,73], $p < 0,001^{14}$) sowie Genitalinfektionen¹⁶ (90 (11,8 %) vs. 17 (2,2 %); RR = 5,40, 95 %-KI [3,25; 8,98], $p < 0,001$).

Zum Endpunkt Nieren- und Harnwegserkrankungen ist anzumerken, dass dieser Endpunkt relevante Ereignisse enthält, auch wenn diese nicht alle als Harnwegsinfektionen zu kategorisieren sind. Der pharmazeutische Unternehmer schließt bei seiner post hoc durchgeführten Betrachtung in seiner Stellungnahme relevante Ereignisse aus, auch wenn diese Symptome einer Harnwegsinfektion darstellen können (z. B. Dysurie, Blasensymptomatik, Miktionsbeschwerden), daher wird dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht gefolgt.

Zum Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse¹⁵ ist anzumerken, dass eine Überlappung mit dem Endpunkt Genitalinfektionen nicht den beobachteten Unterschied allein erklären kann, da der größere Teil der durch den Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse erfassten Ereignisse durch den prädefinierten Endpunkt Genitalinfektionen nicht erfasst worden ist.

Somit stehen einem Vorteil von Empagliflozin bei nicht schwerwiegenden Hypoglykämien Nachteile bei anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten (u. a. Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Genitalinfektionen), sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE insgesamt) gegenüber.

In der Gesamtbetrachtung der Studie 1245.28 lassen sich aufgrund der beschriebenen methodischen Mängel die Ergebnisse insbesondere hinsichtlich der Hypoglykämierate aber auch hinsichtlich der nicht schwerwiegenden unerwünschten (u.a. Erkrankungen der Nieren und der Harnwege sowie Genitalinfektionen) sowie schwerwiegenden unerwünschte Ereignissen (SUE insgesamt) nicht ausreichend sicher interpretieren.

Langzeitdaten für Empagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

Somit kommt der G-BA insgesamt zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, auf Basis des direkten Vergleichs kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) festgestellt wird.

Indirekter Vergleich I

Der pharmazeutische Unternehmer legt zudem einen indirekten Vergleich zur Untersuchung des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin auf Basis der mehrarmigen Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg plus Metformin vs. Empagliflozin 25 mg plus Metformin) und der für den direkten Vergleich dargestellten Studie 1245.28 (Vergleich Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg) vor (Brückenkompator: Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin). Die Studie 1245.23 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer zunächst mit der Begründung der unzureichenden Studiendauer von 24 Wochen bei einem auf 52 Wochen ausgerichteten indirekten Vergleich und eines nicht vollständig auszuschließenden Patientenselektionseffektes in der Studie 1245.31

¹⁵ Auswertung nach Systemorganklasse (MedDRA-SOC).

¹⁶ Auswertung (vorab geplant) gemäß durch vom pharmazeutischen Unternehmer entwickelte MedDRA-Abfrage.

(Extensions-Studie für die vier pivotalen Studien 1245.19, 1245.20, 1245.23 (Metformin) und 1245.23 (Metformin + Sulfonylharnstoff)) ausgeschlossen. Das IQWiG folgt dieser Begründung nicht bei ausreichender Übereinstimmung der Einschlusskriterien und Patientencharakteristika zwischen den Studien und beurteilt den Studienpool als unvollständig.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer eine Nachauswertung des indirekten Vergleichs ein, welche die Studie 1245.23/31 einschließt. Der Studienpool kann somit als vollständig bewertet werden.

Studie 1275.1

Bei der Studie 1275.1 handelt es sich um eine fünf-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte klinische Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin und/oder Linagliptin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Linagliptin über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht wurde. In dieser Studie wurden zum einen erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde, zum anderen therapienaive Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle eingeschlossen. Die jeweilige Metformindosis¹⁷ wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt. Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt.

Für den indirekten Vergleich wurde der Interventionsarm mit 10 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (140 Patienten) sowie der Studienarm mit 25 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (141 Patienten) als Brückenkomparator verwendet. Studienarme mit therapienaiven Patienten sowie Patienten mit einer Dreifachtherapie sind für den indirekten Vergleich irrelevant und wurden nicht berücksichtigt.

Studie 1245.23/31

Bei der Studie 1245.23/31¹⁸ handelt es sich um eine drei-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in den Dosierungen von 10 mg (217 Patienten) und 25 mg (214 Patienten) jeweils in Kombination mit Metformin gegenüber Placebo in Kombination mit Metformin (207 Patienten) untersucht wurde. Nach der 24-wöchigen Behandlungsphase erfolgte eine einwöchige Nachbeobachtung oder die Aufnahme in die Extensionsstudie 21245.31 mit einer 52-wöchigen Studienbehandlung und einer vierwöchigen Nachbehandlungszeit. Die Bedingungen hinsichtlich der Einschlusskriterien sowie der Vorbehandlung mit Metformin und der dann anschließenden Begleitmedikation sowie Notfallmedikation entsprach dem Studiendesign der Studien 1245.28 und 1275.1.

Weder hinsichtlich des Studiendesigns (z. B. Ein- und Ausschlusskriterien, Vorbehandlung, Begleitmedikation, Notfallmedikation) noch der Patientencharakteristika (z. B. Krankheitsschwere, Diabetesdauer, BMI, demographische Charakteristika) zeigen sich relevante Unterschiede zwischen den drei Studien, so dass eine ausreichende inhaltliche Ähnlichkeit der drei Studien gegeben ist und der indirekte Vergleich zur Beurteilung eines Zusatznutzens herangezogen wird.

Die Laufzeit der drei Studien war mit 52 Wochen (Studie 1275.1), 76 Wochen (Studie 1245.23/31) bzw. 104 Wochen (Studie 1245.28) unterschiedlich. Der pharmazeutische

¹⁷ Aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung.

¹⁸ Der Studienbericht 1245.31 umfasst die Extensionsphase von 3 Studien, von denen ausschließlich die Studie 1245.23 (Metformin-Hintergrundtherapie) als relevante Studie für den indirekten Vergleich berücksichtigt wird.

Unternehmer hat für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher¹⁹ jeweils Daten nach 52 Wochen herangezogen, eine Auswertung nach 76 Wochen und/oder unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtlaufzeit der Studien erfolgte nicht.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den adjustierten indirekten Vergleich-Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorie Morbidität (Gewichtsreduktion Responder-Rate; Blutdrucksenkung Responder-Rate) sowie der Kategorie Nebenwirkungen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); bestätigte Hypoglykämien; Harnwegsinfektionen sowie Genitalinfektionen) vor. Es wurden nicht für alle relevanten und für den direkten Vergleich dargestellten Endpunkte Berechnungen vorgelegt. Analysen zur Gesamtmortalität, zu kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen, zu symptomatischen Hypoglykämien, zu Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UE), zu Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (system organ class, SOC) sowie zu Nieren- und Harnwegserkrankungen (SOC) fehlen. Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien fehlen ebenfalls vollständig. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der SUE, jedoch ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Empagliflozin im Endpunkt Genitalinfektionen.

Aufgrund der unvollständigen Ergebnisdarstellung bzw. der fehlenden Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers hat das IQWiG zu den oben genannten patientenrelevanten Endpunkten indirekte Vergleiche unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtstudiendauer der drei Einzelstudien berechnet.

Diese Berechnungen zeigen statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich unterschiedlicher nicht schwerwiegende Nebenwirkungen. Ein Behandlungsvorteil für Empagliflozin 10 mg zeigt sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien. Sowohl für Nieren- und Harnwegserkrankungen als auch für Genitalinfektionen zeigen sich Behandlungsnachteile zuungunsten von Empagliflozin. Im Bereich schwerwiegender Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

Auf Basis der Ergebnisse des indirekten Vergleichs lässt sich daher - wie schon im direkten Vergleich - kein Zusatznutzen hinsichtlich des Wirkungs- und Schadenprofils von Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimепirid (in Kombination mit Metformin) ableiten.

Es bestehen - wie auch im direkten Vergleich - Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretation der Daten aufgrund methodischer Mängel im Studiendesign (siehe Ausführungen zur Studie 1245.28). Dies betrifft insbesondere den niedrigen Therapiezielwert im Verlauf der Titration im Glimепirid-Arm sowie der fehlenden Möglichkeit zur Anpassung der Studienmedikation im weiteren Verlauf der Studie in beiden Behandlungsarmen.

Die stabile Dosierung von 10 mg Empagliflozin entspricht der empfohlenen Dosierung gemäß Fachinformation; insofern ergibt sich hier eine Minimierung der Unsicherheit im direkten Vergleich, die durch die hohe (Start)-Dosierung von 25 mg Empagliflozin entsteht.

Indirekter Vergleich II

Der pharmazeutische Unternehmer legt einen zweiten indirekten Vergleich zur Untersuchung der Fragestellung zum Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimепirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vor und verwendet dazu die mehrarmige Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin) und die Studie 1218.20 (Vergleich Glimепirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin). Als Brückenkomparator dient dabei Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin.

¹⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Diese beiden Studien unterscheiden sich wesentlich. So liegen z. B. unterschiedliche Einschlusskriterien hinsichtlich des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn vor. Während in die Studie 1275.1 Patienten mit einem HbA1c-Wert $\geq 7\%$ eingeschlossen wurden (mittlerer Wert zu Studienbeginn: 8,0 %), wurden in die Studie 1218.20 bereits Patienten mit einem HbA1c-Wert $\geq 6,5\%$ bzw. 6 % (je nach Vorbehandlung) eingeschlossen (mittlerer HbA1c-Wert zu Studienbeginn: 7,7 %). Aufgrund der nicht gegebenen inhaltlichen Ähnlichkeit der Studien ist dieser indirekte Vergleich über den Brückenkomparator Linagliptin nicht interpretierbar.

In der Gesamtschau ergibt sich auch auf Basis der indirekten Vergleiche über die Brückenkomparatoren Empagliflozin 25 mg sowie Linagliptin 5 mg kein Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg gegenüber Glimperid (jeweils in Kombination mit Metformin).

Fazit

In der zusammenfassenden Würdigung der vorgelegten Daten kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid) – festgestellt wird.

b2) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin

Für die Kombinationstherapie von Empagliflozin mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin, wenn Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten als ungeeignet erachtet wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Empagliflozin in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff) geeignet gewesen wäre.

c) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren

Für die Kombination von Empagliflozin mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Empagliflozin in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)

Für die Kombination von Empagliflozin mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Empagliflozin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und heterogen. Insbesondere zu Teilpopulationen in der Therapiekaskade der Diabetestherapie fehlen valide publizierte Daten, weshalb Patientenzahlen zum Teil lediglich geschätzt werden können.

Der G-BA berücksichtigt die in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituationen, ggf. unter Berücksichtigung einer Spanne. Dies trägt den Unsicherheiten hinsichtlich der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Diabetes mellitus Typ 2 Rechnung.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Jardiance® (Wirkstoff: Empagliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. Januar 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2015).

Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten / I.E. ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Für Empagliflozin wird eine Anfangsdosierungen von 10 mg einmal täglich als Monotherapie und als Add-on-Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin empfohlen. Bei unzureichender Stoffwechseleinstellung kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Für die Kostendarstellung werden beide Wirkstärken zu Grunde gelegt.

Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen auf bis zu 3000 mg Metformin täglich möglich; die Gesamttagesdosis wird in der Regel auf 2 - 3 Dosen verteilt. Für die

Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1000 mg Metformin/ Tablette zu Grunde gelegt.

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 - 3 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 mg Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Es wird für die Berechnung eine Wirkstärke von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen abgedeckt werden können.

Die Therapie mit Glimpirid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika soll mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen und in Abhängigkeit von der anzustrebenden Stoffwechsellage schrittweise bis zur maximal verträglichen Tagesdosis erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus als „kontinuierlich, 1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation²⁰ liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“ angenommen. Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 75,6 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Kosten:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Glibenclamid, Glimpirid sowie Humaninsulin (NPH-Insulin) jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Für die Kombination Empagliflozin mit Insulin wurde bei den Kosten für die Insulintherapie die Kosten für Humaninsulin basal NPH zugrunde gelegt.

Im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Hier wurden die Kosten einer konventionellen Insulintherapie mit Mischinsulinen (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30 % Normalinsulin zu 70 % Basalinsulin) zugrunde gelegt.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten

²⁰ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: Dezember 2013

berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelhafte Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Die Kosten für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, diese nicht berücksichtigt wurden.

Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1 - 3 Mal täglich durchgeführt werden.

Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der jeweils preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 12. März 2013, eingegangen am 26. März 2013, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Mai 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 29. Mai 2013 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 20. März 2014 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 25. Juli 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 15. August 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Empagliflozin ist der 15. August 2014.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. August 2014 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Empagliflozin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. November 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. November 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. Dezember 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 19. Dezember 2014 statt.

Mit Schreiben vom 22. Dezember 2014 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten sowie der Auswertung der im Dossier enthaltenen indirekten Vergleiche beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 15. Januar 2015 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. Januar 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Februar 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2013 22. September 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	16. Dezember 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	19. Dezember 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung und Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	6. Januar 2015 19. Januar 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Januar 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Februar 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken