



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/Metformin

Vom 1. September 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Empagliflozin/Metformin (Synjardy®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	7
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4 Therapiekosten	13
3. Verfahrensablauf	22

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 der Wirkstoffkombination Empagliflozin/Metformin ist der 1. März 2016. 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 29. Februar 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juni 2016 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/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbe-

wertung 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/Metformin 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Empagliflozin/Metformin (Synjardy®) gemäß Fachinformation

Synjardy® ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzucker-kontrolle 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 (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1 für zurzeit vorliegende Daten zu verschiedenen Kombinationen).
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.

2.1.2 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 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Der G-BA hat eine Unterteilung in die im Folgenden beschriebenen Indikationen vorgenommen, da es sich hierbei um unterschiedliche Therapiesituationen handelt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus wurde für jede Indikation eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- a) Zweifachkombination Empagliflozin mit Metformin bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid) + Metformin

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

- zu 1. Sulfonylharnstoffe und Metformin sind für eine 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, sowie für Humaninsulin bzw. Insulin-Analoga (z.B. Insulin degludec).
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet² zu Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013; Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie³: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 2. Mai 2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung des Beschlusses³), Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt³), Lixisenatid (Beschluss vom 5. September 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt³), Vildagliptin und Vildagliptin/Metformin (Beschlüsse vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt³), Sitagliptin und Sitagliptin/Metformin (Beschlüsse vom 1. Oktober 2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung der Beschlüsse³), Saxagliptin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, Befristung des Beschlusses³), Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 7. August 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt³), Canagliflozin (Beschluss vom 4. September 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt³), Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 5. Februar 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt³), Empagliflozin (Beschluss vom 5. Februar 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt³), Insulin degludec (Beschlüsse vom 16. Oktober 2014 und 4. Dezember 2014 (neues AWG): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt³), Albiglutid (Beschluss vom 19. März 2015: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen³) sowie Dulaglutid (Beschluss vom 16. Juli 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt³) 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.

² Kombination mit Metformin.

³ in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid) bzw. gegenüber Metformin + Glipizid); andere Kombinationen werden in der hier vorliegenden Therapiesituation (Kombination mit Metformin) nicht berücksichtigt.

zu 4. Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarkt-
risiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{4,5}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion dia-
betesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁶.

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgrup-
pen (u.a. Gliptine, Inkretinmimetika) 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 sind daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweck-
mäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen.

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 Sul-
fonylharnstoffe 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 ver-
fügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete
Rolle.

b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)
bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit diesen anderen blutzuckersen-
kenden Arzneimitteln (außer Insulin) zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend
eingestellt sind:

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam
ist)

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

zu 1. Humaninsulin und Metformin sind für eine Kombinationstherapie zugelassen.
Zulassungen für eine Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabe-
tika (u.a. Gliptine, Sulfonylharnstoffe), Inkretinmimetika und Humaninsulin bzw. Insu-
lin-Analoga.

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

zu 3. Es 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. Februar 2013; Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Ver-

⁴ 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.

⁵ 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.

⁶ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylure
as or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2
diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131):837-853.

⁷ Kombination mit Metformin und anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln.

gleichstherapie⁸: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 2. Mai 2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung des Beschlusses⁸), Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt⁸), Lixisenatid (Beschluss vom 5. September 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt⁸), Vildagliptin und Vildagliptin/Metformin (Beschlüsse vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt⁸), Sitagliptin und Sitagliptin/Metformin (Beschlüsse vom 1. Oktober 2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung der Beschlüsse⁸), Saxagliptin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, Befristung des Beschlusses⁸), Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 7. August 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt⁸), Canagliflozin (Beschluss vom 4. September 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt⁸), Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 5. Februar 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Empagliflozin (Beschluss vom 5. Februar 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Insulin degludec (Beschlüsse vom 16. Oktober 2014 und 4. Dezember 2014 (neues AWG): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt⁸), Albiglutid (Beschluss vom 19. März 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) Dulaglutid (Beschluss vom 16. Juli 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) sowie Insulin degludec/Liraglutid (Beschlüsse vom 15. Oktober 2015 und 4. Februar 2016 (neues AWG): 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. Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarkttrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{4,5}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁶.

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, Inkretinmimetika) 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.

In der im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtenden Therapiesituation ist eine Insulintherapie, gegebenenfalls in Kombination mit Metformin, indiziert. Für die Dreifachkombination ist Metformin plus Humaninsulin daher die zweckmäßige Vergleichstherapie.

⁸ in Kombination mit Metformin und anderen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin bzw. Humaninsulin); andere Kombinationen werden hier nicht berücksichtigt.

- c) Kombinationstherapie mit Insulin bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind:

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

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

Siehe Ausführungen zu b)

Allgemeiner Hinweis für Patientengruppen a bis c

Eine dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäße Behandlung bestehender Begleiterkrankungen bzw. weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren (wie Hypertonie, Hyperlipidämie u.a.) wird insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung⁹ vorausgesetzt.

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Patientengruppenübergreifende Aspekte

Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier vom 26. Februar 2016 zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V der festen Wirkstoffkombination Empagliflozin/Metformin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 unter anderem die Ergebnisse der Studie EMPA-REG-Outcome vorgelegt.

In der EMPA-REG-Outcome-Studie wurden für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 relevante Therapieziele, insbesondere zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse, über einen aussagekräftigen Zeitraum (242 Wochen) untersucht.

Die Studie ist daher grundsätzlich für eine Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin/Metformin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 geeignet. In dieser Studie wurden ausschließlich Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung⁹ - definiert als mind. eine der folgenden Bedingungen¹⁰: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit $\geq 50\%$ Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere

⁹ manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ist im vorliegenden Fall anhand der EMPA-REG-Outcome-Studie (siehe Studienprotokoll, Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720) definiert und hier näherungsweise zusammengefasst als mind. eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit $\geq 50\%$ Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung.

¹⁰ Angaben aus dem Studienprotokoll (Protocol for: Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720) der EMPA-REG-Outcome-Studie, Seite 32ff.

arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung - mit bisher unzureichender Blutzuckerkontrolle, die weitere Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren¹¹ erhalten, untersucht.

Da in dieser Studie Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung⁹ nicht untersucht wurden, kann auf Basis der EMPA-REG-Outcome-Studie auch nur eine Bewertung des Zusatznutzens von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung vorgenommen werden.

Der G-BA hat daher eine separate Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin bei Diabetes-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung⁹ (Patientengruppen a2, b2 und c2 des Anwendungsgebietes) und Diabetes-Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung⁹ (Patientengruppen a1, b1 und c1 des Anwendungsgebietes) als sachgerecht angesehen.

Für die feste Wirkstoffkombination Empagliflozin/Metformin lässt sich jedoch auf Basis der EMPA-REG-Outcome-Studie kein Zusatznutzen für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit bisher unzureichender Blutzuckerkontrolle und manifester kardiovaskulärer Erkrankung⁹, die zusätzlich mind. ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel und weitere Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren¹¹ erhalten (dies entspricht den Patientengruppen a2, b2 und c2) ableiten, da eine Darstellung der Ergebnisse der EMPA-REG-Outcome-Studie für die Fixkombination Empagliflozin/Metformin nicht möglich ist. Der pharmazeutische Unternehmer hat seine Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin/Metformin auf Basis der Gesamtpopulation und nicht auf Basis der relevanten Teilpopulation - Kombination von Empagliflozin mit Metformin mit einer Tagesdosis von mindestens 1700 mg - durchgeführt. Dies ist jedoch nicht sachgerecht, da die relevante Teilpopulation nur ca. 66 % der EMPA-REG-Outcome-Studie umfasst und der pharmazeutische Unternehmer nicht nachgewiesen hat, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die relevante Teilpopulation übertragen werden können. Der pharmazeutische Unternehmer argumentiert im Dossier, dass es keinen Nachweis einer Heterogenität für das Merkmal „Metformindosis mindestens 1700 mg täglich“ gebe. Dadurch sei die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die relevante Teilpopulation gegeben. Unabhängig von der Frage, ob ein negativer Interaktionstest allein ausreicht, um von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen, sind die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Analysen fehlerhaft, da der Interaktionstest nicht für die Gesamtpopulation durchgeführt wurde, sondern für die Untergruppe der mit Metformin behandelten Patienten. Konkret untersucht der pharmazeutische Unternehmer also nicht die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die relevante Teilpopulation, sondern die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Untergruppe der mit Metformin behandelten Patienten auf die relevante Teilpopulation, also die mit Metformin ≥ 1700 mg behandelten Patienten, analysiert in Folge aber dennoch die Gesamtpopulation. Dieses Vorgehen ist in sich widersprüchlich und für die Bewertung der festen Wirkstoffkombination Empagliflozin/Metformin ungeeignet. Für die feste Wirkstoffkombination Empagliflozin/Metformin bei Diabetes-Patienten mit bisher unzureichender Blutzuckerkontrolle und manifester kardiovaskulärer Erkrankung⁹ zusätzlich zu weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren¹¹, ist der Zusatznutzen daher nicht belegt. Insgesamt wird der Zusatznutzen von Empagliflozin/Metformin wie folgt bewertet:

¹¹ Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker

a) Zweifachkombination Empagliflozin/Metformin bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind:

a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung⁹

Für die feste Zweifachkombination Empagliflozin/Metformin bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung⁹, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind, ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin) nicht belegt.

Begründung:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Empagliflozin (25 mg) in fester Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zum einen Auswertungen auf Basis der direkt vergleichenden Studie 1245.28 vorgelegt.

In der zwei-armigen, doppelblinden, multizentrischen, randomisierten klinischen Studie 1245.28 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Glimepirid über einen Zeitraum von insgesamt 208 Wochen untersucht. In der Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht, 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). Der pharmazeutische Unternehmer präsentiert im Dossier 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. Sie umfasst ca. 70 % der gesamten Studienpopulation.

In seinem Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer allerdings Ergebnisse zu mehreren patientenrelevanten Endpunkten nicht vorgelegt (Endpunkte kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, schwere Hypoglykämien, Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) und Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüsen SOC). Auch im Stellungnahmeverfahren wurden die fehlenden Daten nicht für die relevante Teilpopulation nachgereicht, sondern nur für die Gesamtpopulation der Patienten der Studie 1245.28. Da nur ca. 70% der gesamten Studienpopulation die erforderliche Mindestdosierung von Metformin erhalten hat, kann auch keine Übertragbarkeit der Daten der Gesamtpopulation auf die relevante Teilpopulation angenommen werden. Die Datengrundlage ist für die Fixkombination Empagliflozin/Metformin damit insgesamt unvollständig, insbesondere fehlen Auswertungen zu relevanten spezifischen unerwünschten Ereignissen, die sich durch nicht auflösbare Diskrepanzen zwischen den Angaben im Studienbericht und den mit dem Dossier vorgelegten Zusatzanalysen für die relevante Teilpopulation nicht nachprüfen lassen. Beispielsweise findet sich im Studienbericht der Studie 1245.28 zu 208 Wochen zu dem Endpunkt symptomatische Hypoglykämien ($54 \text{ mg/dl} \leq \text{Plasmaglukose} \leq 70 \text{ mg/dl}$) für die Gesamtpopulation die Angabe 104 Ereignisse im Vergleichsarm der Studie. Dagegen werden in den Zusatzanalysen der Studie 1245.28 zu 208 Wochen für die relevante Teilpopulation mit 122 mehr Ereignisse erwähnt, obwohl die

Teilpopulation nur 70 % der Gesamtpopulation ausmacht. Dies stellt aufgrund der Implausibilität der Daten die Zusatzanalysen für die Fixkombination Empagliflozin/Metformin grundsätzlich infrage. Auch diese Diskrepanzen hat der pharmazeutische Unternehmer nicht aufgelöst.

Insgesamt liegen damit zur Studie 1245.28 weder plausible noch vollständige Auswertungen für die relevante Teilpopulation der Patienten, die eine Metformin-Dosis entsprechend der festen Wirkstoffkombination von mind. 1700 mg Metformin erhalten, vor.

Zusätzlich wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer im Dossier indirekte Vergleiche von Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin versus Glimperid in Kombination mit Metformin unter Berücksichtigung der Studien 1245.28, 1275.1 und 1245.23/1245.31 (indirekter Vergleich I, einschließlich der zugehörigen Sensitivitätsanalysen, vom pharmazeutischen Unternehmer als indirekte Vergleiche III und IV bezeichnet) sowie auf Basis der Studien 1275.1 und 1218.20 (indirekter Vergleich II) vorgelegt.

Der indirekte Vergleich I (einschließlich der zugehörigen Sensitivitätsanalysen, vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier als indirekte Vergleiche III und IV bezeichnet) erfolgt über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg pro Tag plus Metformin, der indirekte Vergleich II über den Brückenkomparator Linagliptin + Metformin. Für alle Analysen betrachtet der pharmazeutische Unternehmer 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. 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. Auf der Seite der Interventionstherapie schließt der pharmazeutische Unternehmer 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. Da, wie bereits ausgeführt, zur Studie 1245.28 weder plausible noch vollständige Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorliegen, sind auch die indirekten Vergleiche (indirekter Vergleich I und entsprechende Sensitivitätsanalysen) auf Basis der Studie 1245.28 nicht für eine Bewertung des Zusatznutzens geeignet.

Auch der indirekte Vergleich II über den Brückenkomparator Linagliptin wird ebenfalls nicht zur Bewertung herangezogen, da aufgrund der nicht gegebenen inhaltlichen Ähnlichkeit der Studien (u.a. unterschiedliche Einschlusskriterien hinsichtlich des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn: Während in die Studie 1275.1 Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥ 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 %.) dieser indirekte Vergleich auf Basis der Studien 1275.1 und 1218.20 nicht interpretierbar ist.

a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung⁹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren¹¹

Für die feste Zweifachkombination Empagliflozin/Metformin bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind, und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung⁹, in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren¹¹, ist der Zusatz-

nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ((Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren¹¹) nicht belegt.

Begründung:

Siehe Ausführungen zu patientengruppenübergreifenden Aspekten, Seite 7 ff.

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:

b1) Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung⁹:

Für die Kombination von Empagliflozin/Metformin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren, bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung⁹ ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) nicht belegt.

Begründung:

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

b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung⁹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren¹¹

Für die Kombination von Empagliflozin/Metformin 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 und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung⁹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren¹¹ ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren¹¹) nicht belegt.

Begründung:

Siehe Ausführungen zu patientengruppenübergreifenden Aspekten, Seite 7 ff.

c) Kombinationstherapie mit Insulin bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind

c1) Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung⁹:

Für die Kombination von Empagliflozin/Metformin mit Insulin bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind, und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung⁹ ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) nicht belegt.

Begründung:

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

c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung⁹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren¹¹

Für die Kombination von Empagliflozin/Metformin mit Insulin bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung⁹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren¹¹ ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren¹¹) nicht belegt.

Begründung:

Siehe Ausführungen zu patientengruppenübergreifenden Aspekten, Seite 7 ff.

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. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen werden u.a. aufgrund methodischer Unklarheiten und der fehlenden Berücksichtigung von Gegenanzeigen als überschätzt angesehen.

Bezüglich der Anteile der Patienten mit und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung⁹ in den jeweiligen Patientengruppen a - c liegen keine validen Angaben vor. Dies trägt zu einer weiteren Unsicherheit hinsichtlich der Patientenzahlen bei. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier (Modul 3C) hergeleiteten Anteile von Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren¹² werden als Überschätzung angesehen, u.a. da eine größere Patientengruppe als die hier zu betrachtende Population betrachtet wird; so werden bspw.

¹² Vom pharmazeutischen Unternehmer definiert als diejenigen Patienten, bei denen zusätzlich zum Diabetes mellitus Typ 2 mindestens einer der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren vorlag: Koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Koronararterien-Bypass, Herzinsuffizienz, Schlaganfall in der Vorgeschichte und pAVK.

Patienten mit Herzinsuffizienz in der vom pharmazeutischen Unternehmer verwendeten Erhebung zum Patientenanteil mit eingeschlossen.

Daher erfolgt im Beschluss eine Angabe der Patientengruppen a, b und c ohne separate Darstellungen der Patienten mit und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung⁹.

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 Synjardy[®] (Wirkstoff: Empagliflozin/Metformin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Juni 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003770/WC500187999.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2016).

Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten bzw. I.E.¹³ 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 die Wirkstoffkombination Empagliflozin/Metformin wird eine Dosis von 2x täglich 1 Tablette empfohlen. Die Dosierung sollte individuell u.a. in Abhängigkeit von der Verträglichkeit auf eine Tagesdosis von 10 mg oder 25 mg Empagliflozin festgelegt werden. Die Wirkstoffkombination Empagliflozin/Metformin ist mit einer Wirkstärke von 5 mg Empagliflozin/850 mg Metformin, 5 mg Empagliflozin/1000 mg Metformin und 12,5 mg Empagliflozin/850 mg Metformin sowie 12,5 mg Empagliflozin/1000 mg Metformin erhältlich. Aufgrund der Fixdosierung von Empagliflozin/Metformin ist eine tägliche Dosierung von 1700 mg bis 2000 mg Metformin vorgegeben. Bei der Kostendarstellung für die Vergleichstherapie werden deshalb nur Metformindosierungen mit einer Wirkstärke von 850 mg bis 1000 mg Metformin/Tablette sowie eine 2x tägliche Einnahme zugrunde gelegt.

Die Therapie mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid soll mit einer Tagesdosis von 1,75 bis 3 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 mg Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Es wird für die Berechnung eine Dosis von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut Fachinformation empfohlenen Tagesdosierungen abgedeckt werden können. Die Therapie mit Glimepirid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika soll mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen und in Abhängigkeit von der anzustrebenden Stoffwechsellage schrittweise bis zur maximal

¹³ I.E. = Internationale Einheit

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 bis 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation¹⁴ liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 bis 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 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ 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 76,3 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

- a) Zweifachkombination Empagliflozin mit Metformin bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin/Metformin)				
Empagliflozin/ Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin)				
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

¹⁴ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: Dezember 2013

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung ¹⁵ (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin/Metformin)				
Empagliflozin/ Metformin	5/850 mg; 5/1000 mg; 12,5/850 mg; 12,5/1000 mg	10/1700 - 25/2000 mg	200	730
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin)				
Glibenclamid oder Glimepirid	3,5 mg 1 - 6 mg	1,75 - 10,5 mg 1 - 6 mg	180 180	182,5 - 1 095 365
Metformin	850 - 1 000 mg	1700 - 2000 mg	180	730

- b) In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln ¹⁶)				
Empagliflozin/ Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

¹⁵ Jeweils größte Packung

¹⁶ Beispielhaft für die Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln ist die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) aufgeführt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung (Tabletten ^{15,17})	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten ¹⁷)
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln ¹⁶)				
Empagliflozin/ Metformin	5/850 mg; 5/1000 mg; 12,5/850 mg; 12,5/1000 mg/	10/1700 mg - 25/2000 mg	200	730
Glibenclamid oder Glimepirid	3,5 mg 1 - 6 mg	1,75 - 10,5 mg 1 - 6 mg	180 180	182,5 - 1 095 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)				
Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹⁸	100 I.E./ml	38,15 - 76,3 I.E.	3 000 I.E.	13 924,75 - 27 849,5 I.E.
Metformin	850 - 1 000 mg	1700 - 2000 mg	180	730
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ¹⁸	100 I.E./ml	38,15 - 76,3 I.E.	3 000 I.E.	13 924,75 - 27 849,5 I.E.

¹⁷ sofern nicht anders angegeben

¹⁸ Durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 76,3 kg KG („Mikrozensus 2013“).

- c) Kombinationstherapie mit Insulin bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin/Metformin in Kombination mit Insulin)				
Empagliflozin/ Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung (Tabletten ^{15,17})	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten ¹⁷)
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin/Metformin in Kombination mit Insulin)				
Empagliflozin/ Metformin	5/850 mg; 5/1000 mg; 12,5/850 mg; 12,5/1000 mg	10/1700 mg - 25/2000 mg	200	730
Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹⁸	100 I.E./ml	38,15 - 76,3 I.E.	3 000 I.E.	13 924,75 - 27 849,5 I.E.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung (Tabletten ^{15,17})	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten ¹⁷)
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin mit Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)				
Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹⁸	100 I.E./ml	38,15 - 76,3 I.E.	3 000 I.E.	13 924,75 - 27 849,5 I.E.
Metformin	850 - 1 000 mg	1700 - 2000 mg	180	730
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ¹⁸	100 I.E./ml	38,15 - 76,3 I.E.	3 000 I.E.	13 924,75 - 27 849,5 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Glibenclamid, Glimepirid 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/Metformin 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.

Für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung⁹, die Empagliflozin/Metformin (ggf. zusammen mit anderen Antidiabetika) in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren¹¹ erhalten, sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie jeweils Kosten für die Basis-/Begleitmedikation weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren (wie Antihypertensiva, Lipidsenker u.a.) zu berücksichtigen. Da diese jedoch gleichermaßen für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie anfallen, wird auf eine entsprechende Darstellung im Beschluss verzichtet (Patientengruppen a2, b2 und c2).

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 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. Regelmäßige 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.

- a) Zweifachkombination Empagliflozin mit Metformin bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin/Metformin)		
Empagliflozin/Metformin (5 mg/850 mg; 5/1000 mg; 12,5/850 mg; 12,5/1000 mg)	224,65 €	211,05 € [1,77 € ¹⁹ ; 11,83 € ²⁰]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin)		
Glibenclamid ²¹ oder Glimepirid ²¹	14,93 € 16,87 - 82,53 €	12,85 € [1,77 € ¹⁹ ; 0,31 € ²⁰] 14,63 - 75,10 € [1,77 € ¹⁹ ; 0,47 ²⁰ - 5,66 € ²⁰]
Metformin ²¹	18,05 - 18,78 €	15,72 - 16,39 €

¹⁹ Rabatt nach §130 SGB V

²⁰ Rabatt nach §130a SGB V

²¹ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin/Metformin)		
		[1,77 € ¹⁹ ; 0,56 ²⁰ - 0,62 € ²⁰]

b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin))		
Empagliflozin/Metformin (5 mg/850 mg; 12,5/850 mg; 12,5/1000 mg)	224,65 €	211,05 € [1,77 € ¹⁹ ; 11,83 € ²⁰]
Glibenclamid ²¹ oder Glimepirid ²¹	14,93 € 16,87 - 82,53 €	12,85 € [1,77 € ¹⁹ ; 0,31 € ²⁰] 14,63 - 75,10 € [1,77 € ¹⁹ ; 0,47 - 5,66 € ²⁰]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)		
Humaninsulin ²¹ (NPH-Insulin)	89,64 €	81,65 € [1,77 € ¹⁹ ; 6,22 € ²⁰]
Metformin ²¹	18,05 - 18,78 €	15,72 - 16,39 € [1,77 € ¹⁹ ; 0,56 - 0,62 € ²⁰]
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ²¹	89,64 €	81,65 € [1,77 € ¹⁹ ; 6,22 € ²⁰]

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

der Therapie	Bezeichnung	Kosten/ Packung ²²	Anzahl/Tag	Verbrauch/ Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzucker- teststreifen	12,00 €	1 - 3	365 - 1 095	87,60 - 262,80 €
	Lanzetten	3,80 €	1 - 3	365 - 1 095	6,94 - 20,80 €
	Einmal- nadeln	22,80 €	1 - 2	365 - 730	83,22 - 166,44 €

c) Kombinationstherapie mit Insulin bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin/Metformin in Kombination mit Insulin)		
Empagliflozin/Metformin (5 mg/850 mg; 5/1000 mg; 12,5/850 mg; 12,5/1000 mg)	224,65 €	211,05 € [1,77 € ¹⁹ ; 11,83 € ²⁰]
Humaninsulin (NPH-Insulin) ²¹	89,64 €	81,65 € [1,77 € ¹⁹ ; 6,22 € ²⁰]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin mit Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)		
Humaninsulin (NPH-Insulin) ²¹	89,64 €	81,65 € [1,77 € ¹⁹ ; 6,22 € ²⁰]
Metformin ²¹	18,05 - 18,78 €	15,72 - 16,39 € [1,77 € ¹⁹ ; 0,56 - 0,62 € ²⁰]
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ²¹	89,64 €	81,65 € [1,77 € ¹⁹ ; 6,22 € ²⁰]

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Bürokratiekosten

²² Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 15. August 2016.

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.

3. **Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 7. August 2015, eingegangen am 10. August 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 14. Oktober 2015 statt.

Am 29. Februar 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Empagliflozin/Metformin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. Februar 2016 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/Metformin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Mai 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juni 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juni 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Juli 2016 statt.

Mit Schreiben vom 11. Juli 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. Juli 2016 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 23. August 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. September 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Juli 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. Juli 2016 2. August 2016 16. August 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. August 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. September 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. September 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken