

IQWiG-Berichte – Nr. 418

**Empagliflozin/Metformin
(Diabetes mellitus Typ 2) –
Addendum zum Auftrag A16-13**

Addendum

Auftrag: A16-47
Version: 1.0
Stand: 29.07.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Empagliflozin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2) – Addendum zum Auftrag A16-13

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

11.07.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-47

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Ulrike Seay
- Wolfram Groß
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser

Schlagwörter: Empagliflozin, Metformin, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iv
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Fragestellung A: Empagliflozin/Metformin	2
2.2 Studie EMPA-REG	3
3 Literatur	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
eGFR	estimated glomerulation filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.07.2016 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A16-13 (Empagliflozin/Metformin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier zu Empagliflozin/Metformin in Modul 4 A [2] für die Fragestellung A (Empagliflozin/Metformin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff) eine direkt vergleichende Studie und 2 indirekte Vergleiche vorgelegt. Alle hierbei verwendeten Studien waren bereits aus der ersten Bewertung A14-26 [3] bekannt. Die vom pU vorgelegten Daten waren jedoch unvollständig, zudem bestanden auffällige Diskrepanzen zwischen den Auswertungen des pU in Modul 4 A und den zugehörigen Studienberichten.

Darüber hinaus hatte der pU in Modul 4 C seines Dossiers [4] die Studie EMPA-REG-Outcome (im Folgenden kurz EMPA-REG genannt) vorgelegt. Diese Studie wurde in der Dossierbewertung A16-12 ausführlich bewertet mit dem Ergebnis, dass sie nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist. Der pU hatte zu einer Auswertung vorgelegt, die einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht hätten. Zum anderen zeigten sich bei der Durchführung der Studie erhebliche Abweichungen von der im Studienprotokoll vorgegebenen „Standardbehandlung“ der Patienten, sodass die Ergebnisse der Studie nicht interpretierbar sind.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme [5] und nach der mündlichen Anhörung [6] hat der pU Daten zu den oben genannten Studien nachgereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Studie 1245.28, dem indirekten Vergleich unter Berücksichtigung der Studien 1245.28, 1275.1 und 1245.23/1245.31 sowie der Studie EMPA-REG-Outcome beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Fragestellung A: Empagliflozin/Metformin

Direkt vergleichende Studie 1245.28

Eine ausführliche Beschreibung der Studie 1245.28, ihrer Limitationen sowie tabellarische Darstellungen der Studiencharakteristika, der Interventionen und der Studienpopulation finden sich in der ersten Nutzenbewertung von Empagliflozin [3].

In seinem Dossier zu Empagliflozin / Metformin [2] hat der pU Ergebnisse der Studie 1245.28 zur Teilpopulation der Patienten vorgelegt, welche eine tägliche Dosis von mindestens 1700 mg Metformin erhalten haben. Diese entspricht der relevanten Teilpopulation für die Bewertung von Empagliflozin / Metformin. Sie umfasst ca. 70 % der gesamten Studienpopulation. In seinem Dossier hat der pU allerdings Ergebnisse zu mehreren patientenrelevanten Endpunkten nicht vorgelegt, obwohl bereits aus der ersten Dossierbewertung von Empagliflozin [3], dem zugehörigen Addendum [7] und auch dem Beschluss des G-BA [8] bekannt war, welche Endpunkte für die Nutzenbewertung relevant sind.

Auch mit seiner schriftlichen Stellungnahme [5] hat der pU die fehlenden Daten nicht nachgereicht. Dieser Punkt wurde auch in der mündlichen Anhörung des laufenden Verfahrens ausführlich diskutiert [9]. Der pU hat daraufhin erneut Daten nachgereicht [6]. Diese beziehen sich jedoch ausschließlich auf die Monosubstanz von Empagliflozin.

Die Datengrundlage ist für die Fixkombination Empagliflozin / Metformin damit weiterhin unvollständig, insbesondere fehlen Auswertungen zu relevanten spezifischen unerwünschten Ereignissen (siehe Dossierbewertung A16-13 [1]).

Darüber hinaus wurde in der Dossierbewertung A16-13 beschrieben, dass sich nicht auflösbare Diskrepanzen zwischen den Angaben im Studienbericht und den Zusatzanalysen für die relevante Teilpopulation finden. Beispielsweise findet sich im Studienbericht der Studie 1245.28 zu 208 Wochen [10] zu dem Endpunkt symptomatische Hypoglykämien ($54 \text{ mg/dl} \leq \text{Plasmaglucoose} \leq 70 \text{ mg/dl}$) für die Gesamtpopulation die Angabe 104 Ereignisse im Komparator-Arm. Dagegen werden in den Zusatzanalysen der Studie 1245.28 zu 208 Wochen [11] für die relevante Teilpopulation mehr Ereignisse (122) 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 pU weder mit der Stellungnahme noch mit den nach der mündlichen Anhörung nachgereichten Daten aufgelöst.

Insgesamt liegen damit zur Studie 1245.28 weder plausible noch vollständige Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor.

Indirekter Vergleich

Für den indirekten Vergleich von Empagliflozin (10 mg) / Metformin versus Glimepirid über den Brückenkompator Empagliflozin 25 mg mit den Studien 1245.28, 1275.1 und 1245.23/1245.31 gilt das zur Studie 1245.28 gesagte analog.

Zum einen betrachtet der pU in seinem Dossier richtigerweise ausschließlich die relevante Teilpopulation der Patienten, welche eine tägliche Dosis von mindestens 1700 mg Metformin erhalten haben. Auch diese Analysen waren jedoch zum einen unvollständig, zum anderen waren die Auswertungen des pU zur relevanten Teilpopulation teilweise implausibel [1].

Der pU hat auch zum indirekten Vergleich weder in seiner Stellungnahme [5] noch in den im Anschluss an die mündlichen Anhörung nachgereichten Daten [6] Auswertungen zur relevanten Teilpopulation nachgeliefert.

Insgesamt liegen damit auch zum indirekten Vergleich von Empagliflozin / Metformin weder plausible noch vollständige Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor.

2.2 Studie EMPA-REG

Die Studie EMPA-REG wurde bereits in der Dossierbewertung A16-12 ausführlich bewertet. Ergebnis dieser Bewertung war, dass auf Basis der im Dossier des pU vorliegenden Informationen die Studie EMPA-REG weder für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA geeignet ist, noch für einen Vergleich mit einer „Standardtherapie“. Dies war von der Frage, ob es sich um Empagliflozin in der Monotherapie oder um Empagliflozin als Bestandteil der Fixkombination mit Metformin handelt, unabhängig. Eine zusammenfassende Darstellung der relevanten Punkte sowie weiterführende Analysen hierzu finden sich im Addendum A16-46 zur Monosubstanz Empagliflozin, das zeitgleich mit dem vorliegenden Addendum publiziert wird [12].

Im Gegensatz zur Monosubstanz (siehe Addendum A16-46) ist für die Fixkombination Empagliflozin / Metformin eine Darstellung der Ergebnisse der EMPA-REG-Studie nicht möglich, da der pU seine Bewertung auf Basis der Gesamtpopulation und nicht auf Basis der relevanten Teilpopulation (Kombination mit Metformin mit einer Tagesdosis von mindestens 1700 mg) durchgeführt hat [4]. Dies ist zum einen inkonsistent mit dem sonstigen Vorgehen des pU im Dossier (siehe auch Abschnitt 2.1). Zum anderen ist es auch nicht sachgerecht, da die relevante Teilpopulation nur ca. 66 % der EMPA-REG-Studie umfasst und der pU nicht nachgewiesen hat, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die relevante Teilpopulation übertragen werden können.

Der pU argumentiert in seinem 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 pU durchgeführten Analysen

fehlerhaft. Denn der pU führt den Interaktionstest nicht für die Gesamtpopulation durch, sondern für die Untergruppe der mit Metformin behandelten Patienten. Konkret untersucht der pU also gar nicht die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die relevante Teilpopulation, sondern die Übertragbarkeit der Ergebnisse einer Untergruppe (nämlich aller mit Metformin behandelten Patienten) auf die relevante Teilpopulation (der mit Metformin 1700 mg behandelten Patienten), analysiert in Folge aber dennoch die Gesamtpopulation. Dieses Vorgehen ist in sich widersprüchlich und für die Bewertung der Fixkombination Empagliflozin / Metformin ungeeignet.

Darüber hinaus beachtet der pU auch für die Fixkombination die Zulassungsbeschränkung bei eingeschränkter Nierenfunktion ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nicht. Überdies besitzt auch Metformin eine Zulassungsbeschränkung bei eingeschränkter Nierenfunktion ($eGFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Wie groß der Anteil der nicht zulassungskonform behandelten Patienten in der relevanten Teilpopulation ist, ist unklar, weil der pU hierzu keine Informationen bereitstellt.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Empagliflozin/Metformin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung;

Auftrag A16-13 [online]. 30.05.2016 [Zugriff: 21.07.2016]. URL:

https://www.iqwig.de/download/A16-13_Empagliflozin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

2. Boehringer Ingelheim Pharma. Empagliflozin/Metformin (Synjardy). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 A. Empagliflozin/Metformin-Kombinationspräparat zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in der Zweifachtherapie. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. [Zugriff: 21.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1390/2016-02-26_Modul4A_Empagliflozin-Metformin.pdf.

3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-26 [online]. 13.11.2014 [Zugriff: 08.12.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 254). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-26_Empagliflozin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

4. Boehringer Ingelheim Pharma. Empagliflozin/Metformin (Synjardy). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 C. Empagliflozin/Metformin-Kombinationspräparat zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in der Zweifachtherapie. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. [Zugriff: 25.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1392/2016-02-26_Modul4C_Empagliflozin-Metformin.pdf.

5. Boehringer Ingelheim Pharma. Boehringer Ingelheim Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 399: Empagliflozin; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung; Auftrag A16-12 [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/220/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"] [online].

6. Boehringer Ingelheim Pharma. Boehringer Ingelheim Pharma. Nutzenbewertung Empagliflozin (Jardiance): 2016-03-01-D-2014; Nachreichung von Unterlagen zur Stellungnahme vom 22.06.2016 und zur mündlichen Anhörung vom 11.07.2016 [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/220/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"] [online].

7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin (Addendum zum Auftrag A14-26): Auftrag A14-50 [online]. 16.01.2015 [Zugriff: 10.02.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 271). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-50_Addendum-zum-Auftrag-A14-26_Empagliflozin.pdf.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Empagliflozin [online]. 05.02.2015 [Zugriff: 06.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2169/2015-02-05_AM-RL-XII_Empagliflozin_2014-08-15-D-123_BAnz.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Empagliflozin. Zusammenfassende Dokumentation. Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/220/#tab/stellungnahmeverfahren> [online].
10. Boehringer Ingelheim. Studienbericht Studie 1245.28 - 4-Jahresdaten [unveröffentlicht]. 2016.
11. Boehringer Ingelheim Pharma. Studie 1245.28. Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2015.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin (Addendum zum Auftrag A16-12): Auftrag A16-46. Demnächst verfügbar unter <https://www.iqwig.de/> [online]. (IQWiG-Berichte).