



IQWiG-Berichte – Nr. 1253

Empagliflozin (Herzinsuffizienz) –

Addendum zum Auftrag A21-93

Addendum

Auftrag: A21-148
Version: 1.0
Stand: 10.12.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Empagliflozin (Herzinsuffizienz) – Addendum zum Auftrag A21-93

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

23.11.2021

Interne Auftragsnummer

A21-148

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 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Bent Müller
- Charlotte Guddat
- Daniela Preukschat
- Cornelia Rüdig

Schlagwörter

Empagliflozin, Herzinsuffizienz, Nutzenbewertung, NCT03057977

Keywords

Empagliflozin, Heart Failure, Benefit Assessment, NCT03057977

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Kombiniertes Endpunkt zur renalen Morbidität	2
2.2 Zusammenfassung.....	2
3 Literatur	4
Anhang A Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt zur renalen Morbidität	5

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Empagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	3
Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
eGFR	Estimated glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
ESRD	End-Stage Renal Disease (Nierenerkrankung im Endstadium)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 23.11.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-93 (Empagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin im Vergleich mit einer optimierten Standardtherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion die Studie 1245.121 (im Folgenden als EMPEROR-Reduced bezeichnet) vorgelegt [2]. Für die renale Morbidität lagen für die Nutzenbewertung keine verwertbaren Daten vor. Der vom pU im Dossier vorgelegte kombinierte Endpunkt zur renalen Morbidität umfasst die Komponenten chronische Dialyse, Nierentransplantation, anhaltende Reduktion der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) um $\geq 40\%$, anhaltende eGFR $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (bei Patientinnen und Patienten mit einer eGFR $\geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Studienbeginn) oder anhaltende eGFR $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (bei Patientinnen und Patienten mit einer eGFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Studienbeginn). Dieser Endpunkt kann in dieser Operationalisierung jedoch nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden, da die Komponente eGFR-Reduktion um $\geq 40\%$ nicht zwangsläufig patientenrelevant und somit nicht von vergleichbarer Schwere wie die übrigen Komponenten dieses kombinierten Endpunkts ist.

Mit seiner Stellungnahme [3] hat der pU Daten zu einem kombinierten Endpunkt zur renalen Morbidität mit einer abgeänderten Operationalisierung vorgelegt.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieser im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten zusätzlichen Daten zum kombinierten renalen Endpunkt 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 Kombiniertes Endpunkt zur renalen Morbidität

In seinem Dossier legt der pU Ergebnisse zu einem kombinierten Endpunkt zur renalen Morbidität vor, welcher die Komponenten chronische Dialyse, Nierentransplantation, anhaltende eGFR-Reduktion um $\geq 40\%$, anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m² (bei Patientinnen und Patienten mit einer eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn) oder anhaltende eGFR < 10 ml/min/1,73 m² (bei Patientinnen und Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn) umfasst. Damit ein kombinierter Endpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist es erforderlich, dass die einzelnen Komponenten des Endpunkts zum einen patientenrelevant und zum anderen von ähnlicher Schwere sind. Die Komponente relative Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$ ist bei den hohen Ausgangswerten der eGFR in der Studie EMPEROR-Reduced jedoch nicht zwangsläufig patientenrelevant und somit auch nicht von vergleichbarer Schwere wie die übrigen Komponenten dieses kombinierten Endpunkts. Dieser Endpunkt wurde deswegen in der Dossierbewertung A21-93 [1] nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

In seiner Stellungnahme legt der pU nun Ergebnisse zu einer weiteren Operationalisierung des kombinierten Endpunkts zur renalen Morbidität vor, welche anhaltende eGFR-Reduktion um $\geq 50\%$, Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD, definiert als chronische Dialyse oder Nierentransplantation oder anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) und renaler Tod umfasst. Die Patientenrelevanz und die vergleichbare Schwere mit den übrigen Komponenten ist für die Komponente anhaltende eGFR-Reduktion um $\geq 50\%$ ebenfalls nicht zwangsläufig gegeben. Bei 52 % der Patientinnen und Patienten der Studie EMPEROR-Reduced liegt eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² vor. Eine relative Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$ ist bei solch hohen Ausgangswerten der eGFR nicht zwangsläufig patientenrelevant und somit auch nicht von vergleichbarer Schwere wie die übrigen Komponenten des kombinierten Endpunkts zur renalen Morbidität (z. B. ESRD und renaler Tod). Daher kann auch die in der Stellungnahme vorgelegte Operationalisierung des kombinierten Endpunkts zur renalen Morbidität nicht zur Nutzenbewertung von Empagliflozin bei chronischer Herzinsuffizienz herangezogen werden.

Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt zur renalen Morbidität, welcher die anhaltende eGFR-Reduktion um $\geq 50\%$, ESRD und renaler Tod umfasst, sind in Anhang A dargestellt. Effektschätzungen der Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts wurden dabei ebensowenig vom pU vorgelegt wie Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten Endpunkt sowie die Einzelkomponenten, die exakten Ergebnisse einer statistischen Testung (p-Werte) und Subgruppenanalysen.

2.2 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Empagliflozin aus der Dossierbewertung A21-93 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Empagliflozin unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A21-93 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Empagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion ^b	Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Aussage zum Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen der Studie EMPEROR-Reduced. Um sich für die Studie EMPEROR-Reduced zu qualifizieren, mussten die Patientinnen und Patienten zusätzlich zu einer LVEF \leq 40 % weitere Einschlusskriterien erfüllen (unter anderem bestimmte NT-proBNP-Schwellenwerte). Es bleibt unklar, ob sich die beobachteten Effekte auf weitere Patientinnen und Patienten der Zielpopulation übertragen lassen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 18.10.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-93_empagliflozin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Boehringer Ingelheim Pharma. Empagliflozin (Jardiance); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 26.11.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/716/#dossier>.
3. Boehringer Ingelheim Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1217: Empagliflozin (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/716/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

Anhang A Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt zur renalen Morbidität

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
EMPEROR-Reduced					
Morbidität					
renale Morbidität (kombinierter Endpunkt) ^a	1863	k. A. 18 (1,0)	1867	k. A. 33 (1,8)	0,52 [0,29; 0,92]; < 0,05
anhaltende eGFR- Reduktion um ≥ 50 %:	1863	k. A. 18 (1,0 ^b)	1867	k. A. 22 (1,2 ^b)	k. A.
ESRD ^c	1863	k. A. 4 (0,2 ^b)	1867	k. A. 9 (0,5 ^b)	k. A.
renalere Tod	1863	k. A. 1 (0,1 ^b)	1867	k. A. 2 (0,1 ^b)	k. A.
<p>a. Der kombinierte Endpunkt umfasst anhaltende eGFR-Reduktion um ≥ 50 %, ESRD und renalere Tod. b. eigene Berechnung c. ESRD umfasst chronische Dialyse oder Nierentransplantation oder anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m² eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					