



IQWiG-Berichte – Nr. 1412

**Empagliflozin
(Herzinsuffizienz mit
erhaltener Ejektionsfraktion) –
Addendum zum Auftrag A22-39**

Addendum

Auftrag: A22-86
Version: 1.0
Stand: 26.08.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Empagliflozin (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion) – Addendum zum Auftrag A22-39

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

09.08.2022

Interne Auftragsnummer

A22-86

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

- Philip Böhler
- Ulrich Grouven
- Philip Kranz
- Daniela Preukschat

Schlagwörter

Empagliflozin, Herzinsuffizienz, Nutzenbewertung, NCT03057951

Keywords

Empagliflozin, Heart Failure, Benefit Assessment, NCT03057951

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	2
2.2 Endpunkte zur renalen Morbidität	4
2.3 Ergebnisse	4
2.4 Zusammenfassung.....	6
3 Literatur	9
Anhang A Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt renale Morbidität.....	10
Anhang B Kumulative Inzidenzkurven	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	3
Tabelle 2: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	5
Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	6
Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu optimierter Standardtherapie	7
Tabelle 5: Empagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 6: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kumulative Inzidenzkurven für den Endpunkt akute Nierenschädigung (Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Ereignis) der Studie EMPEROR-Preserved – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	11
Abbildung 2: Kumulative Inzidenzkurven für den ergänzend dargestellten kombinierten Endpunkt zur renalen Morbidität (Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Ereignis) der Studie EMPEROR-Preserved – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
OSS	Overall Summary Score (Gesamtsummenscore)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
TSS	Total Symptom Score

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.08.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A22-39 (Empagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) nachgereichten Responderanalysen zu den einzelnen Domänen des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) Overall Summary Scores (OSS) sowie des kombinierten Endpunkts zur renalen Morbidität und des Endpunkts akute Nierenschädigung (Preferred Term [PT]) aus der Studie EMPEROR-Preserved unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [2].

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

Für die Nutzenbewertung von Empagliflozin wurde in der Dossierbewertung die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) EMPEROR-Preserved herangezogen. In dieser Studie wurde Empagliflozin gegenüber Placebo jeweils in Kombination mit einer optimierten Standardtherapie verglichen.

Im den folgenden Abschnitten werden die durch den pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Responderanalysen zu den einzelnen Domänen des KCCQ-OSS sowie die im Dossier des pU vorliegenden Auswertungen für den kombinierten Endpunkt zur renalen Morbidität und den Endpunkt akute Nierenschädigung (PT) auftragsgemäß bewertet.

2.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie EMPEROR-Preserved mittels KCCQ erhoben. Zum KCCQ liegen in Modul 4 A des Dossiers Responderanalysen für den Gesamtsummenscore (KCCQ-OSS) sowie für die darin enthaltene Domäne Total Symptom Score (KCCQ-TSS) vor. Der KCCQ-OSS umfasst darüber hinaus 3 Domänenscores zu körperlicher, psychischer und sozialer Einschränkung, zu denen in Modul 4 A des Dossiers keine Ergebnisse vorlagen. Mit seiner Stellungnahme [3] hat der pU nun Auswertungen zu diesen drei Domänenscores vorgelegt. Diese sind zusammen mit den bereits in der Dossierbewertung dargestellten Auswertungen zu KCCQ-OSS und KCCQ-TSS in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – 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 RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
EMPEROR-Preserved					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
KCCQ-OSS ^c	2884	642 (22,3)	2867	576 (20,1)	1,05 [0,96; 1,15]; 0,296
<i>Domänen (ergänzend dargestellt)</i>					
<i>körperliche Einschränkung</i>	2829	669 (23,6)	2823	652 (23,1)	1,01 [0,92; 1,10]; 0,840
<i>psychische Lebensqualität</i>	2884	964 (33,4)	2867	896 (31,3)	1,03 [0,96; 1,11]; 0,360
<i>soziale Einschränkung</i>	2686	765 (28,5)	2700	726 (26,9)	1,02 [0,94; 1,11]; 0,584
<i>Symptome (KCCQ- TSS)^c</i>	2884	754 (26,1)	2867	648 (22,6)	1,08 [0,99; 1,18]; 0,066
<p>a. Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten (Patientinnen und Patienten ohne Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn, sowie Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten für Modell-Einflussgrößen wurden von der Analyse ausgeschlossen); fehlende Werte wurden mittels LOCF ersetzt (KCCQ-OSS und KCCQ-TSS: jeweils 14,3 % in den Behandlungsarmen; Domänen: k. A.)</p> <p>b. Log-Link-Poisson-Modell mit „robusten Varianzschätzern“; adjustiert bezüglich Region, Geschlecht, Alter, Diabetesstatus, LVEF, eGFR-Wert und dem jeweiligen Ausgangswert zu Studienbeginn</p> <p>c. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 52 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung des Gesundheitszustandes / der Symptomatik / der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>k. A.: keine Angabe; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LOCF: last observation carried forward; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OSS: Overall Summary Score (Gesamtsummenscore); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TSS: Total Symptom Score</p>					

Da die Domänenscores einschließlich des KCCQ-TSS in den Summenscore KCCQ-OSS eingehen und daher bereits in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden, werden diese Ergebnisse lediglich ergänzend dargestellt und nicht zur Bewertung herangezogen. Unabhängig davon zeigen sich bei den einzelnen Domänen (wie bereits im Summenscore) keine signifikanten Effekte.

2.2 Endpunkte zur renalen Morbidität

Kombinierter Endpunkt zur renalen Morbidität

Der kombinierte Endpunkt zur renalen Morbidität wird in der durch den pU vorgelegten Operationalisierung nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da nicht sichergestellt ist, dass sämtliche Ereignisse des kombinierten Endpunkts für die betroffenen Patientinnen und Patienten eine spürbare Verschlechterung ihrer Erkrankung abbilden. Eine ausführliche Begründung findet sich in der Dossierbewertung A22-39 [1].

Die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts sowie seiner Komponenten zur renalen Morbidität sind ergänzend in Anhang A dargestellt.

Akute Nierenschädigung

In der Studie EMPEROR-Preserved wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten einer akuten Nierenschädigung (erhoben als PT akute Nierenschädigung gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA]) als sekundärer Endpunkt (Wirksamkeit) untersucht. Dieser Endpunkt wird zur Nutzenbewertung herangezogen, er bildet jedoch nur einen Teilaspekt der patienterlevanten Ereignisse der renalen Morbidität ab. Für eine umfassende Abbildung der renalen Morbidität (unter Berücksichtigung von z. B. chronische Niereninsuffizienz und Dialyse) liegen keine geeigneten Daten vor.

In Modul 4 A liegen Ergebnisse zu unterschiedlichen Operationalisierungen des Endpunkts akute Nierenschädigung (PT) vor, welche gemeinsam in Tabelle 2 dargestellt sind:

- akute Nierenschädigung (PT) als sekundärer Endpunkt zur renalen Morbidität: operationalisiert als Zeit bis zum ersten Ereignis
- akute Nierenschädigung (PT) als unerwünschtes Ereignis (UE) und SUE: operationalisiert als Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis (ergänzend dargestellt)

In den Auswertungen der Ereigniszeitanalysen zum sekundären Endpunkt akute Nierenschädigung (PT) wurden mehr Patientinnen und Patienten mit Ereignis als in den Auswertungen zu Nebenwirkungen berichtet. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis weicht somit zwischen den Operationalisierungen ab. Es wird davon ausgegangen, dass dies darin begründet ist, dass für die Auswertung des sekundären Endpunkts längere Beobachtungsdauern als für die Auswertungen zu Nebenwirkungen berücksichtigt wurden (Nebenwirkungen bis 7 Tage nach Behandlungsabbruch vs. sekundäre Endpunkte bis zum Studienende, siehe auch Dossierbewertung A22-39) und daher auch Ereignisse nach Behandlungsabbruch in die Auswertung des sekundären Endpunkts eingehen. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des sekundären Endpunkts herangezogen.

2.3 Ergebnisse

Die Ergebnisse zur renalen Morbidität / Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – 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 ^a
	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-Preserved					
Morbidität / Nebenwirkungen					
renale Morbidität (kombinierter Endpunkt)		keine verwertbaren Daten			
Akute Nierenschädigung					
PT (sekundärer Endpunkt) ^b	2997	k. A. 97 (3,2)	2991	k. A. 131 (4,4)	0,73 [0,56; 0,95]; 0,019 ^c
PT, UE (ergänzend dargestellt) ^d	2996	k. A. 81 (2,7)	2989	k. A. 107 (3,6)	RR: 0,76 [0,57; 1,00] ^e ; 0,053 ^f
PT, SUE (ergänzend dargestellt) ^d	2996	k. A. 81 (2,7)	2989	k. A. 107 (3,6)	RR: 0,76 [0,57; 1,00] ^e ; 0,053 ^f
a. sofern nicht anders angegeben, HR, 95 %-KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell; adjustiert bezüglich Region, Geschlecht, Alter, Diabetesstatus, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn					
b. erhoben als sekundärer Endpunkt über das PT akute Nierenschädigung gemäß MedDRA; es wird von einer Nachbeobachtung von 30 Tagen ausgegangen					
c. Ergebnis der eigenen Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [4]]): 0,74 [0,57; 0,96]; 0,021					
d. erhoben als UE bzw. SUE über das PT akute Nierenschädigung gemäß MedDRA; Nachbeobachtung 7 Tage					
e. Cochran-Mantel-Haenszel-Methode					
f. eigene Berechnung: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4])					
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MedDRA: Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Morbidität / Nebenwirkungen**Akute Nierenschädigung (PT)**

Für den Endpunkt akute Nierenschädigung (PT) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu optimierter Standardtherapie.

Subgruppen und Effektmodifikatoren

Für den Endpunkt akute Nierenschädigung (PT) liegen durch die Merkmale Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre), Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion (< 50 % vs. ≥ 50 %) keine Effektmodifikationen vor.

2.4 Zusammenfassung

In Tabelle 3 sind ausschließlich die im vorliegenden Addendum relevanten Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Intervention vs. Vergleich Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Morbidität / Nebenwirkungen		
Renale Morbidität (kombinierter Endpunkt)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Akute Nierenschädigung	k. A. vs. k. A. HR: 0,73 [0,56; 0,95] p = 0,019 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
KCCQ-OSS; Verbesserung ≥ 15 Punkte	22,3 % vs. 20,1 % RR: 1,05 [0,96; 1,15] p = 0,296	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens d. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; OSS: Gesamtsummenscore; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Tabelle 4 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen. Durch die Nachbewertung des Endpunkts akute Nierenschädigung (PT), ergibt sich ein zusätzlicher positiver Effekt in der Kategorie Nebenwirkungen.

Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu optimierter Standardtherapie (mehrsseitige Tabelle)

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Folgeerkrankungen und Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ akute Nierenschädigung: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar <ul style="list-style-type: none"> ▫ Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUEs); Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SUEs); Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs); Hypertensive Krise (SUEs); Basalzellkarzinom (SUEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar ▫ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs): <ul style="list-style-type: none"> - Alter (≥ 70 Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	schwerwiegende / schwere Folgeerkrankungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Myokardinfarkt <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht (Frauen): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

Durch die Nachbewertung des Endpunkts akute Nierenschädigung (PT), ergibt sich ein zusätzlicher positiver Effekt.

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten und der im Addendum nachbewertete Endpunkt akute Nierenschädigung ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Empagliflozin aus der Dossierbewertung A22-39 nicht. Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Empagliflozin unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A22-39 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 5: Empagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) ^{b, c}		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ohne T2DM und ohne CKD oder ▪ mit / ohne T2DM und mit CKD 	eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<ul style="list-style-type: none"> ▪ mit T2DM und ohne CKD 		Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Eine HFpEF ist im Kontext der vorliegenden Bewertung definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %.</p> <p>c. Die Aussage zum Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen der Studie EMPEROR-Preserved. Um sich für diese Studie zu qualifizieren, mussten die Patientinnen und Patienten bestimmte NT-proBNP-Schwellenwerte überschreiten. Es bleibt unklar, ob sich die beobachteten Effekte auf weitere Patientinnen und Patienten der Zielpopulation übertragen lassen.</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminal pro-Brain natriuretic Peptide; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 04.07.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-39_empagliflozin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Boehringer Ingelheim Pharma. Empagliflozin (Jardiance); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 08.07.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/810/#dossier>.
3. Boehringer Ingelheim Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1382: Empagliflozin(Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022.
4. Andrés AM, Mato AS. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

Anhang A Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt renale Morbidität

Tabelle 6: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) – 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 ^a
	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-Preserved					
renale Morbidität (kombinierter Endpunkt)	2997	k. A. 108 (3,6)	2991	k. A. 112 (3,7)	0,95 [0,73; 1,24]; 0,724
chronische Dialyse	2997	k. A. 11 (0,4)	2991	k. A. 11 (0,4)	0,92 [0,40; 2,13]; 0,849
Nierentransplantation	2997	k. A. 0 (0)	2991	k. A. 0 (0)	1,00 [n. b.; n. b.]; n. b.
anhaltende eGFR < 15 / < 10 ml/min/1,73 m ^{2b}	2997	k. A. 10 (0,3)	2991	k. A. 8 (0,3)	1,01 [0,39; 2,61]; 0,990
anhaltende eGFR- Reduktion um ≥ 40 %	2997	k. A. 99 (3,3)	2991	k. A. 107 (3,6)	0,92 [0,70; 1,21]; 0,547
<p>a. sofern nicht anders angegeben, HR, 95 %-KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell; adjustiert bezüglich Region, Geschlecht, Alter, Diabetesstatus, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn</p> <p>b. 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.</p> <p>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>					

Anhang B Kumulative Inzidenzkurven

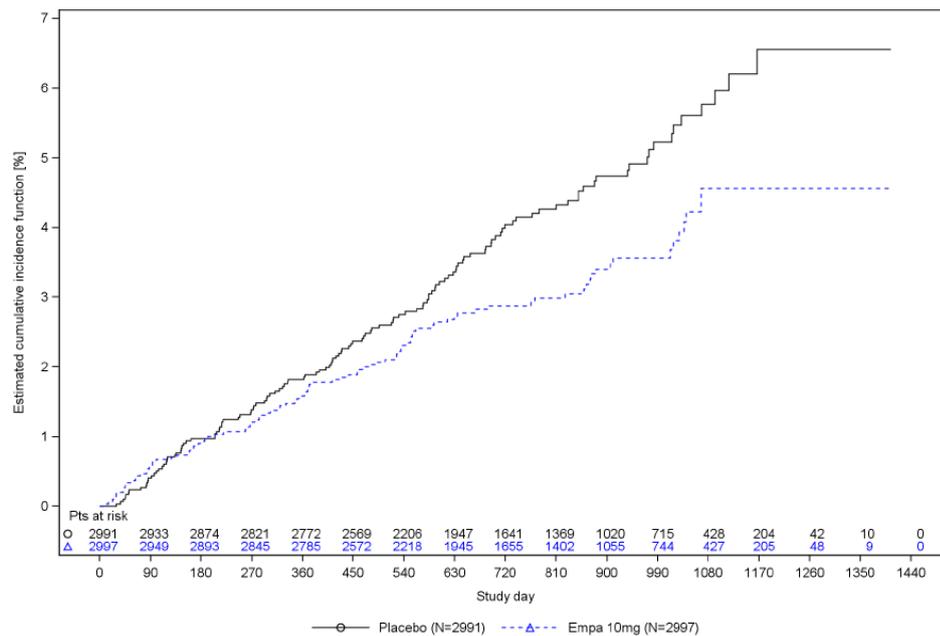


Abbildung 1: Kumulative Inzidenzkurven für den Endpunkt akute Nierenschädigung (Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Ereignis) der Studie EMPEROR-Preserved – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

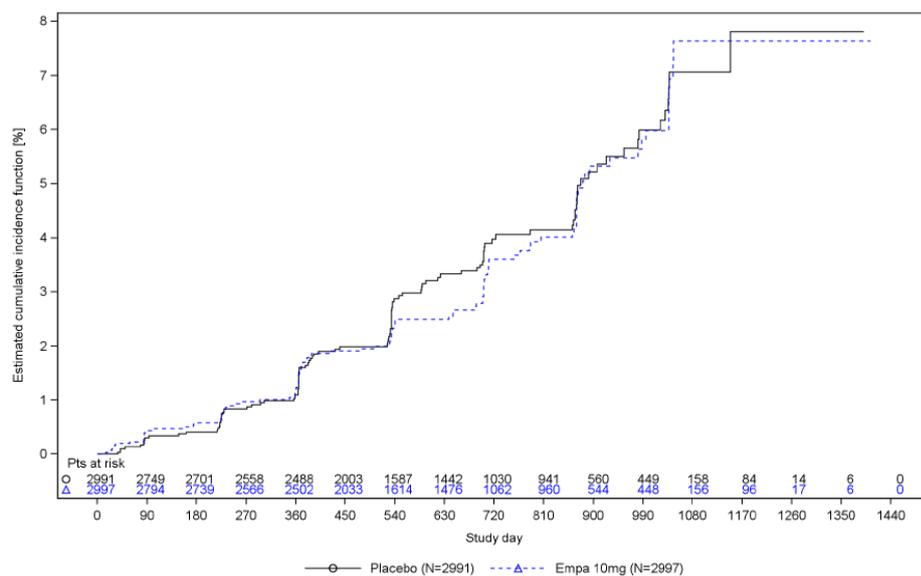


Abbildung 2: Kumulative Inzidenzkurven für den ergänzend dargestellten kombinierten Endpunkt zur renalen Morbidität (Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Ereignis) der Studie EMPEROR-Preserved – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie