

## **I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Empagliflozin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.07.2023 übermittelt.

### **Fragestellung**

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Empagliflozin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz	eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) <sup>b</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der AkdÄ nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</li> <li>▫ Es wird davon ausgegangen, dass nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Behandlung der chronischen Nierenerkrankung neben ACE-Hemmern oder AT-1-Antagonisten auch den Einsatz von SGLT2-Inhibitoren (im Speziellen Dapagliflozin) umfasst, sofern diese zulassungskonform bei Begleiterkrankungen bzw. der Grunderkrankung angezeigt sind. Die Ergänzung von SGLT2-Inhibitoren (im Speziellen Dapagliflozin) ergibt sich aus der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Beschlüssen des G-BA zu Finerenon vom 17.08.2023.</li> <li>▫ Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankung und ggf. vorhandener Komorbiditäten unter Vermeidung des Einsatzes von nephrotoxischen Wirkstoffen in beiden Behandlungsarmen erfolgt. Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformationen der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.</li> <li>▫ Placebo bzw. die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie der Grunderkrankung entspricht, wenn noch weitere Optionen einer Therapieoptimierung bestehen, nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.</li> <li>▫ Für die zu behandelnde Zielpopulation sind für Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) Zielwerte vor Studienbeginn zu definieren, die die Patientinnen und Patienten vor Beginn der Studie oder ggf. während einer Run-In Phase erreichen und während der Studie mittels patientenindividueller Therapie (z. B. Dosisanpassungen) halten sollten. Die Zielwerte sollen sich an den Behandlungsstandards der entsprechenden Erkrankungen orientieren und ggf. multiple Komorbiditäten berücksichtigen.</li> <li>▫ Es wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression weiterhin angestrebt wird, sodass eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation für die Patientinnen und Patienten noch nicht umfasst ist.</li> </ul> <p>ACE: Angiotensin-Konvertierungsenzym; AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft;                  AT-1: Angiotensin-1; BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch;                  SGLT2: Sodium dependent Glucose Transporter-2</p>	

Der G-BA weist im Zusammenhang mit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darauf hin, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit

im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des Bundessozialgerichts zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.

Der Hinweis des G-BA, dass nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Behandlung der chronischen Nierenerkrankung den Einsatz von Angiotensin-Konvertierungsenzym(ACE)-Hemmern oder Angiotensin-1(AT-1)-Antagonisten umfasst, wird in dieser Nutzenbewertung gemäß der in den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen des G-BA zu Finerenon (in der Indikation Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung in Verbindung mit Typ-2-Diabetes) bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie angepasst und um Natrium/Glukose-Cotransporter-2(SGLT2)-Inhibitoren (im Speziellen Dapagliflozin) ergänzt. In den Tragenden Gründen wird diese Ergänzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um SGLT2-Inhibitoren, im Speziellen Dapagliflozin, damit begründet, dass nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und unter Berücksichtigung der Sachverständigen im Stellungnahmeverfahren mittlerweile zudem der Stellenwert von Dapagliflozin zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz – stadiumübergreifend – hervorgehoben werde. Für Dapagliflozin wurde für Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz ohne symptomatische, chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, und für Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz mit zusätzlich symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz als Komorbidität, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Daher wurde die Auswahl der Wirkstoffe, die eingesetzt werden sollen, vom G-BA um Dapagliflozin ergänzt. Da die Beschlüsse zu Finerenon in einem zu Empagliflozin analogen Anwendungsgebiet gefasst wurden, wird davon ausgegangen, dass die dort aktuell bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie auch für die vorliegende Nutzenbewertung gilt.

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese enthielt jedoch noch nicht die Ergänzung um SGLT2-Inhibitoren (im Speziellen Dapagliflozin).

Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 2), die gemäß den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen des G-BA zu Finerenon angepasst wurde. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Im Folgenden wird der Begriff chronische Niereninsuffizienz mit dem international gebräuchlicheren und auch in der englischsprachigen Fachinformation verwendeten Begriff chronische Nierenerkrankung (CKD) gleichbedeutend verwendet.

## Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung identifiziert.

Die vom pU eingeschlossene Studie EMPA-KIDNEY sowie die ergänzend vom pU vorgelegten Daten zu Teilpopulationen der Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist. Dies wird im Folgenden begründet.

### **Vom pU vorgelegte Evidenz**

#### *Studie EMPA-KIDNEY*

Bei der Studie EMPA-KIDNEY handelt es sich um eine placebokontrollierte doppelblinde RCT zu Empagliflozin. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer CKD mit dem Risiko einer Krankheitsprogression und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von  $\geq 20$  bis  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer eGFR von  $\geq 45$  bis  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mit einem Urin Albumin-Kreatinin-Quotienten (UACR) von  $\geq 200$  mg/g (oder einem Protein-Kreatinin-Quotienten von  $\geq 300$  mg/g). Die Patientinnen und Patienten sollten eine angemessene Dosis Renin-Angiotensin-Aldosteron-System(RAAS)-Hemmer (entweder ACE-Hemmer oder AT-1-Antagonisten) erhalten, außer, sie vertrugen eine solche Behandlung nicht oder diese war nicht indiziert. Insgesamt wurden 6609 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Empagliflozin (N = 3304) oder der Placebogruppe (N = 3305) zugeordnet. Zusätzlich sollten die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen durch ihre behandelnde Ärztin oder ihren behandelnden Arzt eine individuelle Standardbehandlung unter Einbezug von kardiovaskulären Risikofaktoren und vorliegenden Komorbiditäten (wie z. B. Bluthochdruck, Diabetes) entsprechend den lokalen, nationalen oder internationalen Leitlinien erhalten.

Primärer Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt aus Progression der Nierenerkrankung und kardiovaskulärem Tod. Patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

#### *Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved*

Bei den 3 Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved handelt es sich um placebokontrollierte RCTs zu Empagliflozin, die bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren vom pU vorgelegt wurden: die Studie EMPA-REG OUTCOME im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2, die Studie EMPEROR-Reduced im Anwendungsgebiet symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und die Studie EMPEROR-Preserved im Anwendungsgebiet symptomatische,

chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion. Die jeweiligen Angaben zu Studiendesign und zu Charakteristika der entsprechenden Gesamtpopulationen der Studien sind detailliert für die Studie EMPA-REG OUTCOME in der Dossierbewertung A16-12, für die Studie EMPEROR-Reduced in der Dossierbewertung A21-93 und für die Studie EMPEROR-Preserved in der Dossierbewertung A22-39 dargestellt.

Der pU bildet nach eigenen Angaben aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz aus den 3 oben genannten Studien jeweils Teilpopulationen basierend auf den Diagnosekriterien der Kidney-Disease:-Improving-Global-Outcomes(KDIGO)-Leitlinie und stellt die Ergebnisse ergänzend dar. Das verwendete Kriterium war dabei eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und / oder ein UACR ≥ 30 mg/g. Ob diese Kriterien für alle diese Patientinnen und Patienten bereits seit mindestens 3 Monaten vorlagen (wie von der KDIGO bei der Diagnose der CKD gefordert), ist unklar. Durch die Einteilung des pU ergibt sich aus der Studie EMPA-REG OUTCOME eine Teilpopulation mit 2359 Patientinnen und Patienten (1171 im Interventions- und 1188 im Vergleichsarm) und aus den vom pU metaanalytisch zusammengefassten Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved eine Teilpopulation mit 6610 Patientinnen und Patienten (3331 im Interventions- und 3279 im Vergleichsarm).

#### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt***

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der CKD unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) festgelegt. Nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse wird davon ausgegangen, dass eine Behandlung der CKD neben ACE-Hemmern oder AT-1-Antagonisten auch den Einsatz von SGLT2-Inhibitoren (im Speziellen Dapagliflozin) umfasst, sofern diese zulassungskonform bei Begleiterkrankungen bzw. der Grunderkrankung angezeigt sind. In der Studie EMPA-KIDNEY sowie den 3 vom pU ergänzend vorgelegten Studien war jedoch, mit Ausnahme der Studienmedikation im Interventionsarm, der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren prinzipiell nicht erlaubt. Das Verbot von SGLT2-Inhibitoren (außer im Interventionsarm der Studien) ermöglichte in keiner der 4 Studien eine Behandlung der CKD unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) im Sinne einer optimierten Standardtherapie entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die vom pU vorgelegte Studie EMPA-KIDNEY sowie die ergänzend vorgelegten Daten zu Teilpopulationen der 3 Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved sind daher für die Bewertung des Zusatznutzens für die vorliegende Fragestellung nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Empagliflozin.

Tabelle 3: Empagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz	eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der AkdÄ nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</li> <li>▫ Es wird davon ausgegangen, dass nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Behandlung der chronischen Nierenerkrankung neben ACE-Hemmern oder AT-1-Antagonisten auch den Einsatz von SGLT2-Inhibitoren (im Speziellen Dapagliflozin) umfasst, sofern diese zulassungskonform bei Begleiterkrankungen bzw. der Grunderkrankung angezeigt sind. Die Ergänzung von SGLT2-Inhibitoren (im Speziellen Dapagliflozin) ergibt sich aus der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Beschlüssen des G-BA zu Finerenon vom 17.08.2023.</li> <li>▫ Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankung und ggf. vorhandener Komorbiditäten unter Vermeidung des Einsatzes von nephrotoxischen Wirkstoffen in beiden Behandlungsarmen erfolgt. Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformationen der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.</li> <li>▫ Placebo bzw. die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie der Grunderkrankung entspricht, wenn noch weitere Optionen einer Therapieoptimierung bestehen, nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.</li> <li>▫ Für die zu behandelnde Zielpopulation sind für Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) Zielwerte vor Studienbeginn zu definieren, die die Patientinnen und Patienten vor Beginn der Studie oder ggf. während einer Run-In Phase erreichen und während der Studie mittels patientenindividueller Therapie (z. B. Dosisanpassungen) halten sollten. Die Zielwerte sollen sich an den Behandlungsstandards der entsprechenden Erkrankungen orientieren und ggf. multiple Komorbiditäten berücksichtigen.</li> <li>▫ Es wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression weiterhin angestrebt wird, sodass eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation für die Patientinnen und Patienten noch nicht umfasst ist.</li> </ul> <p>ACE: Angiotensin-Konvertierungsenzym; AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; AT-1: Angiotensin-1; BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch; SGLT2: Sodium dependent Glucose Transporter-2</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.