

## **Gemeinsame Stellungnahme zu den Nutzenbewertungen gemäß § 35a SGB V zum Wirkstoff**

### **Empagliflozin (Niereninsuffizienz)**

Projekt: A23-78 Version: 1.0 Stand: 30.10.2023 IQWiG-Berichte – Nr. 1670 DOI: 10.60584/A23-78

Projektnummer IQWiG A23-78: Version 1.0

IQWiG-Berichte – Nr. 1670 DOI: 10.60584/A23-78 vom 30.10.2023

Vorgangsnummern: 2023-03-01-D-908

### **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin**

**(Niereninsuffizienz); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023**

**[Zugriff: 03.11.2023]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-78>).**

### **Hintergrund**

Empagliflozin ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet: Empagliflozin zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung.

Es wird vom G-BA 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.

Es wird in der Nutzenbewertung angemerkt, dass nach Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine relevanten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier Dapagliflozin) für die vorliegende Fragestellung identifiziert wurden. Es wurde geschlussfolgert, daß die vom pU vorgelegten Studien nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber Dapagliflozin geeignet sind, da diese Vergleichstherapie in der Behandlung der CKD nicht einer optimierten Standardtherapie entsprach.

In der vorliegenden Evaluierung wird Dapagliflozin, nach Publikation der Ergebnisse der DAPA-CKD Studie (1) und zulassungskonform im Gebiet ab Herbst 2020 berücksichtigt. Genau gesehen hat mit dem Beschluss vom 20. 5. 2021 der G-BA Dapagliflozin einen beträchtlichen Zusatznutzen bei chronischer Herzinsuffizienz und erst ab Februar 2022 Dapagliflozin in der Behandlung der chronischen Nierenerkrankung zugestanden.

## Stellungnahme zu der Bewertung

Die Ergänzung von SGLT2-Inhibitoren (im speziellen Dapagliflozin) als Vergleichstherapie ergab sich aus der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Beschlüssen des G-BA zu Finerenon vom 17.08.2023 (2) d.h. nach Ende der EMPA-KIDNEY Studie (3).

Drei der vom pU zur Beurteilung eingeschlossene Studien werden als ergänzend beurteilt (d.h. waren bereits in früheren Nutzenbeurteilungsverfahren enthalten). Dies sind die EMPAREG-OUTCOME Studie (Studienzeitraum 30.08.2010 bis 13.04.2015), die EMPEROR-REDUCED Studie (Studienzeitraum 06.04.2017 bis 01.05.2020) und die EMPEROR-PRESERVED Studien (Studienzeitraum 27.03.2017 bis 26.04.2021), (4-7). Nur die EMPA-KIDNEY Studie (Studienzeitraum 01.02.2019 bis 05.07.2022) wurde als tragend beurteilt (3).

Die hier aufgeführten Zeitpunkte der Studiendurchführung der EMPA-KIDNEY Studie zeigen eine 5-monatige Überschneidung mit der Zulassung von Dapagliflozin auf der Basis der Ergebnisse der DAPA-CKD Studie. Es wurde im Steuerungskomitee der EMPA-KIDNEY Studie diskutiert, dass ein drop-in von Dapagliflozin das Studienergebnis schmälern könnte. Dies war aber nicht der Fall, sodass gefolgert werden kann, dass die angemessene Vergleichstherapie, obwohl zugelassen, sich nicht sofort als Standardtherapie durchsetzte.

Alle vom pU eingereichten 4 Studien (siehe oben) sind gemäß der IQWiG Beurteilung für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie (hier Dapagliflozin) nicht umgesetzt ist. Die Begründung lautet, dass der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) festgelegt hat. Nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse wird davon ausgegangen, dass eine Behandlung der chronischen Nierenerkrankung neben ACE-Hemmern oder AT-1-Rezeptorantagonisten 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 randomisierten kontrollierten Studien war, aus designtechnischen (Plazebo Kontrolle) Gründen, mit Ausnahme der Studienmedikation im Interventionsarm, der Einsatz von weiteren SGLT2-Inhibitoren ausgeschlossen. Der Ausschluss von SGLT2-Inhibitoren (außer im Interventionsarm der Studien) ermöglichte in keiner der 4 Studien eine Behandlung der chronischen Nierenerkrankung unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) im Sinne einer optimierten Standardtherapie entsprechend mit Dapagliflozin. Es wird verfahrenstechnisch vom IQWiG gefolgert, dass 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 nicht für die Bewertung des Zusatznutzens auf der Basis eines festgelegten Protokolls für die in Auftrag gegebenen Fragestellung geeignet sind, da ein Vergleich von Dapagliflozin mit Empagliflozin nicht umgesetzt wurde.

Die IQWiG Forderung allerdings, Dapagliflozin in der Therapie der chronischen Nierenerkrankung vor dem G-BA-Beschluß am 17.8.23 zu Dapagliflozin bei chronischer Nierenerkrankung als zweckmäßige Vergleichstherapie in der EMPA-KIDNEY-Studie umzusetzen, wäre off-label gewesen, da damals noch

keine Studienergebnisse vorlagen, die SGLT2-Inhibitoren zulassungskonform zur Standardtherapie der chronischen Nierenerkrankung bei Typ 2 Diabetes mellitus gemacht hätten.

Die AWMF unterstützte den G-BA bei der Anhörung der Fachgesellschaften in der Definition und dem Einbringen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, und sie koordinierte diesen Prozess. Die Nephrologie (DGfN) wurde bei der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mit einem Votum eingebunden. Der Grund könnte sein, dass positive Outcomestudien zur Erhaltung von Nierengesundheit oder der Progressionsverzögerung chronischer Nierenerkrankungen seit dem Jahr 2001 (AT-1 Rezeptorantagonisten Studien) nicht mehr erstellt werden konnten. Es hätte von Seiten der Fachgesellschaft (DGfN) hier durchaus den Einwand gegeben, dass eine zweckmäßige Vergleichstherapie bei einem sich sehr rasch entwickelnden Gebiet (Monate bis wenige Jahre) besonderen Kriterien genügen muss, d.h. ein direkter Vergleich, vom Studiendesign her gesehen, gar nicht mehr möglich war. Es könnte die Aufgabe des IQWiG demnach sein die Daten beider SGLT2-Inhibitoren, Dapagliflozin und Empagliflozin, indirekt zu vergleichen. Wenn das IQWiG sich im Beurteilungsprozess formal gebunden sieht, dann müsste der Auftrag erweitert werden. Die Fachgesellschaften sehen nach dem abgeschlossenen Prozess nun den G-BA in einer besonderen Funktion, die sich von der IQWiG Beurteilung lösen müsste.

Ein Alleinstellungsmerkmal der EMPA-KIDNEY Studie ist die Untersuchung einer großen Gruppe Nierenkranker ohne Typ 2 Diabetes Mellitus (z.B. Glomerulonephritis) und einer Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate) grösser als 20 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Diese Subgruppen sind in der DAPA-CKD Studie nur gering vertreten und deshalb bei weitem nicht ausreichend untersucht. Die EMPA-KIDNEY Studie hatte dagegen aus ethischen Gesichtspunkten keinen nennenswerten Anteil von Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung oder Herzinsuffizienz eingeschlossen. DAPA-CKD und EMPA-KIDNEY sind komplementäre Studien, die durch die Untersuchung unterschiedlicher Patientenkollektive einen Mehrwert schaffen. Hier mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zu argumentieren wird der Sache nicht gerecht.

**Hypothesen:** Es wäre laut IQWiG möglich gewesen Dapagliflozin, als Vergleichstherapie beim Design der EMPA-KIDNEY Studie in den Jahren 2016-2018, zu berücksichtigen. Allerdings waren die Ergebnisse von DAPA-CKD zu diesem Zeitpunkt noch nicht verfügbar. Das Design wäre eine Non-Inferiority Studie, ein Vergleich von Dapagliflozin mit Empagliflozin. Das Erreichen von Superiority, in einem Wirkungsvergleich zweier Gliblozine - Empagliflozin und Dapagliflozin – ist allerdings auch durch eine massive Anhebung der Fallzahl nicht realistisch. Eine zweite Möglichkeit wäre eine Studienprotokolländerung gewesen, bei laufender EMPA-KIDNEY Studie. Diese Änderung, ein forciertes Einbringen von Dapagliflozin in den Placeboarm der Studie, in die letzten 5 Monate der Laufzeit der Studie, hätte zu einem verfälschten Ergebnis geführt und damit die Studie entwertet. Wissenschaftlich gesehen ist dieser Ansatz kontraproduktiv, da die Interpretation der Endpunkte erschwert wäre.

EMPA-KIDNEY ist eine Investigator initiierte Studie (IIT, Universität Oxford) mit dem Background Sponsor Boehringer Ingelheim Deutschland. Das Design der Studie wurde bewusst gewählt, um einen Mehrwert an Wissen zu erreichen, und nicht eine der DAPA-CKD ähnliche/identische Studie nachzubilden. Diese Studie hätte einen allenfalls marginalen wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn gebracht. Den Investigatoren, klinischen Forschern und Ärzten, die Freiheit des Designs durch spezielle Vorgaben zu nehmen ist nicht angebracht. Der Mehrwert von DAPA-CKD und EMPA-KIDNEY liegt im Studium von unterschiedlichen Patientenkollektiven. Der Vergleich der Ergebnisse führt zu einer Bereicherung im ärztlichen Handeln und ist letztendlich zum Wohl von Patienten.

## Zusammenfassende Schlussfolgerungen

Die vorliegende Bewertung des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Empagliflozin, Niereninsuffizienz; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-78>) lehnen wir aus den oben genannten Gründen ab.

Aufgrund formaler Vorgaben (zVT) vernachlässigt die Begutachtung des IQWiG wissenschaftliche und studientechnische Gesichtspunkte. Ein anderes Studiendesign hätte zum Zeitpunkt der Initiation der Studie keinen wissenschaftlichen oder versorgungsrelevanten Mehrwert gehabt. Der Vergleich mit Dapagliflozin wäre nicht möglich gewesen. In der vorliegenden Bewertung werden die aufgestellten formalen Vorgaben des G-BA ohne Abweichung, berücksichtigt. Diese sind aber nicht realistisch und können im vorliegenden Fall nicht angewendet werden. Dieser Evaluierung schließt sich auch der vom IQWiG ausgewählte medizinisch-fachlichen Berater (externer Sachverständiger) an, der gleichzeitig die Gesellschaft für Innere Medizin vertritt, aber nicht an der Erstellung des Dossiers beteiligt war. Der G-BA sollte unsere Argumente gegenüber dem Gutachten des IQWiGs zum Dossier des pU entsprechend würdigen.

## Literatur

1. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-1446
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz) [online]. 2022 [Zugriff: 19.08.2023]. URL: [https://www.gba.de/downloads/40-268-8265/2022-02-17\\_AM-RL-XII\\_Dapagliflozin\\_D-713\\_TrG.pdf](https://www.gba.de/downloads/40-268-8265/2022-02-17_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-713_TrG.pdf)
3. Herrington W, Staplin N, Wanner C et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388:117-127
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(22): 2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
5. Packer M, Anker SD, Butler J et al. *N Engl J Med* 2020;383:1413-1424
6. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451-1461.
7. Packer M, Butler J, Zannad F et al Empagliflozin and Major Renal Outcomes in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;385:1531-1533

## **Autoren**

Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von

### **Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)**

Prof. Dr. Peter Mertens (Magdeburg)

Prof. Dr. Christoph Wanner (Würzburg und Oxford)

### **Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)**

Prof. Dr. Baptist Gallwitz (Tübingen)

Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland (Aachen)

### **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)**

Prof. Dr. Bernd Nowak (Frankfurt a.M.)

Prof. Dr. Michael Böhm (Homburg/Saar)

Prof. Dr. Ulrich Laufs (Leipzig)

Prof. Dr. Nikolaus Marx (Aachen)

### **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)**

Prof. Dr. Tilmann Sauerbruch (Bonn)

Prof. Dr. Georg Ertl (Würzburg)

### **Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e. V.**

PD Dr. Kurt Bestehorn (Zell)