



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Empagliflozin

Vom 6. Januar 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	17
4.	Verfahrensablauf.....	17
5.	Beschluss	20
6.	Anhang	29
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	29
B.	Bewertungsverfahren	35
1.	Bewertungsgrundlagen	35
2.	Bewertungsentscheidung.....	35
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
2.2	Nutzenbewertung	35
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	36
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	37
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	41
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	42

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	42
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	44
5.1	Stellungnahme Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	44
5.2	Stellungnahme AstraZeneca GmbH	92
5.3	Stellungnahme Novo Nordisk Pharma GmbH.....	97
5.4	Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	104
5.5	Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH.....	128
5.6	Stellungnahme Bayer Vital GmbH.....	176
5.7	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	186
5.8	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (DGPR)	192
	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Empagliflozin (Jardiance) gemäß Fachinformation	
	195	
D.	Anlagen.....	217
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	217
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	233

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Empagliflozin (Jardiance) wurde am 15. August 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 17. Juni 2021 hat Empagliflozin die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 12. Juli 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Empagliflozin

mit dem neuen Anwendungsgebiet (chronische Herzinsuffizienz) eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Oktober 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Empagliflozin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Empagliflozin (Jardiance) gemäß Fachinformation

Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Januar 2022):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Empagliflozin:

Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Zur Behandlung der Herzinsuffizienz sind grundsätzlich folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffe aus folgenden Wirkstoffklassen zugelassen:

- Angiotensin-converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer): Captopril, Cilazapril, Enalapril, Lisinopril, Perindopril und Ramipril
- AT1-Rezeptorblocker (ARB): Candesartan, Losartan und Valsartan
- Beta-Adrenozeptor-Antagonisten: Bisoprolol, Carvedilol, Metoprololsuccinat und Nebivolol
- Digitalisglykoside
- Diuretika: z. B. Thiazide (Hydrochlorothiazid)
- Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist (MRA): z. B. Spironolacton, Eplerenon
- Ivabradin
- Sacubitril/Valsartan
- der SGLT-2-Inhibitor Dapagliflozin

Dabei gelten folgende Einschränkungen: AT1-Rezeptorenblocker sind nur zugelassen zur Behandlung der Herzinsuffizienz, wenn Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer nicht vertragen werden oder ggf. als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern. Beta-Adrenozeptor-Antagonisten sind zugelassen zur Behandlung der stabilen chronischen gering bis mäßig ausgeprägten Herzinsuffizienz bei eingeschränkter systolischer Ventrikelfunktion (Ejektionsfraktion $\leq 40\%$), zusätzlich zur üblichen Standardtherapie mit ACE-Hemmern und/oder Diuretika und ggf. Digitalisglykosiden. Digitalisglykoside sind lediglich für die Behandlung der manifesten chronischen Herzinsuffizienz (aufgrund einer systolischen Dysfunktion) zugelassen. Diuretika sind bei der Behandlung der Herzinsuffizienz nur indiziert, sofern Ödeme aufgrund einer Herzinsuffizienz auftreten oder, wie beispielsweise der Wirkstoff Hydrochlorothiazid, als adjuvante symptomatische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu ACE-Hemmern.

zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft in Betracht.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

Richtlinie des G-BA zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL)

- Es liegen Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz vor (https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2574/DMP-A-RL_2021-03-18_iK-2021-10-01.pdf).

Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (Anlage XII der AM-RL)

- Sacubitril/Valsartan (Beschluss vom 16. Juni 2016)
- Dapagliflozin (Beschluss vom 20. Mai 2021)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Vorliegend wird davon ausgegangen, dass Empagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion eingesetzt wird.

In den Leitlinien werden sowohl ACE-Hemmer als auch Beta-Adrenozeptor-Antagonisten für Patienten mit Herzinsuffizienz aller NYHA-Klassen empfohlen. AT1-Rezeptorenblocker (ARB) werden entsprechend der Zulassung bei ACE-Hemmer Intoleranz empfohlen. Gemäß Leitlinien wird der Einsatz von Diuretika bei NYHA-Klasse II - additiv zur Standardtherapie - nur empfohlen, sofern auch Anzeichen einer Flüssigkeitsretention vorliegen. Mineralkortikoid-Rezeptorantagonist (MRA) werden bei Patienten der NYHA-Klasse II-IV, die trotz Therapie mit einem ACE-Hemmer und Beta-Adrenozeptor-Antagonisten symptomatisch bleiben sowie bei Patienten der NYHA-Klasse II nach Myokardinfarkt empfohlen. Digitalisglykoside werden aufgrund des eingeschränkten Sicherheitsprofils vorwiegend in der Zweitlinie empfohlen, sofern eine Standardtherapie nicht ausreichend ansprechen sollte. Diese Wirkstoffklasse kommt daher im vorliegenden Anwendungsgebiet ebenfalls nicht regelhaft als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Gleiches trifft auf Ivabradin zu, da es nur bei Beta-Adrenozeptor-Antagonisten-Intoleranz oder nur additiv bei Patienten mit Herzfrequenz ≥ 75 /min empfohlen wird. Gemäß Leitlinienempfehlungen² sollte den Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, Beta-Adrenozeptor-Antagonisten und MRA symptomatisch sind, ein Wechsel von ACE-Hemmern auf Sacubitril/Valsartan empfohlen werden. Aufgrund der derzeit bestehenden Unsicherheiten bei Sacubitril/Valsartan bezüglich der Schwierigkeiten in der Umstellungsphase und des Nebenwirkungsprofils ist jedoch bei diesen Patienten besonders auf Kontraindikationen und Unverträglichkeiten zu achten.

Vor diesem Hintergrund wird für Empagliflozin zur Behandlung von Erwachsenen mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Da die Gabe von Empagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie erfolgt, wird davon ausgegangen, dass die Patienten in beiden Studienarmen optimal behandelt werden: es wird eine leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung der Herzinsuffizienz und Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt. Die adäquate Behandlung der Grunderkrankung sollte dabei im Dossier

² <https://www.leitlinien.de/nvl/html/nvl-chronische-herzinsuffizienz/3-auflage/kapitel-6#section-1>

anhand der Patientencharakteristika (beispielsweise HbA1c-Wert, Ödeme, Herzrhythmusstörungen, etc.) nachvollziehbar dokumentiert werden. Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel sind zu beachten; Abweichungen sind gesondert zu begründen.

Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse des Patienten soll in beiden Studienarmen erfolgen. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapieinitiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome sowie bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen. Die Begleit- und Basismedikation bei Studieneintritt sowie Änderungen bezüglich der Begleit- bzw. Basismedikation sind zu dokumentieren.

Der Zusatznutzen wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern keine weitere Optimierungsmöglichkeit besteht, ist zu dokumentieren und darzulegen, dass ggf. noch bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet bzw. ausgeschöpft sind.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Empagliflozin wie folgt bewertet:

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin legt der pharmazeutische Unternehmer die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Reduced vor, in der Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 40\%$ untersucht wurden. Für eine Aufnahme in die Studie mussten die Teilnehmer außerdem erhöhte NT-proBNP³-Werte bei der ersten Visite aufweisen, die gemäß Einschlusskriterien wie folgt definiert wurden:

- NT-proBNP ≥ 2500 pg/ml (≥ 5000 pg/ml bei VHF⁴), wenn LVEF $36\% \leq$ bis $\leq 40\%$
- NT-proBNP ≥ 1000 pg/ml (≥ 2000 pg/ml bei VHF), wenn LVEF $31\% \leq$ bis $\leq 35\%$:
- NT-proBNP ≥ 600 pg/ml (≥ 1200 pg/ml bei VHF), wenn LVEF $\leq 30\%$, oder wenn LVEF $\leq 40\%$ und eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 12 Monate dokumentiert wurde.

Die verabreichte medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz bestand aus Kombinationen der Wirkstoffklassen ACE-Hemmer, ARB⁵, Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, orale Diuretika, MRA⁶, Sacubitril/Valsartan sowie Ivabradin, und sollte den nationalen und internationalen

³ NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

⁴ VHF: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern

⁵ ARB: AT1-Rezeptorblocker

⁶ Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist

Empfehlungen entsprechen. Bei Bedarf sollte auch die Versorgung mit Defibrillatoren (ICD⁷) und kardialen Resynchronisationstherapien (CRT) sichergestellt sein.

Insgesamt wurden 3730 Studienteilnehmer eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme Empagliflozin versus Placebo randomisiert. Es wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfasst. Die Studie wurde ereignisgesteuert durchgeführt, dabei betrug die mediane Behandlungsdauer 1,2 Jahre.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend dargestellten Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM werden nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.⁸

Einschränkung der untersuchten Studienpopulation

Durch die oben genannten Einschlusskriterien in Bezug erhöhte NT-ProBNP-Werte fand eine Selektion der infrage kommenden Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion statt, die bereits die Screeningphase durchlaufen hatten. Dies führte zu einer Einschränkung der Studienpopulation. Demnach wurden 36 % der gescreenten Studienteilnehmer aufgrund der erforderlichen erhöhten NT-ProBNP-Werte von einer Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, obwohl das zugelassene Anwendungsgebiet keine Limitationen in Bezug auf NT-proBNP-Werte vorsieht, so dass Empagliflozin auch für diese Teilpopulation angezeigt gewesen wäre. In der Studie EMPEROR-Reduced wurden insbesondere Patientinnen und Patienten untersucht, die stark reduzierte LVEF und erhöhte NT-proBNP-Werte aufwiesen, bzw. die bereits wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden. Dies deutet auf eine Patientenselektion mit prognostisch relevanten Faktoren für einen ungünstigen Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz hin.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Studie sollte eine adäquate, patientenindividuelle Therapie sowohl der Herzinsuffizienz also auch weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten (insbesondere Diabetes mellitus Typ 2) gemäß nationalen und internationalen Empfehlungen gewährleistet sein. Während der Studie konnten Anpassungen in der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz vorgenommen werden. Allerdings musste die Therapie mindestens für eine Woche vor der ersten Visite sowie während der Screeningphase bis zur Randomisierung stabil sein.

In der Studie EMPEROR-Reduced bekamen insgesamt 73 % der Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARB, ca. 96 % erhielten Betablocker und 77 % zusätzlich MRA. Hinsichtlich der durchgeführten Therapieanpassungen während der Studie wurde bei 32 % Studienteilnehmern im Interventionsarm versus 39 % im Vergleichsarm eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz neu begonnen bzw. verändert. Hierbei betraf die häufigste Anpassung die Behandlung mit Diuretika. Beispielsweise bestand zu Studienbeginn bei ca. 30 % der Patientinnen und Patienten keine Therapie mit MRA. Im weiteren Studienverlauf wurde bei 7 % im Interventions- und 9 % im Vergleichsarm, jeweils eine neue Therapie mit MRA begonnen oder verändert.

Detaillierte Informationen über die Art der durchgeführten Therapieanpassungen sowie detaillierte Angaben über die Therapien zur Behandlung der Komorbiditäten und deren Anpassungen liegen nicht vor.

Gemäß Leitlinienempfehlungen² wird bei Patientinnen und Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern oder ARB, Betablockern und MRA Symptome zeigen, ein Wechsel auf Sacubitril/Valsartan (Angiotensinrezeptor-Neprilysin-Inhibitor, ARNI) empfohlen. Dabei ist jedoch aufgrund der derzeit bestehenden Unsicherheiten bezüglich der

⁷ ICD: implantierbarer Kardioverter / Defibrillator)

⁸ Die Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM werden in der Dossierbewertung des IQWiG (A21-93) beschrieben

Schwierigkeiten in der Umstellungsphase und des Nebenwirkungsprofils bei diesen Patienten besonders auf Kontraindikationen und Unverträglichkeiten zu achten. In Bezug auf die Anwendung von Sacubitril/Valsartan wird festgestellt, dass 19 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn mit Sacubitril/Valsartan vorbehandelt waren und im Studienverlauf bei 7 % eine Anpassung bzw. ein Neubeginn der Therapie mit Sacubitril/Valsartan erfolgte. Es wird davon ausgegangen, dass die Eskalation mit Sacubitril/Valsartan in der Studie weitgehend der Versorgungsrealität in Deutschland entspricht.

Insgesamt ist mit ca. 65 % von einem relativ hohen Anteil an Studienteilnehmern auszugehen, die keine Therapieanpassung während der Studie erfahren haben. Im Vergleichsarm erhielten weit weniger als die Hälfte der Studienteilnehmer im Vergleichsarm Therapieanpassungen. In Anbetracht der Tatsache, dass wegen der Einschlusskriterien vorwiegend Erwachsene mit prognostisch relevanten Faktoren für einen ungünstigen Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz untersucht wurden, und weniger als 50 % der Patientinnen und Patienten eine Therapieanpassung im Studienverlauf erfahren haben, kann nicht abschließend beurteilt werden, ob tatsächlich alle Optimierungsmöglichkeiten in der Studie ausgeschöpft wurden.

In der Gesamtschau lässt sich nicht eindeutig beurteilen, ob im Rahmen der in der Studie durchgeführten patientenindividuellen Therapie alle Optimierungsmöglichkeiten im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern eine weitere Anpassung angezeigt war, tatsächlich ausgeschöpft wurden. Trotz dieser Unsicherheiten wird von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Tod

Weder für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ noch für den Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Gesamthospitalisierung

Beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ zeigt sich in der Studie EMPEROR-Reduced ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm.

Myokardinfarkt

Für den kombinierten Endpunkt „Myokardinfarkt“, bestehend aus den Einzelkomponenten „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „tödlicher Myokardinfarkt“ ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch für die jeweils Einzelkomponenten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Schlaganfall

Für den kombinierten Endpunkt „Schlaganfall“, bestehend aus den Einzelkomponenten „nicht tödlicher Schlaganfall“ und „tödlicher Schlaganfall“ ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch für die jeweils Einzelkomponenten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Renale Morbidität

Der Endpunkt „renale Morbidität“ wurde im Rahmen eines kombinierten Endpunkts erhoben. Zudem lagen im Dossier Daten für die Einzelkomponenten „chronische Dialyse“,

„Nierentransplantation“ und „anhaltende Reduktion der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)“ vor. Letztere wurde operationalisiert entweder als anhaltende eGFR-Reduktion um $\geq 40\%$ bzw. anhaltende $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (sofern eine $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Studienbeginn vorlag) oder anhaltende $eGFR < 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (sofern eine $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Studienbeginn vorlag).

Die Einzelkomponenten „chronische Dialyse“, „Nierentransplantation“, und anhaltende $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ bzw. $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sind patientenrelevant und vom Ausmaß der Schwere her vergleichbar. Eine relative Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$ hingegen ist nicht vor vergleichbarer Schwere wie die übrigen Endpunkte. Aus diesem Grund ist eine Zusammenfassung der drei Einzelkomponenten nicht sinnvoll und kann nicht interpretiert werden.

Im Stellungnahmeverfahren wurden Daten mit einer weiteren Operationalisierung des kombinierten renalen Morbiditätseindpunkts, die wie folgt definiert wurden:

- anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$
- Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) mit der Operationalisierung:
 - chronische Dialyse,
 - Nierentransplantation, oder
 - Anhaltende $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
- renaler Tod.

Bei gut der Hälfte der Studienteilnehmer der Studie EMPEROR-Reduced betrug die eGFR $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Eine relative „Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$ “ bei solch hohen Ausgangswerten der eGFR ist weiterhin hinsichtlich des Schweregrads nicht vergleichbar mit den anderen Einzelkomponenten wie z.B. „Nierenerkrankung im Endstadium“ oder „renalem Tod“. Eine Zusammenfassung aller drei Einzelkomponenten in einem kombinierten Endpunkt ist daher nicht sinnvoll und kann nicht interpretiert werden. Der Endpunkt wird deshalb nicht herangezogen. Darüber hinaus wurden mit den vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Daten keine Angaben zur statistischen Signifikanz, sowie keine Effektschätzer und keine Kaplan-Meier-Kurven der Einzelkomponenten vorgelegt.

In einem kürzlich gefassten Beschluss im selben Anwendungsgebiet wurde dieser kombinierte Endpunkt in der bewerteten Studie ebenfalls untersucht. Die Ergebnisse waren aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz nicht bewertungsrelevant, so dass die entsprechende inhaltliche Auseinandersetzung nicht veröffentlicht wurde.

Gesundheitszustand

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Für die Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig.

Lebensqualität

Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der Fragebogen KCCQ eingesetzt.

Der KCCQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Kardiomyopathie, der durch die betroffenen Patienten selbst ausgefüllt wird. Es werden 6 Domänen abgefragt: Körperliche Einschränkungen, Symptome (Symptommhäufigkeit und -schwere), Symptomstabilität, Soziale Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit und Lebensqualität. Zur Auswertung werden die Items der jeweiligen Domänen aufsummiert und auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte

entsprechen dabei einem besseren Zustand. Für die frühe Nutzenbewertung wird der klinische Summenscore KCCQ-OSS (Overall Summary Score) herangezogen.

Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden.

Für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS operationalisiert als Verbesserung um $\geq 15\%$ ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen von Responderanalysen unter Verwendung des Kriteriums Verbesserung um ≥ 5 Punkte vor. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Fall berücksichtigt.

Nebenwirkungen

In der Kategorie Nebenwirkungen liegen Ergebnisse für die Gesamtrate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse sowie Daten zu spezifischen unerwünschten Ereignissen vor.

Gesamtraten

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin im Vergleich zur Kontrollgruppe. Hierbei liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA Klasse vor. Für Patientinnen und Patienten der NYHA Klasse II ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Empagliflozin vor. Hingegen zeigt sich für Patientinnen und Patienten der NYHA Klassen III/IV kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Beim Endpunkt Abbruch wegen UE werden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Spezifische UE

Harnwegsinfektion, Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Diabetische Ketoacidose

Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE Harnwegsinfektion (PT⁹) und Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC¹⁰) jeweils keine statistischen Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Diabetische Ketoacidose (PT, UE) liegen keine Daten vor, weil dieses Ereignis bei weniger als 1 % der Studienteilnehmer pro Behandlungsarm aufgetreten ist.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Leber- und Gallenerkrankungen

Für die Endpunkte Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUE) und Leber und Gallenerkrankungen (SOC, SUE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin.

⁹ PT: bevorzugter Begriff

¹⁰ SOC: Systemorganklasse

Vorhofflimmern

Für den Endpunkt Vorhofflimmern (PT, SUE) ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin. Es wird jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA Klasse bei diesem Endpunkt festgestellt. Für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klasse II zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klassen III/IV zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die frühe Nutzenbewertung vom Empagliflozin für das neue Anwendungsgebiet zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion legt der pharmazeutische Unternehmer die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Reduced vor. Es wurden Patientinnen und Patienten der NYHA-Klassen II bis IV mit einem LVEF¹¹-Wert $\leq 40\%$ untersucht, die zusätzlich erhöhte NT-proBNP-Werte aufweisen mussten (bis ≥ 2500 pg/ml bzw. ≥ 5000 pg/ml bei VHF¹²).

Die Studienmedikation Empagliflozin, bzw. Placebo, wurde zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten verabreicht. Diese musste gemäß nationalen und internationalen Empfehlungen erfolgen. Die in der Studie durchgeführten Therapie im Vergleichsarm entspricht weitgehend einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, die als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmt wurde. Die mediane Behandlungsdauer der Studie betrug 1,2 Jahre.

Für die Kategorie Mortalität, bei den Endpunkten „Gesamtmortalität“ und „kardiovaskuläre Mortalität“, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie Morbidität wird ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ festgestellt.

Hinsichtlich des Gesundheitszustands erhoben anhand des EQ-5D VAS zeigt sich für die Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm, der jedoch nicht mehr als geringfügig ist.

Für die weiteren kombinierten Endpunkte der Kategorie Morbidität, Myokardinfarkt, jeweils in den Einzelkomponenten tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkt, sowie Schlaganfall, auch jeweils in den Einzelkomponenten tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfall, ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Der kombinierte Endpunkt „renale Morbidität“ kann nicht bewertet werden, da die Einzelkomponenten in ihrem Schweregrad nicht miteinander vergleichbar sind, und eine Interpretation des Endpunkts daher nicht möglich ist. Dieser Endpunkt wird vorliegend nicht herangezogen.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Daten für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS in zwei Operationalisierungen vor, die je nach Operationalisierung unterschiedliche Effekte zeigen. Für die Operationalisierung als Verbesserung um $\geq 15\%$ ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für die Verbesserung um ≥ 5 Punkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin.

¹¹ LEVF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

¹² VHF: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern

In der Kategorie Nebenwirkungen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied für die Gesamtrate der SUE vor, die jedoch aufgrund einer Effektmodifikation durch die NYHA-Klasse nur bei Patientinnen und Patienten der NYHA Klasse II als statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm festgestellt wurde. Für Patientinnen und Patienten der NYHA Klassen III/IV zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Bei den spezifischen UE ergab sich beim Endpunkt „Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Leber- und Gallenerkrankungen“ für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Für den Endpunkt „Vorhofflimmern“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin; aufgrund einer Effektmodifikation zeigte sich hier nur bei Studienteilnehmern der NYHA Klasse II ein statistisch signifikanter Unterschied für Empagliflozin im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei Patienten der NYHA Klassen III/IV wurde kein statistisch signifikanter Vorteil festgestellt. Bei den übrigen Endpunkten, einschließlich „Abbruch wegen UE“, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte von Empagliflozin bei der Vermeidung von Gesamthospitalisierungen, der Verbesserung der Lebensqualität sowie bei den Vorteilen in der Kategorie Nebenwirkungen, jeweils unter Berücksichtigung, dass die Vorteile bei SUE und Vorhofflimmern nur bei Patienten der NYHA-Klasse II gezeigt wurden, wird insgesamt ein geringer Zusatznutzen für Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken.

Für eine Aufnahme in die Studie mussten die Patientinnen und Patienten erhöhte NT-proBNP-Werte aufweisen. So musste beispielsweise bei Patienten mit einem LVEF $36\% \leq$ bis $\leq 40\%$ der NT-proBNP-Wert ≥ 2500 pg/ml bzw. ≥ 5000 pg/ml bei VHF liegen. Dies führte zu einer Einschränkung und Selektion der Studienpopulation, obwohl das zugelassene Anwendungsgebiet diesbezüglich keine Limitationen vorsieht. Aus diesem Grund wurden 36 % der gescreenten Studienteilnehmer von einer Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Insgesamt ist daher unklar, inwiefern die beobachteten Effekte sich auf die Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet und damit auf den deutschen Versorgungskontext uneingeschränkt übertragen lassen, auch auf diejenigen Patientinnen und Patienten, bei denen die in der Studie geforderten NT-proBNP-Werte nicht erreicht werden.

Darüber hinaus wird bei den positiven Effekten von Empagliflozin in der Kategorie Nebenwirkungen in der Gesamtrate von SUE und beim spezifischen UE „Vorhofflimmern“ eine Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA Klasse festgestellt. Demzufolge zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil jeweils nur für Patientinnen und Patienten der NYHA Klasse II, nicht jedoch der NYHA Klassen III/IV. Insofern sind die beobachteten Effekte in der Kategorie Nebenwirkungen und die damit resultierenden Auswirkungen für die Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet nicht abschließend beurteilbar.

Bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen. Allerdings bestehend teilweise Unsicherheiten, inwiefern alle Optimierungsmöglichkeiten in der Studie ausgeschöpft wurden, sofern eine Therapieanpassung angezeigt war.

Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die frühe Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Empagliflozin: „zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion“.

Für die hier zu betrachtende Patientenpopulation: Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome vom G-BA bestimmt.

Vorgelegt wurde die doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Reduced. In dieser Studie wurde die Gabe von Empagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur einer Standardtherapie der Herzinsuffizienz bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV, mit reduzierter LVEF $\leq 40\%$ und erhöhten NT-proBNP-Werten untersucht (≥ 600 bis ≥ 2500 pg/ml bzw. bei VHF ≥ 1200 bis ≥ 5000 pg/ml).

In der Kategorie Mortalität zeigten sich keine statistischen signifikanten Unterschiede bei der Vermeidung von Todesfällen.

Statisch signifikante Vorteile für Empagliflozin gegenüber dem Kontrollarm ergaben sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt „Gesamthospitalisierung“. Bei den kardiovaskulären Morbiditätsendpunkten „Myokardinfarkt“ und „Schlaganfall“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich ein Vorteil für Empagliflozin für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS, operationalisiert als Verbesserung um ≥ 5 Punkte, der als geringfügig eingeschätzt wird. Für die Operationalisierung als Verbesserung um $\geq 15\%$ der KCCQ-OSS-Skalenweite zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergab sich ein statisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin in der Gesamtrate der SUE, wobei aufgrund einer Effektmodifikation durch die NYHA-Klasse nur für Studienteilnehmer der NYHA Klasse II statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Empagliflozin gegenüber dem Kontrollarm festgestellt wurden. Gleiches trifft auf die Ereignisse zu „Vorhofflimmern“ zu; hierbei wurde ebenfalls eine Effektmodifikation festgestellt und es zeigte sich nur für Patienten der NYHA Klasse II ein statisch signifikanter Vorteil bei diesem Endpunkt. Für die „Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Leber- und Gallenerkrankungen“ ergab sich für die Gesamtpopulation ein Vorteil für Empagliflozin im Vergleich zum Placeboarm.

Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten insbesondere bezüglich der eingeschränkten Studienpopulation aufgrund der geforderten Einschlusskriterien mit erhöhten NT-proBNP-Werten auf. In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.

2.2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA berücksichtigt für die Bestimmung der Patientenzahlen die zugrundeliegenden Angaben im vorangegangenen Beschluss im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion¹³.

¹³ Beschluss zu Dapagliflozin vom 20. Mai 2021 <https://www.g-ba.de/beschluesse/4846/>

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Jardiance (Wirkstoff: Empagliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. November 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_de.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt. Die empfohlene Dosis von Empagliflozin beträgt 1 x täglich 10 mg.

Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome“ sind viele und in ihrer Art sehr unterschiedliche Behandlungsoptionen umfasst. Die Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz erfolgt insbesondere mit Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer, AT1-Rezeptorblocker (ARB), Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) und Diuretika.

Da die optimierte Standardtherapie der Herzinsuffizienz patientenindividuell erfolgt, können vorliegend keine konkreten Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie benannt werden. Darüber hinaus erfolgt optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen sowohl im Rahmen des zu bewertenden Arzneimittels Empagliflozin als auch im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Empagliflozin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich			

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Empagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Empagliflozin 10 mg	100 FTA	192,40 €	1,77 €	10,04 €	180,59 €
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Juni 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Mai 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 12. Juli 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Empagliflozin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. Juli 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Empagliflozin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Oktober 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Oktober 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. November 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 22. November 2021 statt.

Mit Schreiben vom 23. November 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 10. Dezember 2021 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 21. Dezember 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Januar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. Mai 2020	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. November 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	30. November 2021 14. Dezember 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Januar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
Empagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz)**

Vom 6. Januar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Januar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Januar 2022 (BAnz AT 14.02.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Empagliflozin gemäß dem Beschluss vom 1. September 2016 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Empagliflozin

Beschluss vom: 6. Januar 2022

In Kraft getreten am: 6. Januar 2022

BAnz AT 02.03.2022 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Juni 2021):

Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Januar 2022):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber der optimierten Standardtherapie der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
Morbidität	↑	statistisch signifikanter Vorteil bei der Gesamthospitalisierung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS; kein statistisch signifikanter Unterschied für eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte (entspricht 15 %)
Nebenwirkungen	↑	statistisch signifikanter Vorteil bei SUE sowie im Detail bei spezifischen UE
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie EMPEROR-Reduced: Empagliflozin vs. Placebo (jeweils zusätzlich zur optimierten Standardtherapie²)

Mortalität

Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	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 (%)	
Gesamtmortalität	1863	k. A. 249 (13,4)	1867	k. A. 266 (14,2)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) 0,92 [0,77; 1,10]; 0,354

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-93) und dem Addendum (A21-93) sofern nicht anders indiziert.

² Im Sinne einer patientenindividuellen Therapie der Herzinsuffizienz durch den Einsatz von ACE-Hemmern, Angiotensin II Rezeptorblockern (ARB), Sacubitril/Valsartan, Betablockern, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA), Diuretika, einschließlich der Behandlung weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten

Kardiovaskulärer Tod	1863	k. A. 187 (10,0)	1867	k. A. 202 (10,8)	0,92 [0,75; 1,12]; 0,413
----------------------	------	---------------------	------	---------------------	--------------------------------

Morbidität

Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	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 (%)	
Gesamthospitalisierung					
1. Ereignis	1863	k. A. 688 (36,9)	1867	k. A. 796 (42,6)	0,82 [0,74; 0,90]; < 0,001 AD = 5,7 %
<i>ergänzend dargestellt</i>					
<i>inklusive wiederholter Ereignisse</i>	1863	<i>Anzahl Ereignisse 1364</i>	1867	<i>Anzahl Ereignisse 1570</i>	<i>HR_{JFM}^b [0,75; 1,12]; 0,413</i>
Myokardinfarkt (kombinierter Endpunkt)	1863	k. A. 19 (1,0)	1867	k. A. 18 (1,0)	1,04 [0,54; 1,98]; 0,917
nicht tödlich	1863	k. A. 16 (0,9)	1867	k. A. 16 (0,9)	0,98 [0,49; 1,96]; 0,945
tödlich	1863	k. A. 3 (0,2)	1867	k. A. 2 (0,1)	1,51 [0,25; 9,10]; 0,650
Schlaganfall (kombinierter Endpunkt)	1863	k. A. 40 (2,1)	1867	k. A. 35 (1,9)	1,13 [0,72; 1,78]; 0,591
nicht tödlich	1863	k. A. 34 (1,8)	1867	k. A. 24 (1,3)	1,40 [0,83; 2,37]; 0,206
tödlich	1863	k. A. 6 (0,3)	1867	k. A. 12 (0,6)	0,50 [0,19; 1,35]; 0,172
<i>ergänzend dargestellt</i>					
Renale Morbidi- tät (kombinierter Endpunkt) ^c	1863	k. A. 18 (1,0)	1867	k. A. 33 (1,8)	0,52 [0,29; 0,92]; < 0,05 AD = 0,8 %
Anhaltende Reduktion der eGFR ≥ 50 %	1863	k. A. 18 (1,0)	1867	k. A. 22 (1,2)	k. A.
ESRD	1863	k. A. 4 (0,2)	1867	k. A. 9 (0,5)	k. A.

<i>renaler Tod</i>	1863	k. A. 1 (0,1)	1867	k. A. 2 (0,1)	k. A.
Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^e Absolute Differenz (AD)
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ 15 Punkte ^{f, g}	1733	495 (28,6)	1710	420 (24,6)	1,13 [1,02; 1,25]; 0,021 AD = 4,0 %

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD)
KCCQ-OSS Verbesserung ≥ 15 Punkte ^f	1740	445 (25,6)	1709	402 (23,5)	1,06 [0,95; 1,19]; 0,264
<i>Domänen (ergänzend dargestellt)</i>					
<i>körperliche Einschränkung</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Symptome (KCCQ-TSS)</i>	1740	466 (26,8)	1709	396 (23,2)	1,11 [0,99; 1,23]
<i>soziale Einschränkung</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>psychische Einschränkung</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
KCCQ-OSS Verbesserung ≥ 5 Punkte ^h	1740	876 (50,3)	1709	800 (46,8)	1,07 [1,01; 1,14]; 0,035 AD = 3,5 %
<i>Domänen (ergänzend dargestellt)</i>					
<i>körperliche Einschränkung</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Symptome (KCCQ-TSS)</i>	1740	812 (46,7)	1709	751 (43,9)	1,04 [0,98; 1,12]; 0,217
<i>soziale Einschränkung</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>psychische Einschränkung</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI]; p-Wert ^b <i>Absolute Differenz (AD)</i>
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtraten					
UE (ergänzend dargestellt) ⁱ	1863	1325 (71,1)	1863	1362 (73,1)	–
SUE ⁱ	1863	540 (29,0)	1863	605 (32,5)	0,89 [0,81; 0,98]; 0,023 AD = 3,5 %
NYHA II	1399	359 (25,7)	1399	432 (30,9)	0,83 [0,74; 0,94]; 0,002 AD = 5,2 %
NYHA III/IV	464	181 (39,0)	464	173 (37,3)	1,05 [0,89; 1,23] 0,683
Gesamt	Interaktion:				0,038 ^k
Abbruch wegen UE	1863	322 (17,3)	1863	328 (17,6)	0,98 [0,85; 1,13]; 0,855
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Harnwegs- infektion (PT, UE)	1863	69 (3,7)	1863	72 (3,9)	0,96 [0,69; 1,32]; 0,866
Erkrankung der Geschlechtsorga- ne und der Brust- drüse (SOC, UE)	1863	57 (3,1)	1863	49 (2,6)	1,16 [0,80; 1,69]; 0,533
Diabetische Ketoacidose (PT, UE) ^j	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs)	1863	71 (3,8)	1863	107 (5,7)	0,66 [0,49; 0,89]; 0,006 AD = 1,9 %
Leber- und Gallenerkran- kungen (SOC, SUEs)	1863	16 (0,9)	1863	30 (1,6)	0,53 [0,29; 0,98]; 0,040 AD = 0,7 %
Vorhofflimmern (PT, SUEs)	1863	24 (1,3)	1863	44 (2,4)	0,55 [0,33; 0,89];

Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
					0,015 AD = 1,1 %
NYHA II	1399	16 (1,1)	1399	39 (2,8)	0,41 [0,23; 0,73]; 0,002 AD = 1,7 %
NYHA III/IV	464	8 (1,7)	464	5 (1,1)	1,60 [0,53; 4,85]; 0,530
Gesamt	Interaktion:				0,026 ^k

- 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. HR_{JFM}, 95 %-KI und p-Wert: Joint-Frailty-Modell; adjustiert bezüglich Region, Geschlecht, Alter, Diabetesstatus, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn; HR_{JFM} kann interpretiert werden als Behandlungseffekt auf die Rate der (wiederkehrenden) Hospitalisierungen
- c. Der kombinierte Endpunkt umfasst anhaltende eGFR-Reduktion um $\geq 50\%$, ESRD und renaler Tod. Die Einzelkomponente ESRD umfasst chronische Dialyse oder Nierentransplantation oder anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m².
- d. Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: fehlende Werte wurden mittels LOCF ersetzt (jeweils 27 % vs. 26 %)
- e. Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Log-Link-Poisson-Modell mit „robusten Varianzschätzern“; adjustiert bezüglich Region, Geschlecht, Alter, Diabetesstatus, LVEF, eGFR-Wert und dem Ausgangswert zu Studienbeginn; Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen: p-Wert: Berechnung des IQWiG (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach Andrés et al.,1994).
- f. definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 52 (Skalenspannweite: 0-100 Punkte)
- g. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zum EQ-5D VAS mit einem Responsekriterium von 10 Punkten bzw. 7 Punkten sind in Anhang der Nutzenbewertung des IQWiG ergänzend dargestellt
- h. definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 5 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 52 (Skalenspannweite: 0-100 Punkte)
- i. ohne Berücksichtigung folgender (erkrankungsbezogener) Ereignisse: Tod jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von einer Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall, nicht tödliche transitorische ischämische Attacke, Vorhofflimmern (schwerwiegend), Akutes Nierenversagen (schwerwiegend), Instabile Angina Pectoris
- j. In Modul 4 A liegen für diesen Endpunkt keine Daten vor, da das Ereignis bei weniger als 1 % der Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm aufgetreten ist
- k. Breslow-Day-Test auf Homogenität der Odds Ratios

AD: Absolute Differenz; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; HR: Hazard Ratio; JFM: Joint-Frailty-Modell; 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 einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OSS: Overall Summary Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TSS: Total Symptom Score; VAS: visuelle Analogskala

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

ca. 2.061.700 bis 2.273.000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Jardiance (Wirkstoff: Empagliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. November 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Empagliflozin	659,15 €
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Januar 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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)
Empagliflozin
(neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz)**

Vom 6. Januar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Januar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Januar 2022 (BAnz AT 14.02.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Empagliflozin gemäß dem Beschluss vom 1. September 2016 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Empagliflozin

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Juni 2021):

Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Januar 2022):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber der optimierten Standardtherapie der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-93) und dem Addendum (A21-93), sofern nicht anders indiziert.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
Morbidität	↑	statistisch signifikanter Vorteil bei der Gesamthospitalisierung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS; kein statistisch signifikanter Unterschied für eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte (entspricht 15 %)
Nebenwirkungen	↑	statistisch signifikanter Vorteil bei SUE sowie im Detail bei spezifischen UE

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie EMPEROR-Reduced: Empagliflozin vs. Placebo (jeweils zusätzlich zur optimierten Standardtherapie²)

Mortalität

Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	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 (%)	
Gesamtmortalität	1 863	k. A. 249 (13,4)	1 867	k. A. 266 (14,2)	0,92 [0,77; 1,10]; 0,354
Kardiovaskulärer Tod	1 863	k. A. 187 (10,0)	1 867	k. A. 202 (10,8)	0,92 [0,75; 1,12]; 0,413

Morbidität

Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	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 (%)	

Gesamthospitalisierung

1. Ereignis	1 863	k. A. 688 (36,9)	1 867	k. A. 796 (42,6)	0,82 [0,74; 0,90]; < 0,001 AD = 5,7 %
-------------	-------	---------------------	-------	---------------------	--

ergänzend dargestellt

<i>inklusive wiederholter Ereignisse</i>	1 863	Anzahl Ereignisse 1 364	1 867	Anzahl Ereignisse 1 570	HR_{JFM}^b [0,75; 1,12]; 0,413
Myokardinfarkt (kombinierter Endpunkt)	1 863	k. A. 19 (1,0)	1 867	k. A. 18 (1,0)	1,04 [0,54; 1,98]; 0,917

² Im Sinne einer patientenindividuellen Therapie der Herzinsuffizienz durch den Einsatz von ACE-Hemmern, Angiotensin II Rezeptorblockern (ARB), Sacubitril/Valsartan, Betablockern, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA), Diuretika, einschließlich der Behandlung weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten



Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	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 (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD)
nicht tödlich	1 863	k. A. 16 (0,9)	1 867	k. A. 16 (0,9)	0,98 [0,49; 1,96]; 0,945
tödlich	1 863	k. A. 3 (0,2)	1 867	k. A. 2 (0,1)	1,51 [0,25; 9,10]; 0,650
Schlaganfall (kombinierter Endpunkt)	1 863	k. A. 40 (2,1)	1 867	k. A. 35 (1,9)	1,13 [0,72; 1,78]; 0,591
nicht tödlich	1 863	k. A. 34 (1,8)	1 867	k. A. 24 (1,3)	1,40 [0,83; 2,37]; 0,206
tödlich	1 863	k. A. 6 (0,3)	1 867	k. A. 12 (0,6)	0,50 [0,19; 1,35]; 0,172
<i>ergänzend dargestellt</i>					
Renale Morbidität (kombinierter Endpunkt) ^c	1 863	k. A. 18 (1,0)	1 867	k. A. 33 (1,8)	0,52 [0,29; 0,92]; < 0,05 AD = 0,8 %
Anhaltende Reduktion der eGFR ≥ 50 %	1 863	k. A. 18 (1,0)	1 867	k. A. 22 (1,2)	k. A.
ESRD	1 863	k. A. 4 (0,2)	1 867	k. A. 9 (0,5)	k. A.
renaler Tod	1 863	k. A. 1 (0,1)	1 867	k. A. 2 (0,1)	k. A.
Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^e Absolute Differenz (AD)
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ 15 Punkte ^{f, g}	1 733	495 (28,6)	1 710	420 (24,6)	1,13 [1,02; 1,25]; 0,021 AD = 4,0 %
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^d Absolute Differenz (AD)
KCCQ-OSS Verbesserung ≥ 15 Punkte ^f	1 740	445 (25,6)	1 709	402 (23,5)	1,06 [0,95; 1,19]; 0,264



Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD)
<i>Domänen (ergänzend dargestellt)</i>					
<i>körperliche Einschränkung</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Symptome (KCCQ-TSS)</i>	1 740	466 (26,8)	1 709	396 (23,2)	1,11 [0,99; 1,23]
<i>soziale Einschränkung</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>psychische Einschränkung</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
KCCQ-OSS Verbesserung ≥ 5 Punkte ¹	1 740	876 (50,3)	1 709	800 (46,8)	1,07 [1,01; 1,14]; 0,035 AD = 3,5 %
<i>Domänen (ergänzend dargestellt)</i>					
<i>körperliche Einschränkung</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Symptome (KCCQ-TSS)</i>	1 740	812 (46,7)	1 709	751 (43,9)	1,04 [0,98; 1,12]; 0,217
<i>soziale Einschränkung</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>psychische Einschränkung</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen					
Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b Absolute Differenz (AD)
Gesamtraten					
<i>UE (ergänzend dargestellt)^f</i>	1 863	1 325 (71,1)	1 863	1 362 (73,1)	–
SUE ^l	1 863	540 (29,0)	1 863	605 (32,5)	0,89 [0,81; 0,98]; 0,023 AD = 3,5 %
NYHA II	1 399	359 (25,7)	1 399	432 (30,9)	0,83 [0,74; 0,94]; 0,002 AD = 5,2 %
NYHA III/IV	464	181 (39,0)	464	173 (37,3)	1,05 [0,89; 1,23]; 0,683
Gesamt	Interaktion:				0,038 ^k
Abbruch wegen UE	1 863	322 (17,3)	1 863	328 (17,6)	0,98 [0,85; 1,13]; 0,855
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Harnwegsinfektion (PT, UE)	1 863	69 (3,7)	1 863	72 (3,9)	0,96 [0,69; 1,32]; 0,866



Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b Absolute Differenz (AD)
Erkrankung der Geschlechts- organe und der Brustdrüse (SOC, UE)	1 863	57 (3,1)	1 863	49 (2,6)	1,16 [0,80; 1,69]; 0,533
Diabetische Ketoacidose (PT, UE) ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs)	1 863	71 (3,8)	1 863	107 (5,7)	0,66 [0,49; 0,89]; 0,006 AD = 1,9 %
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, SUEs)	1 863	16 (0,9)	1 863	30 (1,6)	0,53 [0,29; 0,98]; 0,040 AD = 0,7 %
Vorhofflimmern (PT, SUEs)	1 863	24 (1,3)	1 863	44 (2,4)	0,55 [0,33; 0,89]; 0,015 AD = 1,1 %
NYHA II	1 399	16 (1,1)	1 399	39 (2,8)	0,41 [0,23; 0,73]; 0,002 AD = 1,7 %
NYHA III/IV	464	8 (1,7)	464	5 (1,1)	1,60 [0,53; 4,85]; 0,530
Gesamt					Interaktion: 0,026 ^k

- 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 HR_{JFM}, 95 %-KI und p-Wert: Joint-Frailty-Modell; adjustiert bezüglich Region, Geschlecht, Alter, Diabetesstatus, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn; HR_{JFM} kann interpretiert werden als Behandlungseffekt auf die Rate der (wiederkehrenden) Hospitalisierungen
- c Der kombinierte Endpunkt umfasst anhaltende eGFR-Reduktion um ≥ 50 %, ESRD und renaler Tod. Die Einzelkomponente ESRD umfasst chronische Dialyse oder Nierentransplantation oder anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m².
- d Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: fehlende Werte wurden mittels LOCF ersetzt (jeweils 27 % vs. 26 %)
- e Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Log-Link-Poisson-Modell mit „robusten Varianzschätzern“; adjustiert bezüglich Region, Geschlecht, Alter, Diabetesstatus, LVEF, eGFR-Wert und dem Ausgangswert zu Studienbeginn; Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen: p-Wert: Berechnung des IQWiG (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994]).
- f definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 52 (Skalenspannweite: 0 – 100 Punkte)
- g Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zum EQ-5D VAS mit einem Responsekriterium von 10 Punkten bzw. 7 Punkten sind in Anhang der Nutzenbewertung des IQWiG ergänzend dargestellt
- h definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 5 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 52 (Skalenspannweite: 0 – 100 Punkte)
- i ohne Berücksichtigung folgender (erkrankungsbezogener) Ereignisse: Tod jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von einer Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall, nicht tödliche transitorische ischämische Attacke, Vorhofflimmern (schwerwiegend), Akutes Nierenversagen (schwerwiegend), Instabile Angina Pectoris
- j In Modul 4 A liegen für diesen Endpunkt keine Daten vor, da das Ereignis bei weniger als 1 % der Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm aufgetreten ist
- k Breslow-Day-Test auf Homogenität der Odds Ratios

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; HR: Hazard Ratio; JFM: Joint-Frailty-Modell; 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 einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OSS: Overall Summary Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TSS: Total Symptom Score; VAS: visuelle Analogskala



2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
ca. 2 061 700 bis 2 273 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Jardiance (Wirkstoff: Empagliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. November 2021):
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten
Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Empagliflozin	659,15 €
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Januar 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. Juli 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Empagliflozin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Oktober 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 10. Dezember 2021 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung (ggf.: sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung) zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz) - Ger



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Empagliflozin
- **Handelsname:** Jardiance
- **Therapeutisches Gebiet:** Herzinsuffizienz (Herz-Kreislauf-Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.07.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.10.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.11.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang Januar 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 Verfo

⚠ Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-07-15-D-704)

Modul 1

(pdf 383,33 kB)

Modul 2

(pdf 616,94 kB)

Modul 3

(pdf 1,17 MB)

Modul 4

(pdf 9,71 MB)

Modul 4 Anhang

(pdf 6,88 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 9,38 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Empagliflozin (Jardiance®)

Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome.

Stand der Information: Mai 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.10.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 759,59 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.11.2021
 - Mündliche Anhörung: 22.11.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.11.2021 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Word

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.11.2021** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Empagliflozin - 2021-07-15-D-704*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 22.11.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.11.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Januar 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz) - Ger

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.08.2014 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 01.03.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22. November 2021 um 12:03 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Empagliflozin

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	05.11.2021
AstraZeneca GmbH	05.11.2021
Novo Nordisk Pharma GmbH	05.11.2021
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	05.11.2021
Lilly Deutschland GmbH	05.11.2021
Bayer Vital GmbH	05.11.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.11.2021
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislauf- forschung e.V. (DGK) Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (DGPR)	05.11.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Herr Dr. Henschel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Schepers	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Raming	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Urbisch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AstraZeneca GmbH						
Frau Arnold	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Schulze	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Herr Prof. Dr. Mühlbauer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Wille	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Lilly Deutschland GmbH						
Frau Prof. Dr. Brückmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Zeller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Bayer Vital GmbH						
Frau Dr. Stähler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. von der Osten	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislauf-forschung e.V. (DGK)						
Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)						
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)						
Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaferkrankungen e.V. (DGPR)						
Herr Prof. Dr. Böhm	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Gallwitz	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Ertl	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	05. November 2021
Stellungnahme zu	Empagliflozin/Jardiance®
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorwort</p> <p>Seit dem 17.06.2021 ist Empagliflozin (Jardiance®) zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zugelassen.</p> <p>Die EMPEROR-Reduced Studie liefert die Evidenz für dieses neue Anwendungsgebiet. Mit der EMPEROR-Reduced Studie liegt ein randomisierter direkter Vergleich zwischen Empagliflozin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vor. Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene lässt sich für Empagliflozin gegenüber der zVT ein „Hinweis“ für einen Zusatznutzen ableiten.</p> <p>Die Studie zeigt statistisch signifikante positive Ergebnisse hinsichtlich harter Endpunkte für eine Patientenpopulation, die unter einer chronischen Erkrankung leidet, sodass belastbare Aussagen zum Vorliegen eines beträchtlichen Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber der zVT getroffen werden können.</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stellt in seiner Nutzenbewertung für das vorliegende Anwendungsgebiet basierend auf der EMPEROR-Reduced Studie insgesamt ausschließlich positive Effekte fest, denen keine negativen Effekte gegenüberstehen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p>Insgesamt stellt das IQWiG für Empagliflozin im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Gesamtpopulation einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest.</p> <p>Die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend „BI“) nimmt im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung von Empagliflozin (Jardiance®) im neuen Anwendungsgebiet zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Die Stellungnahme gliedert sich in 5 Abschnitte, wie in Tabelle 1 dargestellt. Sie erfolgt unter Berücksichtigung der Anforderungen, die sich aus der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), den regulatorischen Anforderungen sowie den Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben.</p> <p><i>Tabelle 1: Inhaltsübersicht</i></p> <table border="1" data-bbox="163 922 1099 1343"> <tbody> <tr> <td data-bbox="163 922 297 1010">1</td> <td data-bbox="297 922 1099 1010">Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1010 297 1066">2</td> <td data-bbox="297 1010 1099 1066">Umsetzung der zVT gemäß aktueller Leitlinien</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1066 297 1121">2.1</td> <td data-bbox="297 1066 1099 1121">Sicherstellung einer optimierten Standardtherapie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1121 297 1209">2.2</td> <td data-bbox="297 1121 1099 1209">Adäquate Umsetzung der Leitlinienempfehlung zu Sacubitril/Valsartan</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1209 297 1265">3</td> <td data-bbox="297 1209 1099 1265">Übertragbarkeit der Studienpopulation gegeben</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1265 297 1343">4</td> <td data-bbox="297 1265 1099 1343">Zusatznutzen von Empagliflozin mit beträchtlichem Ausmaß</td> </tr> </tbody> </table>	1	Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme	2	Umsetzung der zVT gemäß aktueller Leitlinien	2.1	Sicherstellung einer optimierten Standardtherapie	2.2	Adäquate Umsetzung der Leitlinienempfehlung zu Sacubitril/Valsartan	3	Übertragbarkeit der Studienpopulation gegeben	4	Zusatznutzen von Empagliflozin mit beträchtlichem Ausmaß	
1	Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme												
2	Umsetzung der zVT gemäß aktueller Leitlinien												
2.1	Sicherstellung einer optimierten Standardtherapie												
2.2	Adäquate Umsetzung der Leitlinienempfehlung zu Sacubitril/Valsartan												
3	Übertragbarkeit der Studienpopulation gegeben												
4	Zusatznutzen von Empagliflozin mit beträchtlichem Ausmaß												

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4.1	Beträchtlicher Zusatznutzen basierend auf EMPEROR-Reduced Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten	
4.2	Reduktion des Risikos für Hospitalisierungen	
4.3	Verringerung schwerwiegender renaler Morbidität	
4.3.1	Zuordnung der renalen Vorteile von Empagliflozin zur Morbidität	
4.3.2	Patientenrelevanz des kombinierten renalen Endpunkts	
4.4	Spürbare Verbesserung der Lebensqualität	
4.4.1	„Stabilität“ und „Verschlechterung“ stellen relevante Operationalisierungen für KCCQ dar	
4.4.2	Das Responsekriterium von 5 Punkten stellt für den KCCQ eine etablierte MCID im Anwendungsgebiet der Herzinsuffizienz dar	
4.4.3	Robuste Analyseergebnisse bei geringem Verzerrungspotenzial	
4.5	Relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen	
5	Zusatznutzen für die Gesamtpopulation	
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MCID: minimal klinisch relevante Differenz; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

Tabelle 2: Abkürzungsverzeichnis

Bedeutung	Abkürzung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ARNi	Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DDD	Definierte Tagesdosis
eGFR	Geschätze glomeruläre Filtrationsrate
EMA	European Medicine Agency
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HHF	Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
KI	Konfidenzintervall	
LOCF	Last observation carried forward	
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	
MCID	Minimal klinisch relevante Differenz	
MRA	Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten	
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide	
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie	
NYHA	New York Heart Association	
OSS	Overall Summary Score	
PT	Preferred Term	
RR	Relatives Risiko	
SGLT-2	Natriumabhängiger Glukose-Cotransporter-2	
SMQ	Standardised MedDRA Querie	
SOC	System Organ Class nach MedDRA	
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK	
zVT	Zweckmäßigen Vergleichstherapie	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1 Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme</p> <p>Umsetzung der zVT gemäß aktueller Leitlinien</p> <p>BI ist der Auffassung, dass die Patientinnen und Patienten in der EMPEROR-Reduced Studie mit einer optimierten Standardtherapie behandelt wurden und die Wirkstoff-Kombination Sacubitril/Valsartan gemäß den aktuellen Leitlinien eingesetzt wurde.</p> <p><i>Hohe Aussagesicherheit der EMPEROR-Reduced Studie aufgrund Sicherstellung einer optimierten Standardtherapie (Hinweis für einen Zusatznutzen)</i></p> <p>Durch Einschlusskriterien und verbindliche Protokollvorgaben wurde in der Studie sichergestellt, dass die Patientinnen und Patienten sowohl zu Beginn als auch im Studienverlauf eine optimale Standardtherapie erhielten. Dies wurde vom jeweiligen Prüfarzt bestätigt. Die Umsetzung der leitliniengerechten Therapie</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die frühe Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Empagliflozin: „zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion“.</p> <p>Für die hier zu betrachtende Patientenpopulation: Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome vom G-BA bestimmt.</p> <p>Vorgelegt wurde die doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Reduced. In dieser Studie wurde die Gabe von Empagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur einer Standardtherapie der Herzinsuffizienz bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV, mit reduzierter</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>spiegelt sich auch anhand von klinischen (Verlaufs-)Parametern wider, die in der Studie in den empfohlenen Zielwertbereichen lagen.</p> <p><i>Adäquate Umsetzung der Leitlinienempfehlung zu Sacubitril/Valsartan (Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens)</i></p> <p>Der in der EMPEROR-Reduced Studie beobachtete Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn Sacubitril/Valsartan erhielten, lag bei 19,5% und wurde durch Therapieanpassungen im Verlauf der Studie auf 26,2% gesteigert.</p> <p>Der Anteil von Sacubitril/Valsartan in der EMPEROR-Reduced Studie weist sowohl vor dem Hintergrund der aktuellen Versorgungsrealität als auch der bisher bewerteten Evidenz im Anwendungsgebiet ein hohes Niveau auf (s. Tabelle 3 unten).</p>	<p>LVEF \leq 40 % und erhöhten NT-proBNP-Werten untersucht (\geq 600 bis \geq 2500 pg/ml bzw. bei VHF \geq 1200 bis \geq 5000 pg/ml).</p> <p>In der Kategorie Mortalität zeigten sich keine statistischen signifikanten Unterschiede bei der Vermeidung von Todesfällen.</p> <p>Statisch signifikante Vorteile für Empagliflozin gegenüber dem Kontrollarm ergaben sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt „Gesamthospitalisierung“. Bei den kardiovaskulären Morbiditätsendpunkten „Myokardinfarkt“ und „Schlaganfall“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich ein Vorteil für Empagliflozin für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS, operationalisiert als Verbesserung um \geq 5 Punkte, der als geringfügig eingeschätzt wird. Für die Operationalisierung als Verbesserung um \geq 15 % der KCCQ-OSS-Skalenweite zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergab sich ein statisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin in der Gesamtrate der SUE, wobei aufgrund einer Effektmodifikation durch die NYHA-Klasse nur für Studienteilnehmer der NYHA Klasse II statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Empagliflozin gegenüber dem Kontrollarm festgestellt wurden. Gleiches trifft auf die Ereignisse zu „Vorhofflimmern“ zu; hierbei wurde ebenfalls eine</p>

Tabelle 3: Anteil der mit Sacubitril/Valsartan behandelten Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie geschätzte Anteile in der aktuellen deutschen Versorgungsrealität

EMPEROR-Reduced (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2021a)	DAPA-HF (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021d)	Schätzung basierend auf Versorgungsdaten (Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) 2021) ^a	Schätzung med. Fachgesellschaften (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021c)
Baseline: 19,5%	Baseline: 11%	2020: ca. 6 – 7%	Ca. 10 – 15%
Insgesamt: 26,2%	Insgesamt: 16%	2021 ^b : ca. 10%	

a: Berechnung basiert auf den verordneten DDD in der GKV-Population im Verhältnis zu den vom G-BA zuletzt beschlossenen Patientenzahlen im Anwendungsgebiet (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021b)

b: Für 2021 wird eine Steigerung um 49% angenommen, die bereits im Vorjahr beobachtet wurde: Die Steigerung von 2018 auf 2019 lag bei 70,7%, die Steigerung von 2019 auf 2020 lag bei 48,8%.

DDD: definierte Tagesdosis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Vor dem Hintergrund, dass die Therapie mit Sacubitril/Valsartan nur für bestimmte Patientengruppen empfohlen wird, geht BI davon aus, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten in dieser Größenordnung eine adäquate Umsetzung der zVT gemäß den Empfehlungen der Leitlinien belegt.

Effektmodifikation festgestellt und es zeigte sich nur für Patienten der NYHA Klasse II ein statisch signifikanter Vorteil bei diesem Endpunkt. Für die „Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Leber- und Gallenerkrankungen“ ergab sich für die Gesamtpopulation ein Vorteil für Empagliflozin im Vergleich zum Placeboarm.

Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten insbesondere bezüglich der eingeschränkten Studienpopulation aufgrund der geforderten Einschlusskriterien mit erhöhten NT-proBNP-Werten auf. In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.

Übertragbarkeit der Studienpopulation gegeben

Basierend auf weiteren Herzinsuffizienz-Studien von Empagliflozin, aus denen keine Wirksamkeitsunterschiede in Abhängigkeit des N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) Werts zu beobachten sind, schlussfolgert BI in Übereinstimmung mit der European Medicine Agency (EMA), dass die Vorteile aus der EMPEROR-Reduced Studie auf Patientinnen und Patienten mit niedrigeren NT-proBNP-Werten vollständig übertragbar sind.

Zusatznutzen von Empagliflozin mit beträchtlichem Ausmaß

Die Vorteile von Empagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten der EMPEROR-Reduced Studie erfüllen die Kriterien eines beträchtlichen Zusatznutzen aus der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) vollständig, da eine deutliche bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Empagliflozin gegenüber der zVT erreicht wird. Konkret zeigen sich folgende endpunktbezogene patientenrelevante Vorteile in der EMPEROR-Reduced Studie.

Reduktion des Risikos für Hospitalisierungen

Für die Hospitalisierungsendpunkte (Gesamthospitalisierungen und Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (HHF)) leitet sich ein beträchtlicher Zusatznutzen ab, da es sich bei Hospitalisierungen um schwerwiegende Ereignisse handelt, für die in der EMPEROR-Reduced Studie eine bisher nicht erreichte deutliche 18%ige bzw. 31%ige Risikoreduktion bei einer absoluten Differenz von 5,7% bzw. 5,1% für Empagliflozin nachgewiesen wurde.

Verringerung schwerwiegender renaler Morbidität

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die statistisch signifikanten Vorteile hinsichtlich der Nephroprotektion und der Vermeidung schwerwiegender renaler Ereignisse sind eindeutig patientenrelevant und bedeuten eine deutliche bisher nicht erreichte Abschwächung bzw. Vermeidung schwerwiegender Symptome und Nebenwirkungen durch Empagliflozin, woraus sich ein beträchtlicher Zusatznutzen ableitet.</p> <p><i>Spürbare Verbesserung der Lebensqualität</i></p> <p>Die patientenberichteten Ergebnisse aus dem Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)-Fragebogen belegen mithilfe relevanter Endpunktauswertungen robuste, statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Empagliflozin gegenüber der zVT, die für die Patientinnen und Patienten eine spürbare Linderung der Erkrankung bedeuten. Auch daraus ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen.</p> <p><i>Relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen</i></p> <p>Auch in der Dimension „Nebenwirkungen“ wird durch Empagliflozin über eine statistisch signifikante, relevante Verringerung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) (Gesamtrate SUE sowie spezifische SUE nach System Organ Class (SOC)) ein beträchtlicher Zusatznutzen erreicht.</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusatznutzen für die Gesamtpopulation</p> <p>Aufgrund der Limitation insbesondere hinsichtlich der Abgrenzung der New York Heart Association (NYHA)-Klassen II und III erscheint eine Unterscheidung des Zusatznutzens im Kontext der vorliegenden Bewertungssituation nicht gerechtfertigt.</p>	
	<p>2 Umsetzung der zVT gemäß aktueller Leitlinien</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die zVT als optimierte Standardtherapie der Herzinsuffizienz sowie der Begleiterkrankungen und -symptome definiert. Der G-BA setzt eine leitliniengerechte und patientenindividuelle Therapie für die Umsetzung der zVT voraus (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020).</p> <p>Das IQWiG zieht die EMPEROR-Reduced Studie zur Nutzenbewertung von Empagliflozin gegenüber der zVT heran. Aus Sicht des IQWiG entspräche die Therapie in der EMPEROR-Reduced Studie nur mit Einschränkungen einer adäquaten Umsetzung der zVT. Daraus leitet das IQWiG eine eingeschränkte Aussagesicherheit ab. Aufgrund bestehender Unsicherheiten auf die Effekte, die durch den aus Sicht des IQWiG möglicherweise zu geringen Einsatz von Sacubitril/Valsartan in der Studie resultieren würden, wird das Ausmaß des Zusatznutzens durch das IQWiG zudem nicht quantifiziert.</p>	<p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>In der Studie sollte eine adäquate, patientenindividuelle Therapie sowohl der Herzinsuffizienz also auch weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten (insbesondere Diabetes mellitus Typ 2) gemäß nationalen und internationalen Empfehlungen gewährleistet sein. Während der Studie konnten Anpassungen in der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz vorgenommen werden. Allerdings musste die Therapie mindestens für eine Woche vor der ersten Visite sowie während der Screeningphase bis zur Randomisierung stabil sein.</p> <p>In der Studie EMPEROR-Reduced bekamen insgesamt 73 % der Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARB, ca. 96 % erhielten Betablocker und 77 % zusätzlich MRA. Hinsichtlich der durchgeführten Therapieanpassungen während der Studie wurde bei 32 % Studienteilnehmern im Interventionsarm versus 39 % im Vergleichsarm eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz neu begonnen bzw. verändert.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 22/ 33	<p>BI ist der Auffassung, dass die Patientinnen und Patienten in der EMPEROR-Reduced Studie mit einer optimierten Standardtherapie behandelt wurden und die Wirkstoff-Kombination Sacubitril/Valsartan aus den folgenden Gründen gemäß den aktuellen Leitlinien eingesetzt wurde.</p> <p>2.1 Sicherstellung einer optimierten Standardtherapie</p> <p>Die Einschränkung der zVT Umsetzung in der EMPEROR-Reduced Studie ergibt sich aus der Annahme des IQWiG, dass bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten möglicherweise nicht alle therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft seien, da nicht zu beurteilen sei, ob eine Optimierung der Standardtherapie gewährleistet wurde. Das IQWiG leitet daraus eine eingeschränkte Aussagesicherheit ab. Es könnten somit maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen festgestellt werden.</p> <p>Aus Sicht von BI entspricht die Vergleichstherapie in der EMPEROR-Reduced Studie ohne Einschränkung der vom G-BA definierten zVT, da während der EMPEROR-Reduced Studie eine optimierte, leitliniengerechte Standardtherapie durch Einschlusskriterien und Protokollvorgaben sichergestellt und in der Folge die vom G-BA definierte zVT adäquat umgesetzt wurde.</p>	<p>Hierbei betraf die häufigste Anpassung die Behandlung mit Diuretika. Beispielsweise bestand zu Studienbeginn bei ca. 30 % der Patientinnen und Patienten keine Therapie mit MRA. Im weiteren Studienverlauf wurde bei 7 % im Interventions- und 9 % im Vergleichsarm, jeweils eine neue Therapie mit MRA begonnen oder verändert.</p> <p>Detaillierte Informationen über die Art der durchgeführten Therapieanpassungen sowie detaillierte Angaben über die Therapien zur Behandlung der Komorbiditäten und deren Anpassungen liegen nicht vor.</p> <p>Gemäß Leitlinienempfehlungen² wird bei Patientinnen und Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern oder ARB, Betablockern und MRA Symptome zeigen, ein Wechsel auf Sacubitril/Valsartan (Angiotensinrezeptor-Nepriylisin-Inhibitor, ARNI) empfohlen. Dabei ist jedoch aufgrund der derzeit bestehenden Unsicherheiten bezüglich der Schwierigkeiten in der Umstellungsphase und des Nebenwirkungsprofils bei diesen Patienten besonders auf Kontraindikationen und Unverträglichkeiten zu achten. In Bezug auf die Anwendung von Sacubitril/Valsartan wird festgestellt, dass 19 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn mit Sacubitril/Valsartan vorbehandelt waren und im Studienverlauf bei 7 % eine Anpassung bzw. ein Neubeginn der Therapie mit Sacubitril/Valsartan erfolgte.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anhand folgender Punkte wurde in der EMPEROR-Reduced Studie sichergestellt, dass die Patientinnen und Patienten in der gesamten Studie eine optimierte Standardtherapie erhielten:</p> <p><u>Sicherstellung einer optimalen, leitliniengerechten Behandlung der Patientinnen und Patienten bereits zu Studienbeginn durch Einschlusskriterien</u></p> <p>Durch die Einschlusskriterien der EMPEROR-Reduced Studie wurde sichergestellt, dass Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die eine gemäß Leitlinien adäquate Dosis ihrer Herzinsuffizienztherapie (wie Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB), β-Blocker, orale Diuretika, Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA), Sacubitril/Valsartan, Ivabradin) erhielten.</p> <p>Die Umsetzung dieser Anforderung bestätigt sich anhand des sehr hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, die gemäß Angabe der Prüfarzte bereits zu Studienbeginn die beste, verträgliche und dabei leitliniengerechte Therapie der Herzinsuffizienzsymptome (99,1%) sowie der Begleiterkrankungen bzw. -symptome (98,5%) erhielten (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2021b).</p>	<p>Es wird davon ausgegangen, dass die Eskalation mit Sacubitril/Valsartan in der Studie weitgehend der Versorgungsrealität in Deutschland entspricht.</p> <p>Insgesamt ist mit ca. 65 % von einem relativ hohen Anteil an Studienteilnehmern auszugehen, die keine Therapieanpassung während der Studie erfahren haben. Im Vergleichsarm erhielten weit weniger als die Hälfte der Studienteilnehmer im Vergleichsarm Therapieanpassungen. In Anbetracht der Tatsache, dass wegen der Einschlusskriterien vorwiegend Erwachsene mit prognostisch relevanten Faktoren für einen ungünstigen Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz untersucht wurden, und weniger als 50 % der Patientinnen und Patienten eine Therapieanpassung im Studienverlauf erfahren haben, kann nicht abschließend beurteilt werden, ob tatsächlich alle Optimierungsmöglichkeiten in der Studie ausgeschöpft wurden.</p> <p><u>Auszug aus der Aussagesicherheit</u></p> <p>In der Gesamtschau lässt sich nicht eindeutig beurteilen, ob im Rahmen der in der Studie durchgeführten patientenindividuellen Therapie alle Optimierungsmöglichkeiten im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern eine weitere Anpassung angezeigt war, tatsächlich ausgeschöpft wurden. Trotz dieser</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie bereits im Dossier dargelegt, ergeben sich daraus folgende Anteile nach Klassen zur Herzinsuffizienzbehandlung (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2021a):</p> <ul style="list-style-type: none"> • β-Blocker: 94,7% • ACE/ARB/Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNi): 88,3% • MRA: 71,3% <p>Die oben dargestellte Therapie der Herzinsuffizienz in der EMPEROR-Reduced Studie entspricht dem, was aufgrund von Verträglichkeit bzw. Kontraindikationen in dieser Population zu erwarten ist.</p> <p>Zudem belegen die im Dossier dargelegten klinischen Parameter der Studienpopulation, dass die Patientinnen und Patienten bereits zu Studienbeginn die optimale, leitliniengerechte Therapie erhalten haben. So lagen die im Dossier dargestellten Werte von Blutdruck, glykiertem Hämoglobin (HbA1c) und Cholesterin bereits zu Studienbeginn in den empfohlenen Zielkorridoren der entsprechenden Leitlinien (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2021a) – ein wesentliches, weiteres Indiz dafür, dass die Patientinnen und Patienten die optimale Therapie erhielten.</p>	<p>Unsicherheiten wird von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen.</p> <p>Bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen. Allerdings bestehend teilweise Unsicherheiten, inwiefern alle Optimierungsmöglichkeiten in der Studie ausgeschöpft wurden, sofern eine Therapieanpassung angezeigt war.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Sicherstellung einer optimierten, leitliniengerechten Therapie durch Protokollvorgaben und Abfragen der Prüfarzte auch im Studienverlauf</u></p> <p>Das IQWiG wirft die Frage auf, ob auch im Studienverlauf eine Optimierung gewährleistet wurde. Dies kann aus BI Sicht anhand von Protokollvorgaben und Abfragen der Prüfarzte belegt werden.</p> <p>Die Prüfarzte waren gemäß verbindlicher Vorgabe im Studienprotokoll während der gesamten Studie angehalten, die Patientinnen und Patienten entsprechend dem besten Therapiestandard gemäß lokaler Leitlinien und Empfehlungen zu behandeln. Dabei waren die Prüfarzte in ihren Therapiemöglichkeiten (mit Ausnahme des designbedingten Ausschlusses von natriumabhängiger Glukose-Cotransporter-2 (SGLT-2)-Hemmern) nicht eingeschränkt. Die Therapie konnte zu jedem beliebigen Zeitpunkt durch den Prüfarzt angepasst und optimiert werden. Auch wenn das Ansetzen einer zusätzlichen Therapie für das Patientenwohl als notwendig erachtet wurde, konnte diese nach dem Ermessen des Prüfarztes verabreicht werden.</p> <p>Durch die in der EMPEROR-Reduced Studie erfolgte Abfrage wurden die Prüfarzte zusätzlich angehalten, regelmäßig zu</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 24/ 33	<p>überprüfen, ob der Patient noch optimal gemäß Leitlinien eingestellt ist und ggf. entsprechende Therapieanpassungen vorzunehmen sind.</p> <p>Die Umsetzung dieser Protokollvorgabe wird auch anhand der klinischen Parameter Blutdruck, HbA1c und Cholesterin deutlich, die im Studienverlauf in empfohlenen Zielkorridoren der entsprechenden Leitlinien lagen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2021a).</p> <p><u>Fazit zur Aussagesicherheit</u></p> <p>Wie oben beschrieben, wurde in der EMPEROR-Reduced Studie auf verschiedenen Wegen sichergestellt, dass die Therapie gemäß Leitlinien und patientenindividuellen Gesichtspunkten in der gesamten Studie optimiert wurde. Dies wird u.a. von den klinischen Parametern belegt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2021a).</p> <p>Folglich ergibt sich keine Einschränkung der Aussagesicherheit zum Zusatznutzen, so dass definitionsgemäß auf Basis einer guten, großen randomisiert kontrollierten Studie das Kriterium für die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens eindeutig bei „Hinweis“ für einen Zusatznutzen liegt.</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2.2 Adäquate Umsetzung der Leitlinienempfehlung zu Sacubitril/Valsartan</p> <p>Aus Sicht des IQWiG sei der Anteil der in der EMPEROR-Reduced Studie mit Sacubitril/Valsartan behandelten Patientinnen und Patienten in Anbetracht der Empfehlungen zum Einsatz von Sacubitril/Valsartan in der aktualisierten Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) möglicherweise zu gering. In diesem Zusammenhang wirft das IQWiG die Frage auf, wie groß der Einfluss auf den Effekt von Empagliflozin wäre, wenn ein größerer Anteil der Patientinnen und Patienten mit Sacubitril/Valsartan in der EMPEROR-Reduced behandelt worden wäre. Aufgrund dieser vermeintlichen Unklarheit kann aus Sicht des IQWiG das Ausmaß des Zusatznutzens für patientenrelevante Effekte nicht quantifiziert werden.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass der optimale Anteil von Patientinnen und Patienten in der Versorgung, die entsprechend den Empfehlungen der Leitlinien mit der Kombination Sacubitril/Valsartan zu behandeln wären, nicht bekannt ist, ist der Anteil der mit Sacubitril/Valsartan behandelten Patientinnen und Patienten in der EMPEROR-Reduced Studie aus Sicht von BI in der vorliegenden Größenordnung als adäquat einzustufen.</p>	<p><i>Siehe Ausführungen auf S. 50 ff.</i></p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese Annahme wird durch die folgenden Punkte gestützt:</p> <p><u>Hoher Anteil der Patientinnen und Patienten mit Sacubitril/Valsartan von 26,2%</u></p> <p>Wie im Vorherigen beschrieben, war eine leitliniengerechte Therapie der Herzinsuffizienzsymptome (inkl. Sacubitril/Valsartan) Bedingung für den Einschluss in die EMPEROR-Reduced Studie. Daher ergab sich der mit 19,5% hohe Anteil von Patientinnen und Patienten, die bereits vor Studienbeginn mit Sacubitril/Valsartan behandelt wurden.</p> <p>Im Verlauf der Studie konnte die Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan nach Ermessen der Prüfarzte eingesetzt werden, so dass im Verlauf der Studie die Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan bei weiteren 6,7% der Patientinnen und Patienten eingesetzt wurde. Infolgedessen erhöhte sich der Anteil von Patientinnen und Patienten mit Sacubitril/Valsartan auf 26,2%.</p> <p><u>Anteil von Sacubitril/Valsartan in der Studie entspricht der aktuellen deutschen Versorgungsrealität</u></p> <p>Der Anteil von Patientinnen und Patienten, die im klinischen Alltag mit Sacubitril/Valsartan behandelt werden, liegt auf Basis der</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verordnungsdaten des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDo) (definierte Tagesdosis) (Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDo) 2021) und den vom G-BA kürzlich beschlossenen Patientenzahlen zur chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021b) bei ca. 6% bis 7% für das Jahr 2020. Unter der Annahme einer 49%igen Steigerung der Verordnungen, die 2020 im Vergleich zum Vorjahr beobachtet wurde¹⁶ (Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDo) 2021), ergibt sich bei Annahme einer gleichbleibenden Patientenzahl entsprechend ein Anteil von etwa 10% für 2021 (siehe Tabelle 4).</p> <p>Bereits in einem kürzlich abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren im selben Anwendungsgebiet wurde von medizinischen Fachgesellschaften vorgetragen, dass der Anteil von Sacubitril/Valsartan basierend auf einer Schätzung der Versorgungsdaten ca. 10 – 15% beträgt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021c). Der hierzu Mitte des Jahres 2021 gefasste Beschluss des G-BAs beschreibt eine bereits „hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie DAPA-HF“, in der im gesamten Studienverlauf ca. 16% der</p>	

¹⁶ Die Steigerung von 2018 auf 2019 lag bei 70,7%, die Steigerung von 2019 auf 2020 lag bei 48,8%.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p>Patientinnen und Patienten mit Sacubitril/Valsartan behandelt wurden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021d).</p> <p><i>Tabelle 4: Anteil der mit Sacubitril/Valsartan behandelten Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie geschätzte Anteile in der aktuellen deutschen Versorgungsrealität</i></p> <table border="1" data-bbox="309 1114 1153 1383"> <tr> <td data-bbox="309 1114 521 1383">EMPEROR-Reduced (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2021a)</td> <td data-bbox="521 1114 734 1383">DAPA-HF (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021d)</td> <td data-bbox="734 1114 947 1383">Schätzung basierend auf Versorgungsdaten (Wissenschaftliches Institut der AOK)</td> <td data-bbox="947 1114 1153 1383">Schätzung med. Fachgesellschaften (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021d)</td> </tr> </table>	EMPEROR-Reduced (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2021a)	DAPA-HF (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021d)	Schätzung basierend auf Versorgungsdaten (Wissenschaftliches Institut der AOK)	Schätzung med. Fachgesellschaften (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021d)	
EMPEROR-Reduced (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2021a)	DAPA-HF (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021d)	Schätzung basierend auf Versorgungsdaten (Wissenschaftliches Institut der AOK)	Schätzung med. Fachgesellschaften (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021d)			

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td>(WIdO) 2021)^a</td> <td>Bundesausschuss 2021c)</td> </tr> <tr> <td>Baseline: 19,5%</td> <td>Baseline: 11%</td> <td>2020: ca. 6 – 7%</td> <td rowspan="2">Ca. 10 – 15%</td> </tr> <tr> <td>Insgesamt: 26,2%</td> <td>Insgesamt: 16%</td> <td>2021^b: ca. 10%</td> </tr> </table>			(WIdO) 2021) ^a	Bundesausschuss 2021c)	Baseline: 19,5%	Baseline: 11%	2020: ca. 6 – 7%	Ca. 10 – 15%	Insgesamt: 26,2%	Insgesamt: 16%	2021 ^b : ca. 10%				
		(WIdO) 2021) ^a	Bundesausschuss 2021c)													
Baseline: 19,5%	Baseline: 11%	2020: ca. 6 – 7%	Ca. 10 – 15%													
Insgesamt: 26,2%	Insgesamt: 16%	2021 ^b : ca. 10%														
<p>a: Berechnung basiert auf den verordneten DDD in der GKV-Population im Verhältnis zu den vom G-BA zuletzt beschlossenen Patientenzahlen im Anwendungsgebiet (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021b)</p> <p>b: Für 2021 wird eine Steigerung um 49% angenommen, die bereits im Vorjahr beobachtet wurde: Die Steigerung von 2018 auf 2019 lag bei 70,7%, die Steigerung von 2019 auf 2020 lag bei 48,8%.</p> <p>DDD: definierte Tagesdosis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>																
<p>Daraus folgt, dass der Anteil von Sacubitril/Valsartan mit 26,2% in der gesamten EMPEROR-Reduced Studie durch verschiedene Berechnungen basierend auf Versorgungsdaten einer adäquaten Umsetzung der zVT entspricht.</p> <p><u>Empfehlung von Sacubitril/Valsartan nur für bestimmte Patientengruppen in Hinweisen des G-BA zur zVT</u></p> <p>In den Hinweisen zur zVT weist der G-BA auf die Leitlinienempfehlung zu Sacubitril/Valsartan hin, wonach den Patientinnen und Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie</p>																

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit ACE-Hemmern, Betarezeptorenblockern und MRA symptomatisch sind, ein Wechsel von ACE-Hemmern auf Sacubitril/Valsartan empfohlen wird (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020).</p> <p>Einschränkend wird angemerkt, dass aufgrund der derzeit bestehenden Unsicherheiten bei Sacubitril/Valsartan bezüglich der Langzeitverträglichkeit und des Nebenwirkungsprofils bei diesen Patientinnen und Patienten jedoch besonders auf Kontraindikationen und Unverträglichkeiten zu achten sei (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020). In dem oben erwähnten Nutzenbewertungsverfahren wurde von medizinischen Fachgesellschaften bestätigt, dass durch diese Einschränkungen nicht alle Patientinnen und Patienten mit Sacubitril/Valsartan behandelt werden können (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021c).</p> <p><u>Patientenrelevante Vorteile aus der EMPEROR-Reduced Studie sind unabhängig von einer Therapie mit Sacubitril/Valsartan</u></p> <p>Der mögliche Einfluss einer Therapie mit Sacubitril/Valsartan auf die Endpunktergebnisse wurde in der EMPEROR-Reduced Studie gezielt mittels Subgruppenanalysen für das Merkmal Therapie mit ARNi (Sacubitril/Valsartan gehört als einzige Wirkstoffgruppe zur Gruppe der ARNi) zu Baseline (ja/nein) untersucht. Die Subgruppenanalysen zeigen, dass der Einsatz von ARNi keinen</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse hat (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2021a).</p> <p><u>Fazit zur Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens gegenüber der zVT</u></p> <p>Der Zusatznutzen von Empagliflozin kann quantifiziert werden, wobei sich aus den Studienergebnissen gemäß AM-NutzenV ein beträchtliches Ausmaß ableitet (s. Abschnitt unten). Da der beobachtete Anteil in der EMPEROR-Reduced Studie der deutschen Versorgungsrealität entspricht und die Therapie mit Sacubitril/Valsartan nur für bestimmte Patientengruppen empfohlen ist, erfolgte eine adäquate Umsetzung der zVT auch speziell mit Blick auf Sacubitril/Valsartan. Daher bestehen keine Unklarheiten hinsichtlich der Quantifizierbarkeit des Zusatznutzes.</p>	
S. 5/ 18	<p>3 Übertragbarkeit der Studienpopulation gegeben</p> <p>Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung aus, dass die NT-proBNP Einschlusskriterien der EMPEROR-Reduced Studie sowohl bezogen auf das zugelassene Anwendungsgebiet als auch auf den deutschen Versorgungskontext zu einer eingeschränkten Studienpopulation führen.</p> <p>Es sei daher unklar, ob sich die Effekte auch auf die Population, die die strengen Einschlusskriterien nicht erfüllen, übertragen lassen</p>	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin legt der pharmazeutische Unternehmer die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Reduced vor, in der Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) ≤ 40 % untersucht wurden. Für eine Aufnahme in die Studie mussten die Teilnehmer außerdem erhöhte

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bzw. ob die Studienpopulation die Gesamtpopulation im deutschen Versorgungskontext vollständig abbildet.</p> <p>BI ist der Ansicht, dass sich die in der EMPEROR-Reduced Studie gezeigten Effekte auch auf die Population, die die Einschlusskriterien nicht erfüllt, übertragen lassen. Dies wird im Folgenden begründet.</p> <p><u>Wirksamkeit nicht abhängig von NT-proBNP-Spiegeln</u></p> <p>In der EMPEROR-Reduced Studie galt als Voraussetzung für den Einschluss in die Studie, dass je weniger ausgeprägt die Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) unterhalb der 40 %-Schwelle lag, desto höhere NT-proBNP-Werte mussten vorliegen, um in die Studie eingeschlossen werden zu können. Die Bewertung des IQWiG geht darauf ein, dass dieser Aspekt bereits von der EMA aufgegriffen wurde. In ihrem European Public Assessment Report schlussfolgert die EMA dazu:</p>	<p>NT-proBNP¹⁷-Werte bei der ersten Visite aufweisen, die gemäß Einschlusskriterien wie folgt definiert wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - NT-proBNP \geq 2500 pg/ml (\geq 5000 pg/ml bei VHF¹⁸), wenn LVEF 36 % \leq bis \leq 40 % - NT-proBNP \geq 1000 pg/ml (\geq 2000 pg/ml bei VHF), wenn LVEF 31 % \leq bis \leq 35 %: - NT-proBNP \geq 600 pg/ml (\geq 1200 pg/ml bei VHF), wenn LVEF \leq 30 %, oder wenn LVEF \leq 40 % und eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 12 Monate dokumentiert wurde. <p>Die verabreichte medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz bestand aus Kombinationen der Wirkstoffklassen ACE-Hemmer, ARB¹⁹, Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, orale Diuretika, MRA²⁰, Sacubitril/Valsartan sowie Ivabradin, und sollte den nationalen und internationalen Empfehlungen entsprechen. Bei Bedarf sollte auch die Versorgung mit Defibrillatoren (ICD²¹) und kardialen Resynchronisationstherapien (CRT) sichergestellt sein.</p>

¹⁷ NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

¹⁸ VHF: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern

¹⁹ ARB: AT1-Rezeptorblocker

²⁰ Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist

²¹ ICD: implantierbarer Kardioverter / Defibrillator)

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>“The MAH provided an analysis showing that the effect was similar between the NT-proBNP subgroups and that in other studies (EMPA-REG, DAPA-HF), the benefits on CV outcomes were similar although the NT-proBNP levels were lower. This suggests that the effect is not dependent on NT-proBNP levels. It is not shown that the population in the EMPEROR-Reduced trial is representative for the general population, but it is considered plausible that the findings could be extrapolated to the patients who were excluded from the study based on lower NT-proBNP values.” (European Medicines Agency 2021)</i></p> <p>Weitere Daten aus Herzinsuffizienz-Studien mit Empagliflozin stützen die wissenschaftliche Schlussfolgerung der EMA, dass es keine auf NT-proBNP-Spiegel basierenden Wirksamkeitsunterschiede gibt.</p> <p>In den bereits im Dossier vorgelegten und publizierten Subgruppenanalysen der EMPEROR-Reduced Studie nach niedrigeren und höheren NT-proBNP-Werten (Einteilung nach Median oder Quartilen) zeigen sich für das Merkmal NT-proBNP keine relevanten Effektmodifikationen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2 des Dossiers (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2021a)) (Januzzi et al. 2021).</p>	<p>Insgesamt wurden 3730 Studienteilnehmer eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme Empagliflozin versus Placebo randomisiert. Es wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfasst. Die Studie wurde ereignisgesteuert durchgeführt, dabei betrug die mediane Behandlungsdauer 1,2 Jahre.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend dargestellten Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM werden nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.²²</p> <p><u>Einschränkung der untersuchten Studienpopulation</u></p> <p>Durch die oben genannten Einschlusskriterien in Bezug erhöhte NT-ProBNP-Werte fand eine Selektion der infrage kommenden Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion statt, die bereits die Screeningphase durchlaufen hatten. Dies führte zu einer Einschränkung der Studienpopulation. Demnach wurden 36 % der gescreenten Studienteilnehmer aufgrund der erforderlichen erhöhten NT-ProBNP-Werte von einer Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, obwohl das zugelassene Anwendungsgebiet keine Limitationen in</p>

²² Die Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM werden in der Dossierbewertung des IQWiG (A21-93) beschrieben

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der EMPEROR-Preserved Studie lag der mediane NT-proBNP Spiegel ebenfalls bei 1000 pg/ml. Auch in dieser Studie gab es unabhängig vom NT-proBNP-Wert signifikant positive Effekte (Anker et al. 2021).</p> <p><u>Biomarker NT-proBNP essenziell für die Herzinsuffizienz-Ausschlussdiagnostik</u></p> <p>Die Nutzung von NT-proBNP wird in den aktuellen ESC-Leitlinien zur Herzinsuffizienz aufgrund seines hohen negativ prädiktiven Werts insbesondere für die Ausschlussdiagnostik einer Herzinsuffizienz empfohlen. Sowohl die „Universal Definition of Heart Failure“ als auch die aktuelle ESC-Empfehlung zur Nutzung von natriuretischen Peptiden erachten die Bestimmung des NT-proBNP-Werts nur im Falle von klinischen Symptomen einer Herzinsuffizienz für sinnvoll. Im Falle der Überschreitung der Grenzwerte ist eine weiterführende Diagnostik wie die Echokardiographie zur Diagnosesicherung und Klärung der Ätiologie der Herzinsuffizienz nötig.</p> <p>In die EMPEROR-Reduced-Studie wurden Patientinnen und Patienten mit einer LVEF $\leq 40\%$ eingeschlossen. In der Fachliteratur wurde beschrieben, dass innerhalb kurzer Zeit durchgeführte intraindividuelle Messungen der Ejektionsfraktion zu einer intraindividuellen Variabilität von 5 bis 7 Prozent führen können</p>	<p>Bezug auf NT-proBNP-Werte vorsieht, so dass Empagliflozin auch für diese Teilpopulation angezeigt gewesen wäre. In der Studie EMPEROR-Reduced wurden insbesondere Patientinnen und Patienten untersucht, die stark reduzierte LVEF und erhöhte NT-proBNP-Werte aufwiesen, bzw. die bereits wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden. Dies deutet auf eine Patientenselektion mit prognostisch relevanten Faktoren für einen ungünstigen Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz hin.</p> <p><u>Auszug aus der Aussagesicherheit</u></p> <p>Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken.</p> <p>Für eine Aufnahme in die Studie mussten die Patientinnen und Patienten erhöhte NT-proBNP-Werte aufweisen. So musste beispielsweise bei Patienten mit einem LVEF $36\% \leq$ bis $\leq 40\%$ der NT-proBNP-Wert ≥ 2500 pg/ml bzw. ≥ 5000 pg/ml bei VHF liegen. Dies führte zu einer Einschränkung und Selektion der Studienpopulation, obwohl das zugelassene Anwendungsgebiet diesbezüglich keine Limitationen vorsieht. Aus diesem Grund</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Cikes und Solomon 2016). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die eingeschränkte Reproduzierbarkeit des Messergebnisses sowohl durch die Inter- als auch Intra-Rater-Variabilität, beeinflusst sein können.</p> <p>Dies verdeutlicht, dass erst die Zusammenschau von klinischen Symptomen, Bildgebung und Spiegel des Biomarkers NT-proBNP die Sensitivität und Spezifität für die Erkennung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz erhöht.</p> <p>Somit konnte in der EMPEROR-Reduced-Studie das Heranziehen des NT-proBNP-Wertes die Diagnosestellung unterstützen, um sicherzustellen, dass nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, die im Sinne der Fragestellung tatsächlich erkrankt waren und ein erhöhtes Risiko für zukünftige Ereignisse (kardiovaskuläre Mortalität, HHF) hatten.</p> <p><u>Fazit zur Übertragbarkeit</u></p> <p>Auf Basis der oben genannten Punkte ist – in Übereinstimmung mit der Einschätzung der EMA – davon auszugehen, dass die Ergebnisse der EMPEROR-Reduced Studie auf Patientinnen und Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit niedrigeren NT-proBNP-Werten vollständig übertragbar sind.</p>	<p>wurden 36 % der gescreenten Studienteilnehmer von einer Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Insgesamt ist daher unklar, inwiefern die beobachteten Effekte sich auf die Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet und damit auf den deutschen Versorgungskontext uneingeschränkt übertragen lassen, auch auf diejenigen Patientinnen und Patienten, bei denen die in der Studie geforderten NT-proBNP-Werte nicht erreicht werden.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

S. 50

4 Zusatznutzen von Empagliflozin mit beträchtlichem Ausmaß

4.1 Beträchtlicher Zusatznutzen basierend auf EMPEROR-Reduced Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten

Das IQWiG sieht in der Gesamtschau der Ergebnisse insgesamt ausschließlich positive Effekte, denen keine negativen Effekte gegenüberstehen. Daraus leitet sich ein Zusatznutzen für Empagliflozin gegenüber der zVT ab, dessen Ausmaß das IQWiG wie oben beschrieben jedoch nicht quantifiziert. Auch BI leitet einen Zusatznutzen ab, dessen Ausmaß allerdings aus den zuvor dargelegten Gründen quantifiziert werden kann und der gemäß der AM-NutzenV als *beträchtlich* eingestuft wird.

Die AM-NutzenV definiert einen beträchtlichen Zusatznutzen als eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.

Die Vorteile von Empagliflozin zu Endpunkten der EMPEROR-Reduced Studie erfüllen die Kriterien eines beträchtlichen Zusatznutzens aus der AM-NutzenV vollständig. Dies wird im Folgenden basierend auf patientenrelevanten Vorteilen endpunktbezogen begründet.

4.2 Reduktion des Risikos für Hospitalisierungen

Das IQWiG leitet basierend auf dem Endpunkt HHF einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Empagliflozin ab.

S. 39/
46f

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Tod

Weder für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ noch für den Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Gesamthospitalisierung

Beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ zeigt sich in der Studie EMPEROR-Reduced ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm.

Myokardinfarkt

Für den kombinierten Endpunkt „Myokardinfarkt“, bestehend aus den Einzelkomponenten „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „tödlicher Myokardinfarkt“ ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch für die jeweils Einzelkomponenten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Schlaganfall

Für den kombinierten Endpunkt „Schlaganfall“, bestehend aus den Einzelkomponenten „nicht tödlicher Schlaganfall“ und „tödlicher Schlaganfall“ ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch für die jeweils Einzelkomponenten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

<p>Aus BI Sicht resultiert aus den Ergebnissen sowohl für den vom IQWiG herangezogenen Endpunkt „HHF“ als auch für den im Dossier dargestellten Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache („Gesamthospitalisierungen“) jeweils ein beträchtlicher Zusatznutzen (relevante Vermeidung schwerwiegender Symptome).</p> <p>In der EMPEROR-Reduced Studie wird durch Empagliflozin für beide Hospitalisierungsendpunkte statistisch signifikant mit einer absoluten Differenz von 5,7% (Gesamthospitalisierungen) bzw. 5,1% (HHF) eine Risikoreduktion von 18% bzw. 31% erreicht und damit eine deutliche bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.</p> <p>Gemäß § 4 Absatz 13 Satz 3 Arzneimittelgesetz sind stationäre Behandlungen (Hospitalisierungen) als „schwerwiegende Nebenwirkungen“ anzusehen. Im vorliegenden Krankheitsbild der chronischen Herzinsuffizienz macht oftmals eine kritische Verschlimmerung der Symptomatik wie Dyspnoe einhergehend mit erheblichen körperlichen Einschränkungen eine Krankenhausbehandlung erforderlich. Auch das IQWiG ordnet in seiner Nutzenbewertung HHF als schwerwiegende Symptome bzw. Folgekomplikationen ein. Zudem erhöht sich mit jeder Hospitalisierung das Risiko der Patientin bzw. des Patienten, eine weitere Hospitalisierung zu erleiden oder zu versterben (Swindle et al. 2016; Arundel et al. 2016; Nichols et al. 2015). So zeigen sich in der EMPEROR-Reduced Studie für die nicht konfirmatorisch angelegten Mortalitätsendpunkte „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ und „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod“ numerische Vorteile für Empagliflozin.²³</p>	<p><i>Renale Morbidität</i></p> <p>Der Endpunkt „renale Morbidität“ wurde im Rahmen eines kombinierten Endpunkts erhoben. Zudem lagen im Dossier Daten für die Einzelkomponenten „chronische Dialyse“, „Nierentransplantation“ und „anhaltende Reduktion der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)“ vor. Letztere wurde operationalisiert entweder als anhaltende eGFR-Reduktion um $\geq 40\%$ bzw. anhaltende $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (sofern eine $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Studienbeginn vorlag) oder anhaltende $eGFR < 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (sofern eine $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Studienbeginn vorlag).</p> <p>Die Einzelkomponenten „chronische Dialyse“, „Nierentransplantation“, und anhaltende $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ bzw. $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sind patientenrelevant und vom Ausmaß der Schwere her vergleichbar. Eine relative Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$ hingegen ist nicht vor vergleichbarer Schwere wie die übrigen Endpunkte. Aus diesem Grund ist eine Zusammenfassung der drei Einzelkomponenten nicht sinnvoll und kann nicht interpretiert werden.</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren wurden Daten mit einer weiteren Operationalisierung des kombinierten renalen Morbiditätsendpunkts, die wie folgt definiert wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$ - Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) mit der Operationalisierung: <ul style="list-style-type: none"> • chronische Dialyse, • Nierentransplantation, oder • Anhaltende $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
--	---

²³ Auf Grundlage einer größeren Evidenzbasis lässt sich in der präspezifizierten Meta-Analyse der Herzinsuffizienzstudien von Empagliflozin und Dapagliflozin eine statistisch signifikante Risikoreduktion der Gesamtmortalität sowie der kardiovaskulären Mortalität beobachten (Zannad et al., 2020a).

<p>S. 39/ 40 / 42</p>	<p><u>Fazit zum Zusatznutzen</u></p> <p>Da es sich bei Hospitalisierungen um schwerwiegende Ereignisse handelt, leitet sich aus den konsistenten statistisch signifikanten Vorteilen für die Hospitalisierungsendpunkte eine bisher nicht erreichte, deutliche Vermeidung schwerwiegender Symptome ab. Gemäß AM-NutzenV begründet dies einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>4.3 Verringerung schwerwiegender renaler Morbidität</p> <p>Basierend auf dem als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfassten Endpunkt „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (SOC, SUEs) wird in der IQWiG-Nutzenbewertung in der Kategorie „Nebenwirkungen“ ein geringerer Schaden für Empagliflozin abgeleitet. Gleichzeitig zieht das IQWiG den kombinierten renalen Endpunkt in der vorliegenden Operationalisierung aus der EMPEROR-Reduced Studie nicht heran und begründet dies mit Unsicherheiten hinsichtlich der Patientenrelevanz. Deshalb wird für diesen Endpunkt vom IQWiG kein Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Nach Auffassung von BI wird durch konsistente und eindeutige patientenrelevante Vorteile über verschiedene Nierenendpunkte ein beträchtlicher Zusatznutzen in der Kategorie „renale Morbidität“ festgestellt. Dies wird in den folgenden Abschnitten begründet.</p> <p>4.3.1 Zuordnung der renalen Vorteile von Empagliflozin zur Morbidität</p> <p>Für den Endpunkt „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (SOC, SUEs) leitet das IQWiG in seiner Nutzenbewertung einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Empagliflozin ab,</p>	<p>- renaler Tod.</p> <p>Bei gut der Hälfte der Studienteilnehmer der Studie EMPEROR-Reduced betrug die eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m². Eine relative „Reduktion der eGFR um ≥ 50 %“ bei solch hohen Ausgangswerten der eGFR ist weiterhin hinsichtlich des Schweregrads nicht vergleichbar mit den anderen Einzelkomponenten wie z.B. „Nierenerkrankung im Endstadium“ oder „renalem Tod“. Eine Zusammenfassung aller drei Einzelkomponenten in einem kombinierten Endpunkt ist daher nicht sinnvoll und kann nicht interpretiert werden. Der Endpunkt wird deshalb nicht herangezogen. Darüber hinaus wurden mit den vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Daten keine Angaben zur statistischen Signifikanz, sowie keine Effektschätzer und keine Kaplan-Meier-Kurven der Einzelkomponenten vorgelegt.</p> <p>In einem kürzlich gefassten Beschluss im selben Anwendungsgebiet wurde dieser kombinierte Endpunkt in der bewerteten Studie ebenfalls untersucht. Die Ergebnisse waren aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz nicht bewertungsrelevant, so dass die entsprechende inhaltliche Auseinandersetzung nicht veröffentlicht wurde.</p> <p><i>Gesundheitszustand</i></p> <p>Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Für die Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p>
---------------------------	--	--

<p>wobei es aus Sicht des IQWiG unklar sei, ob es sich bei den beobachteten Effekten tatsächlich um Nebenwirkungen oder eher um eine Ausprägung der krankheitsbezogenen Morbidität handele.</p> <p>Die positiven renalen Effekte von Empagliflozin und anderen SGLT-2-Hemmern wurden bereits in mehreren Studien an Patientinnen und Patienten mit Typ2-Diabetes mellitus unabhängig vom Vorliegen einer einer Herzinsuffizienz bestätigt (Butler et al. 2019; Mosenzon et al. 2019; Neal et al. 2017). Auch im vorliegenden Anwendungsgebiet der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zeigen sich anhand der EMPEROR-Reduced Studienergebnisse renale Vorteile anhand nierenbezogener Wirksamkeitsendpunkte unabhängig von einer vorbestehenden chronischen Nierenerkrankung (Zannad et al. 2021). Deshalb ist aus Sicht von BI davon auszugehen, dass die nierenbezogenen Vorteile von Empagliflozin eindeutig der Morbidität zuzuordnen sind.</p> <p>4.3.2 Patientenrelevanz des kombinierten renalen Endpunkts</p> <p>In seiner Nutzenbewertung erkennt das IQWiG den in der Studie EMPEROR-Reduced präspezifizierten kombinierten Endpunkt nicht an und begründet dies damit, dass die Reduktion der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) um $\geq 40\%$ nicht patientenrelevant und nicht von ähnlicher Schwere wie die übrigen Komponenten sei. Aufgrund der aus Sicht des IQWiG hohen eGFR-Ausgangswerte sowie dem hohen Anteil der Komponente (Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$) am Gesamtergebnis ($\geq 85\%$ der Ereignisse des kombinierten Endpunkts) sei nicht sichergestellt, dass sämtliche Ereignisse des kombinierten Endpunkts für die betroffenen Patientinnen und Patienten eine spürbare Verschlechterung ihrer Erkrankung abbildeten.</p> <p>Aus Sicht von BI resultieren jedoch unmittelbar patientenrelevante renale Vorteile für Empagliflozin basierend auf den EMPEROR-</p>	<p><i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)</i></p> <p>Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der Fragebogen KCCQ eingesetzt.</p> <p>Der KCCQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Kardiomyopathie, der durch die betroffenen Patienten selbst ausgefüllt wird. Es werden 6 Domänen abgefragt: Körperliche Einschränkungen, Symptome (Symptomhäufigkeit und -schwere), Symptomstabilität, Soziale Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit und Lebensqualität. Zur Auswertung werden die Items der jeweiligen Domänen aufsummiert und auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte entsprechen dabei einem besseren Zustand. Für die frühe Nutzenbewertung wird der klinische Summenscore KCCQ-OSS (Overall Summary Score) herangezogen.</p> <p>Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden.</p> <p>Für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS operationalisiert als Verbesserung um $\geq 15\%$ ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen von Responderanalysen unter Verwendung des Kriteriums Verbesserung um ≥ 5 Punkte vor. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Fall berücksichtigt.</p>
---	---

Reduced Studienergebnissen zur renalen Wirksamkeit. Dies bestätigt sich durch folgende Aspekte:

Konsistenz des kombinierten renalen Endpunkts mit schwerwiegenden renalen Ereignissen

Im Hinblick auf die Ereignisraten des kombinierten renalen Endpunkts wird im Vergleich mit den Ereignisraten von *schwerwiegenden* renalen unerwünschten Ereignissen deutlich, dass die Anzahl an Ereignissen in der gleichen Größenordnung wie das schwerwiegende Ereignis „akute Nierenschädigung“ liegt (siehe Tabelle 5, kursive Schrift). Die Einordnung des kombinierten renalen Endpunkts und der Endpunktkomponente „anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$ “ als schwerwiegendes und somit patientenrelevantes renales Ereignis ist daher konsistent.

Vorteil von Empagliflozin in anerkanntem kombinierten renalen Endpunkt

In der Nutzenbewertung zu Dapagliflozin wurde der kombinierte renale Endpunkt aus der DAPA-HF Studie vom IQWiG und G-BA herangezogen und das Ergebnis im Beschluss zu Dapagliflozin dargestellt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2021a; Gemeinsamer Bundesausschuss 2021b).

Anders als im kombinierten renalen Endpunkt aus der EMPEROR-Reduced Studie liegt dem DAPA-HF Endpunkt anstatt einer anhaltenden eGFR-Reduktion um $\geq 40\%$ eine anhaltende eGFR-Reduktion um $\geq 50\%$ sowie zusätzlich die Komponente „renalere Tod“ zugrunde (Details s. Tabelle 5).

In einer präspezifizierten Metaanalyse der beiden SGLT-2-Hemmer-Studien EMPEROR-Reduced und DAPA-HF wurde u.a. der Effekt von Empagliflozin und Dapagliflozin auf den kombinierten renalen Endpunkt basierend auf der DAPA-HF Operationalisierung (s. oben) untersucht (Zannad et al. 2020). Für Empagliflozin zeigt sich hierbei ein statistisch signifikant positives Ergebnis. Dabei tragen die

Nebenwirkungen

In der Kategorie Nebenwirkungen liegen Ergebnisse für die Gesamtrate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse sowie Daten zu spezifischen unerwünschten Ereignissen vor.

Gesamtraten

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin im Vergleich zur Kontrollgruppe. Hierbei liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA Klasse vor. Für Patientinnen und Patienten der NYHA Klasse II ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Empagliflozin vor. Hingegen zeigt sich für Patientinnen und Patienten der NYHA Klassen III/IV kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Beim Endpunkt Abbruch wegen UE werden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Endpunkt-Komponenten Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) und renaler Tod mit etwa einem Drittel der Ereignisse wesentlich zum Endpunkt-Ergebnis bei.

Zusammenfassend belegen die über verschiedene renale Endpunktoptimalisierungen hinweg konsistenten statistisch signifikanten Ergebnisse der EMPEROR-Reduced Studie eindrücklich den robusten nephroprotektiven Vorteil in der Kategorie „schwerwiegende renale Morbidität“. Sowohl die Konsistenz der Wirksamkeitseindpunkte mit schwerwiegenden Ereignissen als auch die Vorteile in einer alternativen, anerkannten Endpunktdefinition bestätigen die Patientenrelevanz der Ergebnisse.

Tabelle 5: Ergebnisse für renale Endpunkte – EMPEROR-Reduced

Placebo N; n (%)	Empagliflozin N; n (%)	Behandlungseffekt HR/RR [95%-KI]; p-Wert
Morbiditätsendpunkte		
Kombinierter renaler Endpunkt (EMPEROR-Reduced Operationalisierung)		
1.867; 58 (3,1%)	1.863; 30 (1,6%)	HR ^a : 0,50 (0,32; 0,77); 0,0019
Kombinierter renaler Endpunkt (DAPA-HF Operationalisierung) ^b		
1867; 33 (1,8%) davon Patientinnen und Patienten mit eGFR-Reduktion ≥50%: 22 ESDR: 9 Renaler Tod: 2	1863; 18 (1,0%) davon Patientinnen und Patienten mit eGFR-Reduktion ≥50%: 18 ESDR: 4 Renaler Tod: 1	HR: 0,52 [0,29; 0,92]; <0.05
Anhaltende Reduktion der eGFR (CKD-EPI)_{cr} um ≥40%		
1.867; 50 (2,7%)	1.863; 27 (1,4%)	HR ^a : 0,52 [0,33; 0,83];

Spezifische UE

Harnwegsinfektion, Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Diabetische Ketoacidose

Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE Harnwegsinfektion (PT²⁴) und Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC²⁵) jeweils keine statistischen Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Diabetische Ketoacidose (PT, UE) liegen keine Daten vor, weil dieses Ereignis bei weniger als 1 % der Studienteilnehmer pro Behandlungsarm aufgetreten ist.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Leber- und Gallenerkrankungen

Für die Endpunkte Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUE) und Leber und Gallenerkrankungen (SOC, SUE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin.

Vorhofflimmern

Für den Endpunkt Vorhofflimmern (PT, SUE) ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin. Es wird jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA Klasse bei diesem Endpunkt festgestellt. Für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klasse II zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Für Patientinnen und Patienten der

²⁴ PT: bevorzugter Begriff

²⁵ SOC: Systemorganklasse

		0,0063	<p>NYHA-Klassen III/IV zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Für die frühe Nutzenbewertung vom Empagliflozin für das neue Anwendungsgebiet zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion legt der pharmazeutische Unternehmer die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Reduced vor. Es wurden Patientinnen und Patienten der NYHA-Klassen II bis IV mit einem LVEF²⁶-Wert ≤ 40 % untersucht, die zusätzlich erhöhte NT-proBNP-Werte aufweisen mussten (bis ≥ 2500 pg/ml bzw. ≥ 5000 pg/ml bei VHF²⁷).</p> <p>Die Studienmedikation Empagliflozin, bzw. Placebo, wurde zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten verabreicht. Diese musste gemäß nationalen und internationalen Empfehlungen erfolgen. Die in der Studie durchgeführten Therapie im Vergleichsarm entspricht weitgehend einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, die als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmt wurde. Die mediane Behandlungsdauer der Studie betrug 1,2 Jahre.</p> <p>Für die Kategorie Mortalität, bei den Endpunkten „Gesamtmortalität“ und „kardiovaskuläre Mortalität“, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>
Zeit bis zur akuten Nierenschädigung (PT)			
1.867; 67 (3,6%)	1.863; 46 (2,5%)	HR ^a : 0,66 [0,45; 0,96]; 0,0315	
Als unerwünschte Ereignisse erfasste renale Endpunkte			
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUE)			
1.863; 107 (5,7%)	1.863; 71 (3,8%)	RR ^c : 0,66 [0,49; 0,89]; 0,0057^d	
Akutes Nierenversagen (narrow SMQ) (SUE)			
1.863; 95 (5,1%)	1.863; 59 (3,2%)	RR ^c : 0,62 [0,45; 0,85]; 0,0030^d	
Akute Nierenschädigung (PT) (SUE)			
1.863; 55 (3,0%)	1.863; 35 (1,9%)	RR ^d : 0,64 [0,42; 0,97]; 0,0328^d	
<p>a: Cox-Regression mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn</p> <p>b: Operationalisierung: Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: anhaltende eGFR-Reduktion um ≥50% <i>oder</i> ESRD (definiert als chronische Dialyse oder Nierentransplantation oder anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m²) <i>oder</i> renaler Tod. Für Patientinnen und Patienten mit einer Ausgangs-eGFR von <30 ml/min/1,73 m² (diese waren von der Studie DAPA-HF ausgeschlossen), wurde ESRD als chronische Dialyse oder Nierentransplantation oder bestätigt anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m² definiert (s. auch (Zannad et al. 2020))</p> <p>c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode</p> <p>d: Berechnet mittels χ^2-Test</p> <p>(Details siehe Dossier Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2.3)</p>			

²⁶ LEVF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

²⁷ VHF: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern

<p>S. 8 / 31/ 40</p>	<p>CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: end stage renal disease; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N: Anzahl in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)</p> <p>Quelle: (Zannad et al. 2020; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2021a, 2021b)</p> <p><u>Fazit zum Zusatznutzen</u></p> <p>Die oben gezeigten renalen Vorteile bedeuten eine statistisch signifikante Vermeidung schwerwiegender renaler Symptome und damit gegenüber der zVT eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Empagliflozin im Sinne der AM-NutzenV. Für den Endpunkt „renale Morbidität“ liegt damit ein beträchtlicher Zusatznutzen für Empagliflozin vor.</p> <p>4.4 Spürbare Verbesserung der Lebensqualität</p> <p>Das IQWiG schließt den Endpunkt KCCQ-Overall Summary Score (OSS) in die Nutzenbewertung ein, berücksichtigt aber ausschließlich die Operationalisierung „Verbesserung“. Darüber hinaus werden nur die Analysen mit dem Responsekriterium von 15% zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Insgesamt stellt das IQWiG keinen Zusatznutzen für die Lebensqualität fest, da sich für die Verbesserung des KCCQ-OSS um mindestens 15 Punkte kein signifikanter Unterschied ergibt. Darüber hinaus weisen die KCCQ-Auswertungen aus Sicht des IQWiG ein hohes Verzerrungspotential auf.</p>	<p>In der Kategorie Morbidität wird ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ festgestellt.</p> <p>Hinsichtlich des Gesundheitszustands erhoben anhand des EQ-5D VAS zeigt sich für die Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm, der jedoch nicht mehr als geringfügig ist.</p> <p>Für die weiteren kombinierten Endpunkte der Kategorie Morbidität, Myokardinfarkt, jeweils in den Einzelkomponenten tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkt, sowie Schlaganfall, auch jeweils in den Einzelkomponenten tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfall, ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Der kombinierte Endpunkt „renale Morbidität“ kann nicht bewertet werden, da die Einzelkomponenten in ihrem Schweregrad nicht miteinander vergleichbar sind, und eine Interpretation des Endpunkts daher nicht möglich ist. Dieser Endpunkt wird vorliegend nicht herangezogen.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Daten für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS in zwei Operationalisierungen vor, die je nach Operationalisierung unterschiedliche Effekte zeigen. Für die Operationalisierung als Verbesserung um ≥ 15 % ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für die Verbesserung um ≥ 5 Punkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied für die Gesamtrate der SUE vor, die jedoch aufgrund einer Effektmodifikation durch die NYHA-Klasse nur bei Patientinnen und Patienten der NYHA Klasse II als statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm festgestellt wurde. Für Patientinnen und Patienten</p>
--------------------------	---	--

<p>BI leitet basierend auf relevanten Endpunktoptimalisierungen sowie unter Verwendung einer etablierten minimal klinisch relevanten Differenz (MCID) einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Zudem sind die Ergebnisse robust und weisen kein erhöhtes Verzerrungspotential auf. Diese Einschätzung basiert auf den folgenden Punkten.</p> <p>4.4.1 „Stabilität“ und „Verschlechterung“ stellen relevante Operationalisierungen für KCCQ dar</p> <p>Das IQWiG zieht zur Ableitung des Zusatznutzens die Auswertung „Verbesserung des KCCQ-OSS um mindestens 15 Punkte“ heran. Wie im Dossier dargelegt, sind jedoch neben der „Verbesserung“ ebenso die Operationalisierung „Stabilität“ (keine Verschlechterung bzw. Verbesserung) sowie die im Studienbericht präspezifizierte Operationalisierung „Verschlechterung“ für die vorliegende Nutzenbewertung aus folgenden Gründen relevant:</p> <p><u>Erhalt der Lebensqualität als Therapieziel der Herzinsuffizienz</u></p> <p>Bei der chronischen Herzinsuffizienz handelt es sich um eine schwere chronisch progrediente Erkrankung, bei der sich die Lebensqualität im Krankheitsverlauf zunehmend verschlechtert (McMurray et al. 2012). Daher ist es besonders relevant für die Patientinnen und Patienten, die weitere Verschlechterung der Lebensqualität zu vermeiden bzw. hinauszuzögern. Dabei entspricht insbesondere die Operationalisierung „Stabilität“ dem Therapieziel der deutschen NVL, die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten zu erhalten (Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2021).</p> <p><u>Methodische Limitationen der Auswertung „Verbesserung“ bedingt durch den Ceiling-Effekt</u></p>	<p>der NYHA Klassen III/IV zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>Bei den spezifischen UE ergab sich beim Endpunkt „Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Leber- und Gallenerkrankungen“ für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Für den Endpunkt „Vorhofflimmern“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin; aufgrund einer Effektmodifikation zeigte sich hier nur bei Studienteilnehmern der NYHA Klasse II ein statistisch signifikanter Unterschied für Empagliflozin im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei Patienten der NYHA Klassen III/IV wurde kein statistisch signifikanter Vorteil festgestellt. Bei den übrigen Endpunkten, einschließlich „Abbruch wegen UE“, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte von Empagliflozin bei der Vermeidung von Gesamthospitalisierungen, der Verbesserung der Lebensqualität sowie bei den Vorteilen in der Kategorie Nebenwirkungen, jeweils unter Berücksichtigung, dass die Vorteile bei SUE und Vorhofflimmern nur bei Patienten der NYHA-Klasse II gezeigt wurden, wird insgesamt ein geringer Zusatznutzen für Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.</p>
--	---

	<p>Zudem ist bei der Betrachtung der „Verbesserung“ zu beachten, dass sich hierbei auch ein methodisches Problem ergibt: So werden Patientinnen und Patienten, die eine so hohe Lebensqualität zu Studienbeginn hatten, dass sie das Response-Kriterium nicht erreichen können, systematisch als Non-Responder gewertet. Dieser Effekt wirkt sich stärker aus je höher das Responsekriterium ist. Für die Auswertung zum KCCQ-OSS (Verbesserung um 15 Punkte) in der EMPEROR-Reduced Studie waren hiervon 880 Patientinnen und Patienten (25,5%) betroffen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2021b).</p> <p>Vor diesem Hintergrund sind die Auswertungen „Stabilität“ oder „Verschlechterung“ sowohl aus medizinischer als auch aus methodischer Sicht geeigneter, um den patientenrelevanten Nutzen in der Kategorie „Lebensqualität“ zu zeigen.</p> <p>4.4.2 Das Responsekriterium von 5 Punkten stellt für den KCCQ eine etablierte MCID im Anwendungsgebiet der Herzinsuffizienz dar</p> <p>In der Nutzenbewertung zieht das IQWiG – mit Verweis auf die aktuelle Version seiner Allgemeinen Methoden – zur Bewertung des Zusatznutzens die von BI im Anhang 4-G dargestellten Sensitivitätsanalysen basierend auf dem Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite heran und berücksichtigt die im Hauptteil des Dossiers dargestellten Analysen zum Responsekriterium von 5 Punkten nicht zur Ableitung des Zusatznutzens für den KCCQ.</p> <p>Im Anwendungsgebiet der Herzinsuffizienz stellt eine Veränderung des KCCQ um 5 Punkte eine etablierte MCID dar, die eine für die Patientin bzw. den Patienten spürbare Veränderung der Lebensqualität bedeutet (Spertus et al. 2005).</p>	
--	--	--

So wurde das Responsekriterium von 5 Punkten auch in früheren Nutzenbewertung vom G-BA zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2016, 2021b, 2021a).

Aus diesen Gründen vertritt BI die Auffassung, dass die im Dossier für den KCCQ dargestellten Responderanalysen zur MCID von 5 Punkten zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen sind.

4.4.3 Robuste Analyseergebnisse bei geringem Verzerrungspotenzial

Das IQWiG stuft das Verzerrungspotential (unabhängig von der Ableitung des Zusatznutzens) aufgrund des hohen Anteils ersetzter Werte bei gleichzeitiger Anwendung einer nicht präspezifizierten Ersetzungsmethodik für die Auswertungen zum KCCQ als hoch ein.

Demgegenüber sieht BI im konkret vorliegenden Bewertungskontext aus den folgenden drei Gründen kein erhöhtes Verzerrungspotenzial für die im Dossier vorgelegten Analysen:

Objektive Rationale für die Wahl der Ersetzungsmethode LOCF

Mithilfe der last observation carried forward (LOCF)-Ersetzungsmethode werden zum Auswertungszeitpunkt fehlende Werte durch den zuletzt beobachteten Wert ersetzt.

Für das Dossier wurde die LOCF als Ersetzungsmethode gewählt, da diese in vorherigen Bewertungsverfahren bereits anerkannt wurde (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021b, 2016). Aus Konsistenzgründen wird die Ersetzungsmethode LOCF daher von BI im vorliegenden Bewertungskontext als adäquat erachtet.

Fehlende Werte aufgrund des Studiendesigns

Aufgrund des ereignisgesteuerten Studiendesigns konnten nicht alle Patientinnen und Patienten an der Erhebung zu Woche 52

teilnehmen (s. Abbildung 1). Somit handelt es sich bei den fehlenden Werten dieser Patientinnen und Patienten um zufällig fehlende Werte („missing at random“), für die über die Behandlungsarme hinweg keine differenziellen Unterschiede zu verzeichnen sind (27,0% im Empagliflozin-Arm vs. 26,4% im Placebo-Arm). Dies zeigt sich auch in den sehr hohen und zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichenen Rücklaufquoten zu Woche 52 (93% im Empagliflozin-Arm vs. 92,9% im Placebo-Arm), die sich auf die Anzahl der Patienten beziehen, die an der Erhebung zu Woche 52 teilnehmen konnten (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2021a). Diese Argumente sprechen gegen ein erhöhtes Verzerrungspotenzial in Bezug auf den Vergleich der beiden Therapiearme (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2021a).

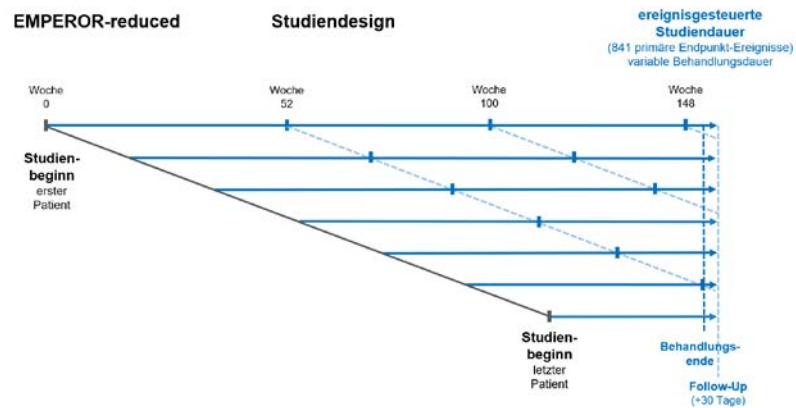


Abbildung 1: Design der EMPEROR-Reduced Studie

Adäquate Beobachtungsdauer der imputierten Werte

Bei den zu Woche 52 imputierten Werten handelt es sich zum größten Teil um Werte, die zum unmittelbar vorhergehenden

Erhebungszeitpunkt an Woche 32 erhoben wurden (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2021b). Ein Beobachtungszeitraum von 32 Wochen steht in Einklang mit den Anforderungen an die Mindeststudiendauer von 24 Wochen, die in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Beantwortung der Fragestellung vom IQWiG als geeignet erachtet wird (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2021b). In die vorgelegten Responderanalysen gehen somit maßgeblich Werte für einen adäquaten Beobachtungszeitraum ein.

Zusammenfassend erachtet BI die im Dossier gewählte Analyse­methode unter Anwendung der LOCF-Imputation als eine im vorliegenden Bewertungskontext geeignete Auswertung, für die kein erhöhtes Verzerrungspotential vorliegt.

Fazit zum Zusatznutzen

Aus den vorliegenden Auswertungen zum KCCQ-OSS ergeben sich für die Responderanalysen basierend auf der im Anwendungsgebiet etablierten MCID von 5 Punkten in allen relevanten Operationalisierungen (Stabilität, Verschlechterung und Verbesserung) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Empagliflozin. Diese werden gestützt von den statistisch signifikanten Ergebnissen der Sensitivitätsanalysen zum Responsekriterium von 15 Punkten (Stabilität, Verschlechterung).

Insgesamt zeigen die im Dossier dargestellten Analysen zum KCCQ-OSS somit robuste, statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Empagliflozin, die für die Patientinnen und Patienten eine spürbare Linderung der Erkrankung gegenüber der zVT bedeuten. Daraus ergibt sich gemäß AM-NutzenV ein beträchtlicher Zusatznutzen.

<p>S. 9-10, 41-42, 48</p>	<p>4.5 Relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen</p> <p>Das IQWiG leitet für die Kategorie „Nebenwirkungen“ basierend auf den statistisch signifikanten Vorteilen in der Gesamtrate der SUE sowie in den SUE „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ sowie „Leber- und Gallenerkrankungen“ einen geringeren Schaden mit nicht quantifizierbarem Ausmaß ab.</p> <p>Aus Sicht von BI sind diese Vorteile als beträchtlich einzustufen, da sie eine Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate SUE sowie spezifische SUE nach SOC) bedeuten.</p> <p><u>Fazit zum Zusatznutzen</u></p> <p>Auch in der Dimension „Nebenwirkungen“ wird durch Empagliflozin über eine statistisch signifikante relevante Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate SUE sowie spezifische SUE nach SOC) gemäß AM-NutzenV ein beträchtlicher Zusatznutzen erreicht.</p>	
<p>S. 10/ 50</p>	<p>5 Zusatznutzen für die Gesamtpopulation</p> <p>Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung an, dass sich in der EMPEROR-Reduced Studie für die Gesamtpopulation ausschließlich</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die frühe Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Empagliflozin: „zur Behandlung von Erwachsenen mit</p>

<p>positive Effekte zeigen, wobei sich einige positive Effekte ausschließlich bei Patientinnen und Patienten der NYHA Klasse II ergäben.</p> <p>BI beansprucht aufgrund einer nicht praktisch umsetzbaren Abgrenzung der NYHA-Klassen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021d) einen quantifizierbaren Zusatznutzen für die Gesamtpopulation.</p> <p>Die NYHA-Klassifikation ist eine international etablierte Einteilung, um die Symptomlast und körperliche Leistungsfähigkeit der Patientinnen und Patienten einzustufen. Diese kann neben der Verschlechterung der Herzinsuffizienz durch weitere Faktoren beeinflusst werden. So kann beispielsweise eine vorübergehende Erhöhung des Volumenstatus eine kurzfristige Verschlechterung der Symptomatik und entsprechend eine Einordnung in eine höhere NYHA-Klasse verursachen.</p> <p>Die Unschärfe der Klassifikation lässt sich auch am Beispiel des Hinzukommens von Vorhofflimmern als Komorbidität zur Herzinsuffizienz illustrieren. Wenn eine Patientin oder ein Patient mit einer leichten Einschränkung der linksventrikulären Funktion Vorhofflimmern bekommt, dann könnte sie oder er von der NYHA-Klasse II in die NYHA-Klasse III wechseln, ohne dass sich an dem Schweregrad der Pumpfunktion etwas geändert hat. Andererseits kann eine NYHA-III-Klasse-Patientin oder ein Patient, wenn gut behandelt, in die Klasse II übergehen.</p> <p>Zudem können auch extrakardiale Faktoren, wie pulmonale Erkrankungen, die NYHA-Klasse mitbestimmen. Dies kann am Beispiel der COPD verdeutlicht werden, bei der auch Dyspnoe Leitsymptom ist und somit die Luftnot der Herzinsuffizienz Patienten verstärkt, was mit der Eingruppierung der NYHA-Klasse interferieren kann.</p>	<p>symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion“.</p> <p>Für die hier zu betrachtende Patientenpopulation: Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome vom G-BA bestimmt.</p> <p>Vorgelegt wurde die doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Reduced. In dieser Studie wurde die Gabe von Empagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur einer Standardtherapie der Herzinsuffizienz bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV, mit reduzierter LVEF $\leq 40\%$ und erhöhten NT-proBNP-Werten untersucht (≥ 600 bis ≥ 2500 pg/ml bzw. bei VHF ≥ 1200 bis ≥ 5000 pg/ml).</p> <p>In der Kategorie Mortalität zeigten sich keine statistischen signifikanten Unterschiede bei der Vermeidung von Todesfällen.</p> <p>Statisch signifikante Vorteile für Empagliflozin gegenüber dem Kontrollarm ergaben sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt „Gesamthospitalisierung“. Bei den kardiovaskulären Morbiditätsendpunkten „Myokardinfarkt“ und „Schlaganfall“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich ein Vorteil für Empagliflozin für den klinischen Summscore KCCQ-OSS, operationalisiert als Verbesserung um ≥ 5 Punkte, der als geringfügig eingeschätzt wird. Für die Operationalisierung als Verbesserung um $\geq 15\%$ der KCCQ-OSS-Skalenweite zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p>
--	--

	<p><u>Fazit zum Zusatznutzen</u></p> <p>Die Limitation der NYHA-Klassifikation zeigt sich in der Fluktuation der Patientinnen und Patienten zwischen den Klassen und ihrer dadurch bedingten Unschärfe. Eine klare Abgrenzung insbesondere zwischen NYHA-Klasse II (Beschwerden bei alltäglicher körperlicher Belastung) und NYHA-Klasse III (Beschwerden bei geringer körperlicher Belastung) ist somit nicht ausreichend möglich. Nach Auffassung von BI ist eine Unterscheidung des Zusatznutzens im Kontext der vorliegenden Bewertungssituation somit nicht gerechtfertigt.</p>	<p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin in der Gesamtrate der SUE, wobei aufgrund einer Effektmodifikation durch die NYHA-Klasse nur für Studienteilnehmer der NYHA Klasse II statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Empagliflozin gegenüber dem Kontrollarm festgestellt wurden. Gleiches trifft auf die Ereignisse zu „Vorhofflimmern“ zu; hierbei wurde ebenfalls eine Effektmodifikation festgestellt und es zeigte sich nur für Patienten der NYHA Klasse II ein statistisch signifikanter Vorteil bei diesem Endpunkt. Für die „Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Leber- und Gallenerkrankungen“ ergab sich für die Gesamtpopulation ein Vorteil für Empagliflozin im Vergleich zum Placeboarm.</p> <p>Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten insbesondere bezüglich der eingeschränkten Studienpopulation aufgrund der geforderten Einschlusskriterien mit erhöhten NT-proBNP-Werten auf. In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.</p>
--	--	---

Literaturverzeichnis

- 1 Anker, Stefan D.; Butler, Javed; Filippatos, Gerasimos; Ferreira, João P.; Bocchi, Edimar; Böhm, Michael et al. (2021): Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. In: *The New England journal of medicine* 385 (16), S. 1451–1461. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038.
- 2 Arundel, Cherinne; Lam, Phillip H.; Khosla, Rahul; Blackman, Marc R.; Fonarow, Gregg C.; Morgan, Charity et al. (2016): Association of 30-Day All-Cause Readmission with Long-Term Outcomes in Hospitalized Older Medicare Beneficiaries with Heart Failure. In: *The American journal of medicine* 129 (11), S. 1178–1184. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.06.018.
- 3 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (2021a): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 A. Symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Stand: 12.07.2021. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4931/2021_07_12_Modul4A_Empagliflozin.pdf, zuletzt geprüft am 03.11.2021.
- 4 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (2021b): Zusatzanalysen für die Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Empagliflozin (chronische Herzinsuffizienz) (Vorgangsnummer 2021-07-15-D-704).
- 5 Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2021): Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 3. Online verfügbar unter <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/pdf/herzinsuffizienz-3aufl-vers3.pdf>, zuletzt geprüft am 03.11.2021.
- 6 Butler, Javed; Zannad, Faiez; Fitchett, David; Zinman, Bernard; Koitka-Weber, Audrey; Eynatten, Maximilian von et al. (2019): Empagliflozin Improves Kidney Outcomes in Patients With or Without Heart Failure. In: *Circulation. Heart failure* 12 (6), e005875. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005875.
- 7 Cikes, Maja; Solomon, Scott D. (2016): Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. In: *European heart journal* 37 (21), S. 1642–1650. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv510.
- 8 European Medicines Agency (2021): Extension of indication variation assessment report. Jardiance. International non-proprietary name: empagliflozin. Procedure No. EMEA/H/C/002677/II/0055. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0055-epar-assessment-report-variation_en.pdf, zuletzt geprüft am 03.11.2021.
- 9 Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): 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 – Sacubitril/Valsartan. Vom 16. Juni 2016. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2614/2016-06-16_AM-RL-XII_Sacubitril_Valsartan_D-207_BAnz.pdf, zuletzt geprüft am 03.11.2021.
- 10 Gemeinsamer Bundesausschuss (2020): Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2016-B-044 (2020-B-125-z). Empagliflozin zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz.
- 11 Gemeinsamer Bundesausschuss (2021a): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Tafamidis

(Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie). Vom 20. Mai 2021. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4832/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_BAnz.pdf, zuletzt geprüft am 03.11.2021.

12 Gemeinsamer Bundesausschuss (2021b): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 20. Mai 2021. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4846/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_BAnz.pdf, zuletzt geprüft am 03.11.2021.

13 Gemeinsamer Bundesausschuss (2021c): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V. hier: Wirkstoff Dapagliflozin (D-613). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 6. April 2021 von 15:18 Uhr bis 16:25 Uhr. – Stenografisches Wortprotokoll –. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-615/2021-04-06_Wortprotokoll_Dapagliflozin_D-613.pdf, zuletzt geprüft am 03.11.2021.

14 Gemeinsamer Bundesausschuss (2021d): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 20. Mai 2021. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf, zuletzt geprüft am 03.11.2021.

15 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021a): Dapagliflozin (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A20-113. Version 1.1. Stand: 16.09.2021. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4195/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dapagliflozin_D-613.pdf, zuletzt geprüft am 03.11.2021.

16 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021b): Empagliflozin (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A21-93. Version: 1.0. Stand: 13.10.2021. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4933/2021-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin_D-704.pdf, zuletzt geprüft am 03.11.2021.

17 Januzzi, James L.; Zannad, Faiez; Anker, Stefan D.; Butler, Javed; Filippatos, Gerasimos; Pocock, Stuart J. et al. (2021): Prognostic Importance of NT-proBNP and Effect of Empagliflozin in the EMPEROR-Reduced Trial. In: *Journal of the American College of Cardiology* 78 (13), S. 1321–1332. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.07.046.

18 McMurray, John J. V.; Adamopoulos, Stamatis; Anker, Stefan D.; Auricchio, Angelo; Böhm, Michael; Dickstein, Kenneth et al. (2012): ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. In: *European heart journal* 33 (14), S. 1787–1847. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs104.

19 Mosenzon, Ofri; Wiviott, Stephen D.; Cahn, Avivit; Rozenberg, Aliza; Yanuv, Ilan; Goodrich, Erica L. et al. (2019): Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE–TIMI 58 randomised trial. In: *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 7 (8), S. 606–617. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30180-9.

20 Neal, Bruce; Perkovic, Vlado; Mahaffey, Kenneth W.; Zeeuw, Dick de; Fulcher, Greg; Erondy, Ngozi et al. (2017): Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. In: *The New England journal of medicine* 377 (7), S. 644–657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.

- 21 Nichols, Gregory A.; Reynolds, Kristi; Kimes, Teresa M.; Rosales, A. Gabriela; Chan, Wing W. (2015): Comparison of Risk of Re-hospitalization, All-Cause Mortality, and Medical Care Resource Utilization in Patients With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. In: *The American journal of cardiology* 116 (7), S. 1088–1092. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.07.018.
- 22 Spertus, John; Peterson, Eric; Conard, Mark W.; Heidenreich, Paul A.; Krumholz, Harlan M.; Jones, Philip et al. (2005): Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. In: *American heart journal* 150 (4), S. 707–715. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.12.010.
- 23 Swindle, Jason P.; Chan, Wing W.; Waltman Johnson, Katherine; Becker, Laura; Blauer-Peterson, Cori; Altan, Aylin (2016): Evaluation of mortality and readmissions following hospitalization with heart failure. In: *Current medical research and opinion* 32 (10), S. 1745–1755. DOI: 10.1080/03007995.2016.1205972.
- 24 Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) (2021): Abfrage PharMaAnalyst zu Entresto. Online verfügbar unter <https://arzneimittel.wido.de/PharMaAnalyst/>, zuletzt geprüft am 03.11.2021.
- 25 Zannad, Faiez; Ferreira, João Pedro; Pocock, Stuart J.; Anker, Stefan D.; Butler, Javed; Filippatos, Gerasimos et al. (2020): SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. In: *The Lancet* 396 (10254), S. 819–829. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
- 26 Zannad, Faiez; Ferreira, João Pedro; Pocock, Stuart J.; Zeller, Cordula; Anker, Stefan D.; Butler, Javed et al. (2021): Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced. In: *Circulation* 143 (4), S. 310–321. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685.

5.2 Stellungnahme AstraZeneca GmbH

Datum	5.11.2021
Stellungnahme zu	Empagliflozin (Jardiance) IQWiG-Berichte – Nr. 1217 Empagliflozin (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Auftrag: A21-93 Version: 1.0 Stand: 13.10.2021
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Oktober 2021 eine Nutzenbewertung zu Empagliflozin (Jardiance) von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Empagliflozin im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung auf Basis der Outcome-Studie EMPEROR-Reduced einen Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Der Zusatznutzen wird dabei aufgrund der Vorteile bei Hospitalisierungen (für die Subgruppe NYHA II) sowie bei Nebenwirkungen (SUEs, Leber- und Gallenerkrankungen, Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Vorhofflimmern) abgeleitet. Die zVT sieht das IQWiG als nur eingeschränkt umgesetzt, zieht die Studie dennoch zur Bewertung heran.</p> <p>Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verkürzte Dossierbewertung des IQWiG</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien, zu berücksichtigten Endpunkten, sowie Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses Vorgehen zwischenzeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Im Einklang mit der Position des vfa, und unter Anerkennung, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligten darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt, ist aus Sicht von AstraZeneca auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hinzuweisen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, und nach heutigem Stand, auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen, bei diesem Vorgehen verblieben.</p>	<p>Es können keine Angaben zur allgemeinen Arbeitsweise des IQWiG gemacht werden.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	<i>04.11.2021</i>
Stellungnahme zu	Empagliflozin/Jardiance
Stellungnahme von	<i>Novo Nordisk Pharma GmbH Katrin Knerr-Rupp Brucknerstraße 1 55127 Mainz</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.10.2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Webseite die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung (1) für Empagliflozin (Jardiance®) in dem neuen Anwendungsgebiet chronische Herzinsuffizienz von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG veröffentlicht. Jardiance® ist für die folgenden Anwendungsgebiete in Deutschland zugelassen:</p> <p><u>Typ-2-Diabetes mellitus</u></p> <p>Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet</p> <ul style="list-style-type: none">• als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird• zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes <p><u>Herzinsuffizienz</u></p> <p>Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet.</p> <p>Das G-BA legt für die Indikation „Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion“ (HFrEF) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) fest:</p>	<p>Es können keine Angaben zur allgemeinen Arbeitsweise des IQWiG gemacht werden.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• 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	
<p>Einbezug von medizinischen Fachgesellschaften</p> <p>Das IQWiG kann im Rahmen einer Nutzenbewertung einen externen Sachverständigen hinzuziehen, der sich bei der Beantwortung von Fragen im Rahmen einer Dossierbewertung mit dem jeweiligen Fachwissen einbringt. Im Zuge der z.B. unten aufgeführten Unklarheiten in der Umsetzung der zVT erscheint es zusätzlich sinnvoll medizinische Fachgesellschaften frühzeitig in diesen Prozess einzubinden um verschiedene Aspekte aus dem Versorgungsalltag zu beleuchten.</p>	<p>Die Einbindung von externen Sachverständigen liegt im Ermessen des IQWiG.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
24-25	<p>Umsetzung der zVT</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Dossierbewertung zu Empagliflozin zu dem Schluss, dass die zVT nur eingeschränkt umgesetzt worden sei, und beruft sich dabei u.a. auf einen zu geringen Anteil von Sacubitril/Valsartan im Vergleichsarm der Studie EMPEROR-Reduced. Ein zu geringer Einsatz sei v.a. mit Berücksichtigung der Nationalen Versorgungs Leitlinie Version 3 (2) zu begründen. Der pharmazeutische Unternehmer würde laut dem IQWiG in Modul 4A keine Informationen vorlegen, aus welchen Gründen die Patienten kein Sacubitril/Valsartan erhalten hätten, sondern würde auf eine andere Studie mit dem Wirkstoff Dapagliflozin im selben Anwendungsgebiet verweisen in der im Vergleich weniger Patienten mit dieser Wirkstoffkombination behandelt worden seien (1).</p> <p>In den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu Dapagliflozin im selben Anwendungsgebiet (Studie DAPA-HF) ist u.a. zu lesen, dass seitens der Fachgesellschaften im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens u.a. vorgebracht worden sei, dass die Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils und der deshalb erforderlichen engmaschigen Kontrollen insbesondere in der Umstellungsphase nicht für alle Patientinnen bzw. Patienten in Frage käme, auch wenn diese noch Symptome aufweisen würden. Aus Sicht der</p>	<p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>In der Studie sollte eine adäquate, patientenindividuelle Therapie sowohl der Herzinsuffizienz also auch weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten (insbesondere Diabetes mellitus Typ 2) gemäß nationalen und internationalen Empfehlungen gewährleistet sein. Während der Studie konnten Anpassungen in der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz vorgenommen werden. Allerdings musste die Therapie mindestens für eine Woche vor der ersten Visite sowie während der Screeningphase bis zur Randomisierung stabil sein.</p> <p>In der Studie EMPEROR-Reduced bekamen insgesamt 73 % der Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARB, ca. 96 % erhielten Betablocker und 77 % zusätzlich MRA. Hinsichtlich der durchgeführten Therapieanpassungen während der Studie wurde bei 32 % Studienteilnehmern im Interventionsarm versus 39 % im Vergleichsarm eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz neu begonnen bzw. verändert. Hierbei betraf die häufigste Anpassung die Behandlung mit Diuretika. Beispielsweise bestand zu Studienbeginn bei ca. 30 % der Patientinnen und Patienten keine Therapie mit MRA. Im weiteren Studienverlauf wurde bei 7 % im Interventions- und 9 % im</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fachgesellschaften würde die Studie DAPA-HF hinsichtlich des Einsatzes von Sacubitril/Valsartan die Versorgungsrealität widerspiegeln. Der G-BA kommt in den Tragenden Gründen zu diesem Beschluss zu dem Fazit, dass trotz beschriebenen Unsicherheiten davon ausgegangen werden könnte, dass eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie DAPA-HF erfolgt sei (3).</p> <p>Im Sinne von Transparenz wäre es daher wünschenswert, wenn in der Nutzenbewertung des IQWiG der Stellenwert von Sacubitril/Valsartan auch unter Einbezug der Ausführungen der Fachgesellschaften im Rahmen des Beschlusses zu Dapagliflozin im selben Anwendungsgebiet erläutert werden würde.</p>	<p>Vergleichsarm, jeweils eine neue Therapie mit MRA begonnen oder verändert.</p> <p>Detaillierte Informationen über die Art der durchgeführten Therapieanpassungen sowie detaillierte Angaben über die Therapien zur Behandlung der Komorbiditäten und deren Anpassungen liegen nicht vor.</p> <p>Gemäß Leitlinienempfehlungen² wird bei Patientinnen und Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern oder ARB, Betablockern und MRA Symptome zeigen, ein Wechsel auf Sacubitril/Valsartan (Angiotensinrezeptor-Nepriylsin-Inhibitor, ARNI) empfohlen. Dabei ist jedoch aufgrund der derzeit bestehenden Unsicherheiten bezüglich der Schwierigkeiten in der Umstellungsphase und des Nebenwirkungsprofils bei diesen Patienten besonders auf Kontraindikationen und Unverträglichkeiten zu achten. In Bezug auf die Anwendung von Sacubitril/Valsartan wird festgestellt, dass 19 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn mit Sacubitril/Valsartan vorbehandelt waren und im Studienverlauf bei 7 % eine Anpassung bzw. ein Neubeginn der Therapie mit Sacubitril/Valsartan erfolgte. Es wird davon ausgegangen, dass die Eskalation mit Sacubitril/Valsartan in der Studie weitgehend der Versorgungsrealität in Deutschland entspricht.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Insgesamt ist mit ca. 65 % von einem relativ hohen Anteil an Studienteilnehmern auszugehen, die keine Therapieanpassung während der Studie erfahren haben. Im Vergleichsarm erhielten weit weniger als die Hälfte der Studienteilnehmer im Vergleichsarm Therapieanpassungen. In Anbetracht der Tatsache, dass wegen der Einschlusskriterien vorwiegend Erwachsene mit prognostisch relevanten Faktoren für einen ungünstigen Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz untersucht wurden, und weniger als 50 % der Patientinnen und Patienten eine Therapieanpassung im Studienverlauf erfahren haben, kann nicht abschließend beurteilt werden, ob tatsächlich alle Optimierungsmöglichkeiten in der Studie ausgeschöpft wurden.</p> <p>In der Gesamtschau lässt sich nicht eindeutig beurteilen, ob im Rahmen der in der Studie durchgeführten patientenindividuellen Therapie alle Optimierungsmöglichkeiten im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern eine weitere Anpassung angezeigt war, tatsächlich ausgeschöpft wurden. Trotz dieser Unsicherheiten wird von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen.</p>

Literaturverzeichnis

- 1) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2021. IQWiG-Berichte - Nr. 1217, Empagliflozin (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4933/2021-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin_D-704.pdf (letzter Zugriff 02.11.2021)
- 2) Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz; Langfassung; Version 3, 2021 <https://www.kbv.de/media/sp/nvl-herzinsuffizienz-lang.pdf> (letzter Zugriff 02.11.2021)
- 3) Gemeinsamer Bundesausschuss, Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz) https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf (letzter Zugriff 02.11.2021)

5.4 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	5. November 2021
Stellungnahme zu	Empagliflozin (Herzinsuffizienz), Nr. 1217, A21-93, Version 1.0, Stand: 13.10.2021
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Pharmakologische Therapieprinzipien der Herzinsuffizienz beinhalten ACE(Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer, ARB (Angiotensinrezeptorblocker), Betarezeptorenblocker, MRA (Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten) sowie eine kombinierte RAAS-Blockade und Neprilysin-Inhibierung durch ARNI (Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren). Außerdem werden bei einer Flüssigkeitsretention Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika, eingesetzt.</p> <p>Ziele der Pharmakotherapie bei Herzinsuffizienz sind insbesondere die Reduktion der Mortalität, die Prävention von Hospitalisierungen sowie die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Linderung von Beschwerden. Typische Symptome der Herzinsuffizienz sind Leistungsminderung, Dyspnoe und Flüssigkeitsretention. Zur Einteilung der Herzinsuffizienz in klinische Schweregrade ist die NYHA(New York Heart Association)-Klassifikation entsprechend der Symptomatik der Patienten von NYHA I (asymptomatisch) bis NYHA IV (Symptome in Ruhe) Standard (1).</p> <p><u>Arzneimittel</u></p> <p>Empagliflozin ist ein Inhibitor des renalen Natrium(Sodium)-Glukose-Cotransporters-2 (SGLT2), der seit 2014 zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen ist. Empagliflozin bewirkt eine verstärkte renale Glukose-Ausscheidung und damit eine insulinunabhängige Blutzuckersenkung.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2021 erhielt Empagliflozin außerdem eine Zulassung zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Der genaue Wirkmechanismus bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist noch nicht geklärt. Diskutiert werden neben der vorwiegend diuretischen Wirkung auch Effekte auf den Myokardstoffwechsel sowie auf kardiale Ionenkanäle (Dossier pU Modul 2).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung S. 3, 12	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der Zusatznutzen von Empagliflozin wird bewertet bei Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Empagliflozin</p> <table border="1" data-bbox="331 746 1205 991"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 746 658 786">Indikation</th> <th data-bbox="658 746 1205 786">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 786 658 991">Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion</td> <td data-bbox="658 786 1205 991">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^b</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen optimal behandelt werden: Es wird eine leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung der Herzinsuffizienz und Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt. Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin bzw. des Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der ZVT. Sofern keine weitere Optimierungsmöglichkeit besteht, ist zu dokumentieren und darzulegen, dass ggf. noch bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet bzw. ausgeschöpft sind.</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	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 ^b	<p>In den Leitlinien werden sowohl ACE-Hemmer als auch Beta-Adrenozeptor-Antagonisten für Patienten mit Herzinsuffizienz aller NYHA-Klassen empfohlen. AT1-Rezeptorenblocker (ARB) werden entsprechend der Zulassung bei ACE-Hemmer Intoleranz empfohlen. Gemäß Leitlinien wird der Einsatz von Diuretika bei NYHA-Klasse II - additiv zur Standardtherapie - nur empfohlen, sofern auch Anzeichen einer Flüssigkeitsretention vorliegen. Mineralkortikoid-Rezeptorantagonist (MRA) werden bei Patienten der NYHA-Klasse II-IV, die trotz Therapie mit einem ACE-Hemmer und Beta-Adrenozeptor-Antagonisten symptomatisch bleiben sowie bei Patienten der NYHA-Klasse II nach Myokardinfarkt empfohlen. Digitalisglykoside werden aufgrund des eingeschränkten Sicherheitsprofils vorwiegend in der Zweitlinie empfohlen, sofern eine Standardtherapie nicht ausreichend ansprechen sollte. Diese Wirkstoffklasse kommt daher im vorliegenden Anwendungsgebiet ebenfalls nicht regelhaft als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Gleiches trifft auf Ivabradin zu, da es nur bei Beta-Adrenozeptor-Antagonisten-Intoleranz oder nur additiv bei Patienten mit Herzfrequenz ≥ 75/min empfohlen wird. Gemäß Leitlinienempfehlungen²⁸ sollte den Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, Beta-</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	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 ^b					

²⁸ <https://www.leitlinien.de/nvl/html/nvl-chronische-herzinsuffizienz/3-auflage/kapitel-6#section-1>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Als ZVT wird eine „leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung“ gefordert. Basis der Herzinsuffizienztherapie sind laut aktueller Nationaler Versorgungsleitlinie (NVL) Herzinsuffizienz ACE-Hemmer bzw. bei Unverträglichkeit ARB sowie ab NYHA-Klasse II Betablocker. MRA werden empfohlen bei persistierender Symptomatik unter ACE-Hemmern/ARB und Betablockern. Zusätzlich sollen Patienten mit Zeichen einer Flüssigkeitsretention Diuretika erhalten. Für diese Basistherapie werden in der NVL starke Empfehlungen ausgesprochen.</p> <p>Vor dem Amendment zur 3. Auflage der NVL hatte die Therapieeskalation mit ARNI lediglich einen abgeschwächten Empfehlungsgrad. In der aktuellen 3. Version der NVL wird jedoch auch für die Eskalation mit einem SGLT-2-Inhibitor oder ARNI eine starke Empfehlung ausgesprochen: SGLT-2-Inhibitoren oder Sacubitril/Valsartan sollen erwogen werden, wenn die korrekt eingestellte Basismedikation die Beschwerden nicht ausreichend lindert. Da bislang keine direkt vergleichenden Studien zwischen SGLT-2-Inhibitoren und ARNI vorliegen, soll laut NVL die Auswahl der Eskalationstherapie in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Nebenwirkungsprofil und Erfahrung der Behandelnden erfolgen (1).</p> <p>Die Verordnungszahlen der vergangenen Jahre zeigen, dass im deutschen Versorgungskontext die Eskalation auf ARNI bisher nicht regelhaft erfolgt. Die Umstellung auf ARNI ist aufwendig, da sie engmaschige Blutdruck- und Laborkontrollen und eine hohe Compliance des Patienten erfordert. Insbesondere Patienten mit</p>	<p>Adrenozeptor-Antagonisten und MRA symptomatisch sind, ein Wechsel von ACE-Hemmern auf Sacubitril/Valsartan empfohlen werden. Aufgrund der derzeit bestehenden Unsicherheiten bei Sacubitril/Valsartan bezüglich der Schwierigkeiten in der Umstellungsphase und des Nebenwirkungsprofils ist jedoch bei diesen Patienten besonders auf Kontraindikationen und Unverträglichkeiten zu achten.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wird für Empagliflozin zur Behandlung von Erwachsenen mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Da die Gabe von Empagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie erfolgt, wird davon ausgegangen, dass die Patienten in beiden Studienarmen optimal behandelt werden: es wird eine leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung der Herzinsuffizienz und Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	hypotonen Blutdruckwerten tolerieren nur eine sehr langsame Dosissteigerung.	Die adäquate Behandlung der Grunderkrankung sollte dabei im Dossier anhand der Patientencharakteristika (beispielsweise HbA1c-Wert, Ödeme, Herzrhythmusstörungen, etc.) nachvollziehbar dokumentiert werden. Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel sind zu beachten; Abweichungen sind gesondert zu begründen.
IQWiG Dossierbewertung S. 3–5, S. 14–21 Dossier pU, Modul 4A S. 91–114	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Zwei kleinere Studien, SUGAR-DM-HF (n = 105) und EMPA-TROPISM (n = 84), sind sowohl nach Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers (pU) als auch des IQWiG ungeeignet zur Nutzenbewertung, unter anderem weil die Begleittherapie unzureichend dokumentiert wurde. In die Nutzenbewertung eingeschlossen wird deshalb nur die Studie EMPEROR-Reduced.</p> <p>Studiendesign</p> <ul style="list-style-type: none"> doppelblinde, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Empagliflozin mit Placebo jeweils zusätzlich zur Standardtherapie im Verhältnis 1:1 <p>Dosierung</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin legt der pharmazeutische Unternehmer die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Reduced vor, in der Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) ≤ 40 % untersucht wurden. Für eine Aufnahme in die Studie mussten die Teilnehmer außerdem erhöhte NT-proBNP²⁹-Werte bei der ersten Visite aufweisen, die gemäß Einschlusskriterien wie folgt definiert wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - NT-proBNP ≥ 2500 pg/ml (≥ 5000 pg/ml bei VHF³⁰), wenn LVEF 36 % ≤ bis ≤ 40 % - NT-proBNP ≥ 1000 pg/ml (≥ 2000 pg/ml bei VHF), wenn LVEF 31 % ≤ bis ≤ 35 %:

²⁹ NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

³⁰ VHF: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Empagliflozin 10 mg oder Placebo einmal täglich oral <p>Studiendauer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening 4–28 Tage • Studienende nach 841 Ereignissen im primären Endpunkt • Nachbeobachtung 30 Tage <p>Behandlungsdauer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Median 16 Monate <p>Studienpopulation</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3730 Patienten <p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • LVEF ≤ 40 % • symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II–IV) • stabile Therapie der Herzinsuffizienz entsprechend lokalen Leitlinien ≥ 1 Woche vor Screening • Erhöhung von N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) 	<ul style="list-style-type: none"> - NT-proBNP ≥ 600 pg/ml (≥ 1200 pg/ml bei VHF), wenn LVEF ≤ 30 %, oder wenn LVEF ≤ 40 % und eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 12 Monate dokumentiert wurde. <p>Die verabreichte medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz bestand aus Kombinationen der Wirkstoffklassen ACE-Hemmer, ARB³¹, Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, orale Diuretika, MRA³², Sacubitril/Valsartan sowie Ivabradin, und sollte den nationalen und internationalen Empfehlungen entsprechen. Bei Bedarf sollte auch die Versorgung mit Defibrillatoren (ICD³³) und kardialen Resynchronisationstherapien (CRT) sichergestellt sein.</p> <p>Insgesamt wurden 3730 Studienteilnehmer eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme Empagliflozin versus Placebo randomisiert. Es wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfasst. Die Studie wurde ereignisgesteuert durchgeführt, dabei betrug die mediane Behandlungsdauer 1,2 Jahre.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend dargestellten Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM werden nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.³⁴</p>

³¹ ARB: AT1-Rezeptorblocker

³² Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist

³³ ICD: implantierbarer Kardioverter / Defibrillator)

³⁴ Die Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM werden in der Dossierbewertung des IQWiG (A21-93) beschrieben

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ LVEF 36–40 %: NT-proBNP ≥ 2500 pg/ml ○ LVEF 31–35 %: NT-proBNP ≥ 1000 pg/ml ○ LVEF ≤ 30 % oder Hospitalisierung aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz in den vorausgegangenen zwölf Monaten: NT-proBNP ≥ 600 pg/ml <p>Bei Patienten mit Vorhofflimmern galten jeweils doppelt so hohe NT-proBNP-Schwellenwerte.</p> <p>Ausschlusskriterien (Auswahl)</p> <ul style="list-style-type: none"> • symptomatischer Hypotonus oder systolischer Blutdruck < 100 mmHg • Myokardinfarkt, Insult oder koronare Revaskularisation in den vorausgegangenen 90 Tagen • infiltrative Kardiomyopathien • eGFR < 20 ml/min • Transaminasen > 3-fach ULN <p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz <p>Patientencharakteristika</p> <p>36 % der Patienten kommen aus Europa. Das mittlere Alter der Patienten ist in der Studie EMPEROR-Reduced mit 67 Jahren etwas geringer als das Alter der Zielgruppe in der deutschen Versorgung</p>	<p><i>Für die Zusammenfassung der Patientencharakteristika wird auf die Dossierbewertung des IQWiG (A21-93) verwiesen</i></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(laut Kassendatenanalyse 71 Jahre). Frauen sind mit 24 % nur leicht unterrepräsentiert, da HFrEF (Heart Failure with reduced Ejection Fraction) häufiger Männer betrifft. Etwas auffallend ist die überwiegend geringe Symptomschwere (75 % der Patienten NYHA II) trotz deutlicher Reduktion der LVEF auf im Mittel 28 %, was die nicht sehr enge Assoziation dieser Parameter zum Ausdruck bringt.</p> <p>In der Placebo-Gruppe hatten mehr Patienten eine stark (≤ 30 %) reduzierte LVEF bei Studienbeginn (74,6 % vs. 71,8 %); auch der mediane Wert für NT-proBNP lag höher als im Interventionsarm (1926 vs. 1887 pg/ml) ((2), Table 1). Konsistent hierzu erhielten zu Studienbeginn mehr Patienten im Placebo-Arm eine intensiviertere Therapie der Herzinsuffizienz mit MRA und ARNI (siehe Tabelle 3). Außerdem hatten anamnestisch etwas mehr Patienten in der Placebo-Gruppe Vorhofflimmern bzw. -flattern (40 % vs. 38 %). Insgesamt fällt im Vergleich zur Empagliflozin-Gruppe eine leichte Häufung ungünstiger Prognoseparameter in der Placebo-Gruppe auf.</p> <p>Aus Sicht des IQWiG besteht durch die NT-proBNP-Schwellenwerte eine hohe Selektion der Studienteilnehmer, da etwa 36 % der gescreenten Patienten allein aufgrund zu niedriger NT-proBNP-Werte von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden. Die AkdÄ teilt die Einschätzung des IQWiG, dass die Studie EMPEROR-Reduced aufgrund ihrer strengen Ein- und Ausschlusskriterien nicht den gesamten Bereich der Zulassung abdeckt. Dies muss bei der</p>	<p>Für eine Aufnahme in die Studie mussten die Teilnehmer außerdem erhöhte NT-proBNP³⁵-Werte bei der ersten Visite aufweisen, die gemäß Einschlusskriterien wie folgt definiert wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - NT-proBNP ≥ 2500 pg/ml (≥ 5000 pg/ml bei VHF³⁶), wenn LVEF $36\% \leq$ bis $\leq 40\%$

³⁵ NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

³⁶ VHF: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
	<p>Nutzenbewertung von Empagliflozin aus Sicht der AkdÄ berücksichtigt werden.</p> <p>NT-proBNP-Werte können im klinischen Verlauf auch intraindividuell erheblich schwanken. NT-proBNP-Werte in die Entscheidung über eine Therapieintensivierung miteinzubeziehen, wäre gut vereinbar mit den aktuellen Empfehlungen der NVL Herzinsuffizienz: Die NVL Herzinsuffizienz rät von einer routinemäßigen Bestimmung von NT-proBNP ab, schätzt jedoch dessen Bestimmung bei klinischen Zeichen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz als hilfreich ein ((1), Empfehlung 3-15).</p> <p>Tabelle 2: Patientencharakteristika in der Studie EMPEROR-Reduced (Baseline)</p> <table border="1" data-bbox="331 858 1205 1382"> <thead> <tr> <th></th> <th>Empagliflozin</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Diabetes mellitus Typ 2 [%]</td> <td>50</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>ischämische Ätiologie HF [%]</td> <td>53</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td>LVEF [%], MW (SD)</td> <td>28 (6)</td> <td>27 (6)</td> </tr> <tr> <td>NYHA II [%]</td> <td>75</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td>NYHA III [%]</td> <td>24</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>NYHA IV [%]</td> <td>< 1</td> <td>< 1</td> </tr> <tr> <td>Vorhofflimmern/-flattern [%]</td> <td>38</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>systolischer RR [mmHg], MW (SD)</td> <td>123 (16)</td> <td>121 (15)</td> </tr> <tr> <td>Herzfrequenz [Schläge/min], MW (SD) (2)</td> <td>71 (12)</td> <td>72 (12)</td> </tr> </tbody> </table>		Empagliflozin	Placebo	Diabetes mellitus Typ 2 [%]	50	50	ischämische Ätiologie HF [%]	53	51	LVEF [%], MW (SD)	28 (6)	27 (6)	NYHA II [%]	75	75	NYHA III [%]	24	24	NYHA IV [%]	< 1	< 1	Vorhofflimmern/-flattern [%]	38	40	systolischer RR [mmHg], MW (SD)	123 (16)	121 (15)	Herzfrequenz [Schläge/min], MW (SD) (2)	71 (12)	72 (12)	<ul style="list-style-type: none"> - NT-proBNP \geq 1000 pg/ml (\geq 2000 pg/ml bei VHF), wenn LVEF 31 % \leq bis \leq 35 %: - NT-proBNP \geq 600 pg/ml (\geq 1200 pg/ml bei VHF), wenn LVEF \leq 30 %, oder wenn LVEF \leq 40 % und eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 12 Monate dokumentiert wurde. <p><u>Einschränkung der untersuchten Studienpopulation</u></p> <p>Durch die oben genannten Einschlusskriterien in Bezug erhöhte NT-ProBNP-Werte fand eine Selektion der infrage kommenden Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion statt, die bereits die Screeningphase durchlaufen hatten. Dies führte zu einer Einschränkung der Studienpopulation. Demnach wurden 36 % der gescreenten Studienteilnehmer aufgrund der erforderlichen erhöhten NT-ProBNP-Werte von einer Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, obwohl das zugelassene Anwendungsgebiet keine Limitationen in Bezug auf NT-proBNP-Werte vorsieht, so dass Empagliflozin auch für diese Teilpopulation angezeigt gewesen wäre. In der Studie EMPEROR-Reduced wurden insbesondere Patientinnen und Patienten untersucht, die stark reduzierte LVEF und erhöhte NT-proBNP-Werte aufwiesen, bzw. die bereits wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden. Dies deutet auf eine Patientenselektion mit prognostisch relevanten Faktoren für einen ungünstigen Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz hin.</p>
	Empagliflozin	Placebo																														
Diabetes mellitus Typ 2 [%]	50	50																														
ischämische Ätiologie HF [%]	53	51																														
LVEF [%], MW (SD)	28 (6)	27 (6)																														
NYHA II [%]	75	75																														
NYHA III [%]	24	24																														
NYHA IV [%]	< 1	< 1																														
Vorhofflimmern/-flattern [%]	38	40																														
systolischer RR [mmHg], MW (SD)	123 (16)	121 (15)																														
Herzfrequenz [Schläge/min], MW (SD) (2)	71 (12)	72 (12)																														

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																															
	<table border="1"> <tr> <td>eGFR \geq 60 (ml/min/1,73 m²) [%]</td> <td>52</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td>NT-proBNP [pg/ml], Median</td> <td>1887</td> <td>1926</td> </tr> <tr> <td>ICD [%] (2)</td> <td>31</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>CRT [%] (2)</td> <td>12</td> <td>12</td> </tr> </table> <p>CRT: Cardiac resynchronization therapy; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HF: Herzinsuffizienz ICD: implantable cardioverter-defibrillator; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MW: Mittelwert; NT-proBNP: N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide; NYHA: New York Heart Association; RR: Blutdruck; SD: Standardabweichung</p> <p>Zu Studienbeginn erhielten 90 % der Patienten eine Kombination aus ACE-Hemmern bzw. ARB mit Betablockern und Diuretika. In der Placebo-Gruppe erfolgte im Studienverlauf etwas häufiger eine Therapie mit MRA und ARNI als unter Empagliflozin (siehe Tabelle 3).</p> <p>Tabelle 3: Therapie der Herzinsuffizienz in der Studie EMPEROR-Reduced (Baseline und im Studienverlauf)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Empagliflozin</th> <th colspan="2">Placebo</th> </tr> <tr> <th>Baseline</th> <th>Verlauf*</th> <th>Baseline</th> <th>Verlauf*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACE-Hemmer/ARB [%]</td> <td>71</td> <td>73</td> <td>69</td> <td>73</td> </tr> <tr> <td>Betablocker [%]</td> <td>95</td> <td>96</td> <td>95</td> <td>97</td> </tr> <tr> <td>MRA [%]</td> <td>70</td> <td>75</td> <td>73</td> <td>79</td> </tr> <tr> <td>Diuretika [%]</td> <td>94</td> <td>96</td> <td>96</td> <td>98</td> </tr> <tr> <td>ARNI [%]</td> <td>18</td> <td>25</td> <td>21</td> <td>28</td> </tr> </tbody> </table> <p>ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor; MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist *zu jeglichem Zeitpunkt im Studienverlauf</p>	eGFR \geq 60 (ml/min/1,73 m ²) [%]	52	51	NT-proBNP [pg/ml], Median	1887	1926	ICD [%] (2)	31	32	CRT [%] (2)	12	12		Empagliflozin		Placebo		Baseline	Verlauf*	Baseline	Verlauf*	ACE-Hemmer/ARB [%]	71	73	69	73	Betablocker [%]	95	96	95	97	MRA [%]	70	75	73	79	Diuretika [%]	94	96	96	98	ARNI [%]	18	25	21	28		
eGFR \geq 60 (ml/min/1,73 m ²) [%]	52	51																																															
NT-proBNP [pg/ml], Median	1887	1926																																															
ICD [%] (2)	31	32																																															
CRT [%] (2)	12	12																																															
	Empagliflozin		Placebo																																														
	Baseline	Verlauf*	Baseline	Verlauf*																																													
ACE-Hemmer/ARB [%]	71	73	69	73																																													
Betablocker [%]	95	96	95	97																																													
MRA [%]	70	75	73	79																																													
Diuretika [%]	94	96	96	98																																													
ARNI [%]	18	25	21	28																																													

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Therapie der Herzinsuffizienz wurde im Studienverlauf bei 32 % der Patienten unter Empagliflozin und bei 39 % der Patienten unter Placebo geändert. Am häufigsten wurden Diuretika in ihrer Dosierung angepasst. Dabei erfolgte eine Therapieänderung von Diuretika häufiger unter Placebo (24 %) als unter Empagliflozin (18 %). Im Studienverlauf erhöhte sich die Anzahl der Patienten mit MRA um 5 % und der Patienten mit ARNI um 7 %.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 22–25</p> <p>Dossier pU, Modul 4A S. 40–41, S. 122–124</p>	<p><u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u></p> <p>Laut IQWiG wurde in der Studie EMPEROR-Reduced die ZVT eingeschränkt umgesetzt, da bei 65 % der Patienten im Studienverlauf keinerlei Anpassung der Herzinsuffizienztherapie erfolgte. Zudem kritisiert das IQWiG unter Bezugnahme auf die NVL Herzinsuffizienz den geringen Einsatz von ARNI.</p> <p>Laut aktueller NVL Herzinsuffizienz soll eine Eskalation mit ARNI oder SGLT-2-Inhibitor erfolgen, wenn die Symptomatik unter der Basistherapie unzureichend kontrolliert ist. Der pU macht keine Angaben zur Symptomkontrolle oder zu gegebenenfalls vorliegenden Kontraindikationen für ARNI. Im Studienverlauf erhalten 25 % (Empagliflozin) bzw. 28 % (Placebo) der Patienten eine Therapie mit ARNI. Aus Sicht der AkdÄ ist die Eskalation mit ARNI in Hinblick auf die hohe Anzahl gering symptomatischer Patienten (75 % der Patienten mit NYHA II) in einem Maße umgesetzt, das der deutschen Versorgungsrealität entspricht. Aufgrund der schwierigen Eindosierung von ARNI mit häufig auftretenden Hypotonien erfolgt die Eskalation mit ARNI in der</p>	<p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>In der Studie sollte eine adäquate, patientenindividuelle Therapie sowohl der Herzinsuffizienz also auch weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten (insbesondere Diabetes mellitus Typ 2) gemäß nationalen und internationalen Empfehlungen gewährleistet sein. Während der Studie konnten Anpassungen in der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz vorgenommen werden. Allerdings musste die Therapie mindestens für eine Woche vor der ersten Visite sowie während der Screeningphase bis zur Randomisierung stabil sein.</p> <p>In der Studie EMPEROR-Reduced bekamen insgesamt 73 % der Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARB, ca. 96 % erhielten Betablocker und 77 % zusätzlich MRA. Hinsichtlich der durchgeführten Therapieanpassungen während der Studie wurde bei 32 % Studienteilnehmern im Interventionsarm versus 39 % im Vergleichsarm eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz neu begonnen bzw. verändert. Hierbei betraf die häufigste</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Versorgung – vor allem bei gering symptomatischen Patienten – nicht regelhaft.</p> <p>Entscheidend für die grundsätzliche Eignung der Studie EMPEROR-Reduced zur Bewertung des Zusatznutzens ist aus Sicht der AkdÄ die bezogen auf die Versorgungsrealität insgesamt ausreichende Umsetzung der Basistherapie. Nahezu alle Patienten erhielten in der Studie EMPEROR-Reduced eine Kombinationstherapie aus einem ACE-Hemmer bzw. ARB, einem Betablocker und Diuretikum, mehr als 75 % zusätzlich einen MRA. Gewisse Unsicherheiten ergeben sich dadurch, dass die Gründe für die Nichtbehandlung mit einem MRA nicht beschrieben sind und keine Angaben zu den Dosierungen der Medikation vorliegen. Aufgrund der bekannten diuretischen Wirkung von Empagliflozin wären insbesondere Angaben zur Dosierung der Diuretika und zu ihrer Modifikation im Studienverlauf relevant. Herzfrequenz und Blutdruck sprechen für eine bei Studienbeginn gut vorbehandelte Patientengruppe. Allerdings nimmt das Körpergewicht unter Placebo geringgradig, aber signifikant stärker zu als unter Empagliflozin, was auf eine weniger intensive diuretische Behandlung in der Kontrollgruppe hinweisen könnte (siehe unten).</p>	<p>Anpassung die Behandlung mit Diuretika. Beispielsweise bestand zu Studienbeginn bei ca. 30 % der Patientinnen und Patienten keine Therapie mit MRA. Im weiteren Studienverlauf wurde bei 7 % im Interventions- und 9 % im Vergleichsarm, jeweils eine neue Therapie mit MRA begonnen oder verändert.</p> <p>Detaillierte Informationen über die Art der durchgeführten Therapieanpassungen sowie detaillierte Angaben über die Therapien zur Behandlung der Komorbiditäten und deren Anpassungen liegen nicht vor.</p> <p>Gemäß Leitlinienempfehlungen² wird bei Patientinnen und Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern oder ARB, Betablockern und MRA Symptome zeigen, ein Wechsel auf Sacubitril/Valsartan (Angiotensinrezeptor-Nepriylisin-Inhibitor, ARNI) empfohlen. Dabei ist jedoch aufgrund der derzeit bestehenden Unsicherheiten bezüglich der Schwierigkeiten in der Umstellungsphase und des Nebenwirkungsprofils bei diesen Patienten besonders auf Kontraindikationen und Unverträglichkeiten zu achten. In Bezug auf die Anwendung von Sacubitril/Valsartan wird festgestellt, dass 19 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn mit Sacubitril/Valsartan vorbehandelt waren und im Studienverlauf bei 7 % eine Anpassung bzw. ein Neubeginn der Therapie mit Sacubitril/Valsartan erfolgte. Es wird davon ausgegangen, dass die Eskalation mit Sacubitril/Valsartan in der Studie weitgehend der Versorgungsrealität in Deutschland entspricht.</p> <p>Insgesamt ist mit ca. 65 % von einem relativ hohen Anteil an Studienteilnehmern auszugehen, die keine Therapieanpassung</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>während der Studie erfahren haben. Im Vergleichsarm erhielten weit weniger als die Hälfte der Studienteilnehmer im Vergleichsarm Therapieanpassungen. In Anbetracht der Tatsache, dass wegen der Einschlusskriterien vorwiegend Erwachsene mit prognostisch relevanten Faktoren für einen ungünstigen Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz untersucht wurden, und weniger als 50 % der Patientinnen und Patienten eine Therapieanpassung im Studienverlauf erfahren haben, kann nicht abschließend beurteilt werden, ob tatsächlich alle Optimierungsmöglichkeiten in der Studie ausgeschöpft wurden.</p> <p>In der Gesamtschau lässt sich nicht eindeutig beurteilen, ob im Rahmen der in der Studie durchgeführten patientenindividuellen Therapie alle Optimierungsmöglichkeiten im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern eine weitere Anpassung angezeigt war, tatsächlich ausgeschöpft wurden. Trotz dieser Unsicherheiten wird von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen.</p>
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 7–10, S. 26–49</p> <p>Dossier pU, Modul 4A S. 128–378</p>	<p><u>Endpunkte</u> (Empagliflozin vs. Placebo)</p> <p>Gesamt mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> • 13,4 % vs. 14,2 %; relatives Risiko [RR] 0,92 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,77–1,10); p = 0,354 <p>Kardiovaskuläre Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10,0 % vs. 10,8 %; RR 0,92 (95 % CI 0,75–1,12); p = 0,413 	<p><u>Mortalität</u></p> <p><i>Gesamt mortalität und kardiovaskulärer Tod</i></p> <p>Weder für den Endpunkt „Gesamt mortalität“ noch für den Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><u>Morbidität</u></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (erstes Ereignis)</p> <ul style="list-style-type: none"> 13,2 % vs. 18,3 %; RR 0,69 (95 % CI 0,59–0,81); p < 0,001 <p>Es besteht eine signifikante Effektmodifikation für den Schweregrad der Herzinsuffizienz nach <u>NYHA-Klasse</u> (Interaktionstest: p = 0,0190) bei gleich gerichtetem Punktschätzer:</p> <ul style="list-style-type: none"> NYHA II: 10,2 % vs. 16,4 %; RR 0,59 (95 % CI 0,48–0,73); p < 0,001 NYHA III/IV: 22,4 % vs. 24,0 %; RR 0,89 (95 % CI 0,68–1,16); p = 0,393 <p>Anhaltende Reduktion der eGFR um ≥ 40 % (klinisch nicht per se relevante Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes)</p> <ul style="list-style-type: none"> 2,7 % vs. 1,4 %; RR 0,52 (95 % CI 0,33–0,83); p = 0,006 <p>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS mit Verbesserung ≥ 15 Punkte)</p> <ul style="list-style-type: none"> 28,6 % vs. 24,6 %; RR 1,13 (95 % CI 1,02–1,25); p = 0,021 <p>Körpergewicht (Veränderung Baseline zu Woche 52), Mittelwert</p> <ul style="list-style-type: none"> –0,73kg vs. +0,08 kg; HR –0,82, 95 % CI (–1,18; –0,45) ((2), Table 2) <p>Bezüglich der folgenden Ereignisse bzw. Endpunkte besteht kein statistisch signifikanter Unterschied:</p> <ul style="list-style-type: none"> Myokardinfarkt Schlaganfall 	<p><i>Gesamthospitalisierung</i></p> <p>Beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ zeigt sich in der Studie EMPEROR-Reduced ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm.</p> <p><i>Myokardinfarkt</i></p> <p>Für den kombinierten Endpunkt „Myokardinfarkt“, bestehend aus den Einzelkomponenten „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „tödlicher Myokardinfarkt“ ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch für die jeweils Einzelkomponenten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p><i>Schlaganfall</i></p> <p>Für den kombinierten Endpunkt „Schlaganfall“, bestehend aus den Einzelkomponenten „nicht tödlicher Schlaganfall“ und „tödlicher Schlaganfall“ ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch für die jeweils Einzelkomponenten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p><i>Renale Morbidität</i></p> <p>Der Endpunkt „renale Morbidität“ wurde im Rahmen eines kombinierten Endpunkts erhoben. Zudem lagen im Dossier Daten für die Einzelkomponenten „chronische Dialyse“, „Nierentransplantation“ und „anhaltende Reduktion der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)“ vor. Letztere</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS mit Verbesserung ≥ 15 Punkte) • weitere, klinisch relevante Einzelkomponenten des kombinierten renalen Endpunktes (chronische Dialyse, Nierentransplantation, anhaltende eGFR < 15 ml/min bei Patienten mit einer Baseline eGFR ≥ 30 ml/min bzw. anhaltende eGFR < 10 ml/min bei Patienten mit einer Baseline eGFR < 30 ml/min) <p>Sicherheit</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 29,0 % vs. 32,5 %; RR 0,89 (95 % CI 0,81–0,98); p = 0,023 <p>Es besteht eine signifikante Effektmodifikation für den Schweregrad der Herzinsuffizienz nach <u>NYHA-Klasse</u> (Interaktionstest: p = 0,038) mit gegensätzlich gerichtetem Punktschätzer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NYHA II: 25,7 % vs. 30,9 %; RR 0,83 (95 % CI 0,74–0,94); p = 0,002 • NYHA III/IV: 39,0 % vs. 37,3 %; RR 1,05 (95 % CI 0,89–1,23); p = 0,683 <p><u>Vorhofflimmern (schwerwiegend)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1,3 % vs. 2,4 %; RR 0,55 (95 % CI 0,33–0,89); p = 0,014 	<p>wurde operationalisiert entweder als anhaltende eGFR-Reduktion um ≥ 40 % bzw. anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m² (sofern eine eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn vorlag) oder anhaltende eGFR < 10 ml/min/1,73 m² (sofern eine eGFR < 30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn vorlag).</p> <p>Die Einzelkomponenten „chronische Dialyse“, „Nierentransplantation“, und anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m² bzw. < 10 ml/min/1,73 m² sind patientenrelevant und vom Ausmaß der Schwere her vergleichbar. Eine relative Reduktion der eGFR um ≥ 40 % hingegen ist nicht vor vergleichbarer Schwere wie die übrigen Endpunkte. Aus diesem Grund ist eine Zusammenfassung der drei Einzelkomponenten nicht sinnvoll und kann nicht interpretiert werden.</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren wurden Daten mit einer weiteren Operationalisierung des kombinierten renalen Morbiditätsendpunkts, die wie folgt definiert wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - anhaltende Reduktion der eGFR um ≥ 50 % - Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) mit der Operationalisierung: <ul style="list-style-type: none"> • chronische Dialyse, • Nierentransplantation, oder • Anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m² - renaler Tod. <p>Bei gut der Hälfte der Studienteilnehmer der Studie EMPEROR-Reduced betrug die eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m². Eine relative</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es besteht eine signifikante Effektmodifikation für den Schweregrad der Herzinsuffizienz nach <u>NYHA-Klasse</u> (Interaktionstest: $p = 0,026$) mit gegensätzlich gerichtetem Punktschätzer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NYHA II: 1,1 % vs. 2,8 %; RR 0,41 (95 % CI 0,23–0,73); $p = 0,002$ • NYHA III/IV: 1,7 % vs. 1,1 %; RR 1,60 (95 % CI 0,53–4,85); $p = 0,530$ <p><u>Erkrankungen der Niere und Harnwege</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 3,8 % vs. 5,7 %; RR 0,66 (95 % CI 0,49–0,89); $p = 0,006$ <p><u>Leber- und Gallenerkrankungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,9 % vs. 1,6 %; RR 0,53 (95 % CI 0,29–0,98); $p = 0,040$ <p><u>Ventrikuläre Tachykardie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 3,0 % vs. 2,0 %; RR 1,51 (95 % CI 1,00–2,28); $p = 0,046$ <p><u>Bewertung von Effektivität und Sicherheit</u></p> <p>Die Behandlung mit Empagliflozin führte nicht zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität oder der kardiovaskulären Mortalität. Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz wurden über den Behandlungszeitraum von 16 Monaten um absolut 5 % reduziert. Dieser Effekt ist aus Sicht der AkdÄ allenfalls von moderater klinischer Relevanz.</p>	<p>„Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$“ bei solch hohen Ausgangswerten der eGFR ist weiterhin hinsichtlich des Schweregrads nicht vergleichbar mit den anderen Einzelkomponenten wie z.B. „Nierenerkrankung im Endstadium“ oder „renalem Tod“. Eine Zusammenfassung aller drei Einzelkomponenten in einem kombinierten Endpunkt ist daher nicht sinnvoll und kann nicht interpretiert werden. Der Endpunkt wird deshalb nicht herangezogen. Darüber hinaus wurden mit den vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Daten keine Angaben zur statistischen Signifikanz, sowie keine Effektschätzer und keine Kaplan-Meier-Kurven der Einzelkomponenten vorgelegt.</p> <p>In einem kürzlich gefassten Beschluss im selben Anwendungsgebiet wurde dieser kombinierte Endpunkt in der bewerteten Studie ebenfalls untersucht. Die Ergebnisse waren aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz nicht bewertungsrelevant, so dass die entsprechende inhaltliche Auseinandersetzung nicht veröffentlicht wurde.</p> <p><i>Gesundheitszustand</i></p> <p>Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Für die Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mittels European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D), besteht ein hohes Verzerrungspotenzial. Der geringfügige Behandlungsunterschied bezüglich des EQ-5D erscheint klinisch nicht relevant.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass eine relative Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$ bei hohen Ausgangswerten der eGFR (in der Studie EMPEROR-Reduced im Median 62 ml/min) nicht zwangsläufig patientenrelevant ist. Die absoluten Fallzahlen der übrigen Einzelkomponenten des kombinierten renalen Endpunktes sind zu niedrig, um diesbezüglich die Effektivität von Empagliflozin zu beurteilen (Placebo 13 vs. Empagliflozin 6). Aufgrund der engen Interaktion zwischen Herz- und Nierenfunktion ist unklar, ob die geringfügig verbesserte Nierenfunktion Folge der verbesserten Herzfunktion war oder auf eine eigene nephroprotektive Wirkung von Empagliflozin hinweist.</p> <p>Den vorliegenden Unterlagen lässt sich nicht entnehmen, welche Leber- und Gallenerkrankungen im Einzelnen unter Empagliflozin vermindert auftraten. Pathophysiologisch erscheint ein Schutz vor Leber- und Gallenerkrankungen durch Empagliflozin nicht plausibel.</p> <p>Unter den spezifischen unerwünschten Ereignissen (UE) waren Genitalinfektionen unter Empagliflozin signifikant gehäuft (1,7 % vs. 0,6 %, $p = 0,004$). Symptome von Hypotonie und Volumenmangel (einschließlich Präsynkope/Synkope und Stürze)</p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)</i></p> <p>Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der Fragebogen KCCQ eingesetzt.</p> <p>Der KCCQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Kardiomyopathie, der durch die betroffenen Patienten selbst ausgefüllt wird. Es werden 6 Domänen abgefragt: Körperliche Einschränkungen, Symptome (Symptommhäufigkeit und -schwere), Symptomstabilität, Soziale Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit und Lebensqualität. Zur Auswertung werden die Items der jeweiligen Domänen aufsummiert und auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte entsprechen dabei einem besseren Zustand. Für die frühe Nutzenbewertung wird der klinische Summenscore KCCQ-OSS (Overall Summary Score) herangezogen.</p> <p>Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>traten in beiden Studienarmen etwa gleich häufig auf. Im Studienverlauf ereigneten sich keine Fälle von Ketoazidose.</p> <p>Relevant, da potenziell lebensbedrohlich, erscheint die signifikant höhere Rate an ventrikulären Tachykardien unter Empagliflozin. Sofern von einem Klasseneffekt ausgegangen wird, steht dieses Ergebnis allerdings im Widerspruch zu der Studie DAPA-HF, in welcher unter Dapagliflozin bei einem ähnlichen Patientenkollektiv das Risiko für ventrikuläre Tachykardien nicht signifikant reduziert war (1,9 % vs. 2,7 %; RR 0,69; 95 % CI 0,48–1,01; p = 0,055).</p> <p>Arrhythmogene Mechanismen der SGLT-2-Inhibitoren (beispielsweise gehäufte Hypokaliämien) und konkrete Risikesignale für ventrikuläre Tachykardien unter Empagliflozin sind aktuell nicht bekannt. Vielmehr wäre von der diskutierten Hemmung des späten Natriumeinstroms eine Protektion gegenüber Arrhythmien zu erwarten. Die AkdÄ sieht derzeit keinen ausreichenden Hinweis für einen Kausalzusammenhang, hält eine weitere Beobachtung dieses Risikosignals aber für dringend notwendig.</p> <p>Subgruppenanalysen legen nahe, dass Patienten mit NYHA II stärker von Empagliflozin profitieren als Patienten mit NYHA III/IV. Eine signifikante Effektmodifikation zeigt sich sowohl bezüglich der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz als auch bezüglich der Reduktion von Vorhofflimmern und der Häufigkeit von SUE. Da letztere am ehesten Ausdruck der klinischen Effektivität von Empagliflozin sind, erscheinen diese Ergebnisse konsistent. Unter der Annahme eines Klasseneffekts von SGLT-2-Inhibitoren wäre der größere Nutzen bei NYHA II zudem durch die Studie DAPA-HF</p>	<p>Für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS operationalisiert als Verbesserung um ≥ 15 % ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen von Responderanalysen unter Verwendung des Kriteriums Verbesserung um ≥ 5 Punkte vor. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Fall berücksichtigt.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen liegen Ergebnisse für die Gesamtrate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse sowie Daten zu spezifischen unerwünschten Ereignissen vor.</p> <p><i>Gesamtraten</i></p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i></p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin im Vergleich zur Kontrollgruppe. Hierbei liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA Klasse vor. Für Patientinnen und Patienten der NYHA Klasse II ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Empagliflozin vor. Hingegen zeigt sich für Patientinnen und Patienten der NYHA</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gestützt: Patienten mit NYHA III/IV hatten unter Dapagliflozin tendenziell eine geringere Risikoreduktion bezüglich der Hospitalisierungen als Patienten mit NYHA II und es bestand eine signifikante Effektmodifikation bezüglich der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität. Allerdings war der Effektschätzer bezüglich der Hospitalisierung sowohl in der Studie EMPAREG-Reduced als auch in der Studie DAPA-HF in den unterschiedlichen NYHA-Klassen gleichgerichtet, sodass lediglich eine quantitative Heterogenität anzunehmen ist. Außerdem erscheint es als gewisser Widerspruch, dass Patienten mit NYHA II stärker von Empagliflozin profitieren, Patienten mit einer LVEF > 30 % dagegen hinsichtlich des primären Endpunktes keinen Nutzen von Empagliflozin haben (HR 0,99; 95 % CI 0,76–1,31) ((2), Figure 2).</p> <p>Der Interaktionstest für unterschiedliche Regionen (Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Asien, andere) war positiv (p = 0,0418). Diesem Subgruppenergebnis kommt aufgrund der nach Regionen stratifizierten Randomisierung eine besondere Bedeutung zu. In Europa zeigte sich auch numerisch nahezu kein Vorteil von Empagliflozin bezüglich der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (14,5 % vs. 15,2 %; Hazard Ratio (HR) 0,95; 95 % CI 0,72–1,25; p = 0,718). Eine mögliche Ursache könnte eine von den übrigen Regionen abweichende Begleittherapie und eine stringenter Überwachung der Herzinsuffizienz sein. Für eine relevante Beeinflussung durch die Basistherapie spricht auch die deutlich höhere Effektivität von Empagliflozin in Nicht-OECD-</p>	<p>Klassen III/IV kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)</i></p> <p>Beim Endpunkt Abbruch wegen UE werden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p><i>Harnwegsinfektion, Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Diabetische Ketoacidose</i></p> <p>Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE Harnwegsinfektion (PT³⁷) und Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC³⁸) jeweils keine statistischen Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Diabetische Ketoacidose (PT, UE) liegen keine Daten vor, weil dieses Ereignis bei weniger als 1 % der Studienteilnehmer pro Behandlungsarm aufgetreten ist.</p> <p><i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Leber- und Gallenerkrankungen</i></p> <p>Für die Endpunkte Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUE) und Leber und Gallenerkrankungen (SOC, SUE) zeigt sich</p>

³⁷ PT: bevorzugter Begriff

³⁸ SOC: Systemorganklasse

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mitgliedsstaaten (HR 0,53 vs. 0,80; p für Interaktion: 0,022). Anhand der vorliegenden Daten lässt sich diese Hypothese nicht überprüfen, da regionale Unterschiede in der Begleittherapie durch den pU nicht dargestellt werden.</p> <p>Subgruppenanalysen zeigen eine ähnliche Effektivität von Empagliflozin bezüglich des Hospitalisierungsrisikos bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus Typ 2. Auch die Interaktionstests bezüglich Alter, Geschlecht und einer Therapie mit MRA oder ARNI zu Studienbeginn waren negativ.</p> <p>Das Studiendesign von EMPEROR-Reduced ermöglicht keinen direkten Vergleich von Empagliflozin mit ARNI als potenzielle Alternativen bei Patienten mit HFrEF, die trotz optimierter Basistherapie symptomatisch bleiben. Aus klinischer Sicht erscheint Empagliflozin zumindest vorteilhaft bei gleichzeitig vorliegendem Diabetes mellitus Typ 2 und bei Patienten mit hypotonen Blutdruckwerten. Weitere Studien müssten neben einem direkten Vergleich von Empagliflozin und ARNI auch klären, ob (und wenn ja in welcher Reihenfolge) eine Eskalation mit beiden Medikamentengruppen patientenrelevante Endpunkte positiv beeinflusst.</p>	<p>jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin.</p> <p><i>Vorhofflimmern</i></p> <p>Für den Endpunkt Vorhofflimmern (PT, SUE) ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin. Es wird jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA Klasse bei diesem Endpunkt festgestellt. Für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klasse II zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klassen III/IV zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die AkdÄ bewertet wie das IQWiG den Zusatznutzen von Empagliflozin in der Gesamtpopulation der Patienten mit HFrEF. Unter den Endpunkten, die signifikant beeinflusst wurden, ist insbesondere die Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz klinisch relevant. Hier besteht bei</p>	<p>Statisch signifikante Vorteile für Empagliflozin gegenüber dem Kontrollarm ergaben sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt „Gesamthospitalisierung“. Bei den kardiovaskulären Morbiditätsendpunkten „Myokardinfarkt“ und „Schlaganfall“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gleichgerichtetem Effektschätzer lediglich eine quantitative Heterogenität. Die gezeigte höhere Effektivität bei Patienten mit NYHA II steht in gewissem Widerspruch zu einer anderen Subgruppenanalyse, nach welcher lediglich Patienten mit einer LVEF < 30 % bezüglich des primären Endpunktes profitieren. Eine separate Bewertung nach NYHA-Klasse erscheint deshalb in der Gesamtschau nicht sinnvoll.</p> <p>Nach Einschätzung der AkdÄ lässt sich aus den vorliegenden Daten bezogen auf die Gesamtpopulation lediglich ein geringer Zusatznutzen ableiten. Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität wurden durch Empagliflozin nicht beeinflusst. Die gezeigte Reduktion von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz ist aus Sicht der AkdÄ klinisch relevant, aber von moderatem Ausmaß. Da Subgruppenanalysen auf eine fehlende Effektivität bei europäischen Patienten hinweisen, lässt die gegenwärtige Datenlage offen, ob für Deutschland überhaupt ein Zusatznutzen besteht.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht lediglich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, da die Aussagesicherheit der Studie EMPEROR-Reduced eingeschränkt ist durch oben beschriebene Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse (hohe Selektion durch strenge NT-proBNP-Schwellenwerte) und der Umsetzung der Begleittherapie (keine Angaben zu den Dosierungen und keine Begründung der Nicht-Behandlung mit MRA oder ARNI).</p>	<p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich ein Vorteil für Empagliflozin für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS, operationalisiert als Verbesserung um ≥ 5 Punkte, der als geringfügig eingeschätzt wird. Für die Operationalisierung als Verbesserung um ≥ 15 % der KCCQ-OSS-Skalenweite zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergab sich ein statisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin in der Gesamtrate der SUE, wobei aufgrund einer Effektmodifikation durch die NYHA-Klasse nur für Studienteilnehmer der NYHA Klasse II statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Empagliflozin gegenüber dem Kontrollarm festgestellt wurden. Gleiches trifft auf die Ereignisse zu „Vorhofflimmern“ zu; hierbei wurde ebenfalls eine Effektmodifikation festgestellt und es zeigte sich nur für Patienten der NYHA Klasse II ein statisch signifikanter Vorteil bei diesem Endpunkt. Für die „Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Leber- und Gallenerkrankungen“ ergab sich für die Gesamtpopulation ein Vorteil für Empagliflozin im Vergleich zum Placeboarm.</p> <p>Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten insbesondere bezüglich der eingeschränkten Studienpopulation aufgrund der geforderten Einschlusskriterien mit erhöhten NT-proBNP-Werten auf. In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fazit</p> <p>Die AkdÄ sieht einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Empagliflozin bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (LVEF \leq 40 %), die unter einer optimierten Basistherapie der Herzinsuffizienz und der Komorbiditäten (Diabetes mellitus, Hypertonie etc.) weiterhin symptomatisch sind. Die optimierte Basistherapie der Herzinsuffizienz beinhaltet mindestens eine Kombination aus ACE-Hemmer/ARB mit Betablockern und MRA sowie eine suffiziente Therapie mit Diuretika.</p>	<p>In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.</p>

Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Nationale Versorgungsleitlinie: Chronische Herzinsuffizienz <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/pdf/herzinsuffizienz-3aufl-vers3.pdf> (letzter Zugriff: 26.10.2021). AWMF-Reg-Nr.: nvl-006. – Langfassung. 3. Auflage, Version 3: ÄZQ 2021.
2. Packer M, Anker SD, Butler J et al.: Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med 2020; 383: 1413-1424.

5.5 Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH

Datum	05. November 2021
Stellungnahme zu	Empagliflozin/Jardiance®
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorwort</p> <p>Seit dem 17.06.2021 ist Empagliflozin (Jardiance®) zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zugelassen.</p> <p>Die EMPEROR-Reduced Studie liefert die Evidenz für dieses neue Anwendungsgebiet. Mit der EMPEROR-Reduced Studie liegt ein randomisierter direkter Vergleich zwischen Empagliflozin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vor. Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene lässt sich für Empagliflozin gegenüber der zVT ein „Hinweis“ für einen Zusatznutzen ableiten.</p> <p>Die Studie zeigt statistisch signifikante positive Ergebnisse hinsichtlich harter Endpunkte für eine Patientenpopulation, die unter einer chronischen Erkrankung leidet, sodass belastbare Aussagen zum Vorliegen eines beträchtlichen Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber der zVT getroffen werden können.</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stellt in seiner Nutzenbewertung für das vorliegende Anwendungsgebiet basierend auf der EMPEROR-Reduced Studie insgesamt ausschließlich positive Effekte fest, denen keine negativen Effekte gegenüberstehen.</p> <p>Insgesamt stellt das IQWiG für Empagliflozin im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Gesamtpopulation einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Die Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend „LLY“) nimmt im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung von Empagliflozin (Jardiance®) im neuen Anwendungsgebiet zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Die Stellungnahme gliedert sich in 5 Abschnitte, wie in Tabelle 1 dargestellt. Sie erfolgt unter Berücksichtigung der Anforderungen, die sich aus der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), den regulatorischen Anforderungen sowie den Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben.</p> <p><i>Tabelle 6: Inhaltsübersicht</i></p> <table border="1" data-bbox="165 802 1099 1362"> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 802 297 890">1</td> <td data-bbox="297 802 1099 890">Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 890 297 943">2</td> <td data-bbox="297 890 1099 943">Umsetzung der zVT gemäß aktueller Leitlinien</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 943 297 995">2.1</td> <td data-bbox="297 943 1099 995">Sicherstellung einer optimierten Standardtherapie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 995 297 1083">2.2</td> <td data-bbox="297 995 1099 1083">Adäquate Umsetzung der Leitlinienempfehlung zu Sacubitril/Valsartan</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1083 297 1136">3</td> <td data-bbox="297 1083 1099 1136">Übertragbarkeit der Studienpopulation gegeben</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1136 297 1224">4</td> <td data-bbox="297 1136 1099 1224">Zusatznutzen von Empagliflozin mit beträchtlichem Ausmaß</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1224 297 1311">4.1</td> <td data-bbox="297 1224 1099 1311">Beträchtlicher Zusatznutzen basierend auf EMPEROR-Reduced Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1311 297 1362">4.2</td> <td data-bbox="297 1311 1099 1362">Reduktion des Risikos für Hospitalisierungen</td> </tr> </tbody> </table>	1	Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme	2	Umsetzung der zVT gemäß aktueller Leitlinien	2.1	Sicherstellung einer optimierten Standardtherapie	2.2	Adäquate Umsetzung der Leitlinienempfehlung zu Sacubitril/Valsartan	3	Übertragbarkeit der Studienpopulation gegeben	4	Zusatznutzen von Empagliflozin mit beträchtlichem Ausmaß	4.1	Beträchtlicher Zusatznutzen basierend auf EMPEROR-Reduced Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten	4.2	Reduktion des Risikos für Hospitalisierungen	
1	Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme																
2	Umsetzung der zVT gemäß aktueller Leitlinien																
2.1	Sicherstellung einer optimierten Standardtherapie																
2.2	Adäquate Umsetzung der Leitlinienempfehlung zu Sacubitril/Valsartan																
3	Übertragbarkeit der Studienpopulation gegeben																
4	Zusatznutzen von Empagliflozin mit beträchtlichem Ausmaß																
4.1	Beträchtlicher Zusatznutzen basierend auf EMPEROR-Reduced Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten																
4.2	Reduktion des Risikos für Hospitalisierungen																

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
4.3	Verringerung schwerwiegender renaler Morbidität					
4.3.1	Zuordnung der renalen Vorteile von Empagliflozin zur Morbidität					
4.3.2	Patientenrelevanz des kombinierten renalen Endpunkts					
4.4	Spürbare Verbesserung der Lebensqualität					
4.4.1	„Stabilität“ und „Verschlechterung“ stellen relevante Operationalisierungen für KCCQ dar					
4.4.2	Das Responsekriterium von 5 Punkten stellt für den KCCQ eine etablierte MCID im Anwendungsgebiet der Herzinsuffizienz dar					
4.4.3	Robuste Analyseergebnisse bei geringem Verzerrungspotenzial					
4.5	Relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen					
5	Zusatznutzen für die Gesamtpopulation					
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MCID: minimal klinisch relevante Differenz; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie						
<p><i>Tabelle 7: Abkürzungsverzeichnis</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Bedeutung</th> <th>Abkürzung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACE</td> <td>Angiotensin-Converting-Enzym</td> </tr> </tbody> </table>			Bedeutung	Abkürzung	ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
Bedeutung	Abkürzung					
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym					

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung	
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker	
ARNi	Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor	
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	
DDD	Definierte Tagesdosis	
eGFR	Geschätze glomeruläre Filtrationsrate	
EMA	European Medicine Agency	
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium	
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss	
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung	
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin	
HHF	Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	
HR	Hazard Ratio	
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire	
KI	Konfidenzintervall	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
LOCF	Last observation carried forward	
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	
MCID	Minimal klinisch relevante Differenz	
MRA	Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten	
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide	
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie	
NYHA	New York Heart Association	
OSS	Overall Summary Score	
PT	Preferred Term	
RR	Relatives Risiko	
SGLT-2	Natriumabhängiger Glukose-Cotransporter-2	
SMQ	Standardised MedDRA Querie	
SOC	System Organ Class nach MedDRA	
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK	
zVT	Zweckmäßigen Vergleichstherapie	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1 Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme</p> <p>Umsetzung der zVT gemäß aktueller Leitlinien</p> <p>LLY ist der Auffassung, dass die Patientinnen und Patienten in der EMPEROR-Reduced Studie mit einer optimierten Standardtherapie behandelt wurden und die Wirkstoff-Kombination Sacubitril/Valsartan gemäß den aktuellen Leitlinien eingesetzt wurde.</p> <p><i>Hohe Aussagesicherheit der EMPEROR-Reduced Studie aufgrund Sicherstellung einer optimierten Standardtherapie (Hinweis für einen Zusatznutzen)</i></p> <p>Durch Einschlusskriterien und verbindliche Protokollvorgaben wurde in der Studie sichergestellt, dass die Patientinnen und Patienten sowohl zu Beginn als auch im Studienverlauf eine optimale Standardtherapie erhielten. Dies wurde vom jeweiligen Prüfarzt bestätigt. Die Umsetzung der leitliniengerechten Therapie</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die frühe Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Empagliflozin: „zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion“.</p> <p>Für die hier zu betrachtende Patientenpopulation: Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome vom G-BA bestimmt.</p> <p>Vorgelegt wurde die doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Reduced. In dieser Studie wurde die Gabe von Empagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur einer Standardtherapie der Herzinsuffizienz bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV, mit reduzierter</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>spiegelt sich auch anhand von klinischen (Verlaufs-)Parametern wider, die in der Studie in den empfohlenen Zielwertbereichen lagen.</p> <p><i>Adäquate Umsetzung der Leitlinienempfehlung zu Sacubitril/Valsartan (Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens)</i></p> <p>Der in der EMPEROR-Reduced Studie beobachtete Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn Sacubitril/Valsartan erhielten, lag bei 19,5% und wurde durch Therapieanpassungen im Verlauf der Studie auf 26,2% gesteigert.</p> <p>Der Anteil von Sacubitril/Valsartan in der EMPEROR-Reduced Studie weist sowohl vor dem Hintergrund der aktuellen Versorgungsrealität als auch der bisher bewerteten Evidenz im Anwendungsgebiet ein hohes Niveau auf (s. Tabelle 3 unten).</p>	<p>LVEF \leq 40 % und erhöhten NT-proBNP-Werten untersucht (\geq 600 bis \geq 2500 pg/ml bzw. bei VHF \geq 1200 bis \geq 5000 pg/ml).</p> <p>In der Kategorie Mortalität zeigten sich keine statistischen signifikanten Unterschiede bei der Vermeidung von Todesfällen.</p> <p>Statisch signifikante Vorteile für Empagliflozin gegenüber dem Kontrollarm ergaben sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt „Gesamthospitalisierung“. Bei den kardiovaskulären Morbiditätsendpunkten „Myokardinfarkt“ und „Schlaganfall“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich ein Vorteil für Empagliflozin für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS, operationalisiert als Verbesserung um \geq 5 Punkte, der als geringfügig eingeschätzt wird. Für die Operationalisierung als Verbesserung um \geq 15 % der KCCQ-OSS-Skalenweite zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergab sich ein statisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin in der Gesamtrate der SUE, wobei aufgrund einer Effektmodifikation durch die NYHA-Klasse nur für Studienteilnehmer der NYHA Klasse II statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Empagliflozin gegenüber dem Kontrollarm festgestellt wurden. Gleiches trifft auf die Ereignisse zu „Vorhofflimmern“ zu; hierbei wurde ebenfalls eine</p>

Tabelle 8: Anteil der mit Sacubitril/Valsartan behandelten Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie geschätzte Anteile in der aktuellen deutschen Versorgungsrealität

EMPEROR-Reduced (Lilly Deutschland GmbH 2021a)	DAPA-HF (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021d)	Schätzung basierend auf Versorgungsdaten (Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) 2021) ^a	Schätzung med. Fachgesellschaften (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021c)
Baseline: 19,5%	Baseline: 11%	2020: ca. 6 – 7%	Ca. 10 – 15%
Insgesamt: 26,2%	Insgesamt: 16%	2021 ^b : ca. 10%	

a: Berechnung basiert auf den verordneten DDD in der GKV-Population im Verhältnis zu den vom G-BA zuletzt beschlossenen Patientenzahlen im Anwendungsgebiet (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021b)

b: Für 2021 wird eine Steigerung um 49% angenommen, die bereits im Vorjahr beobachtet wurde: Die Steigerung von 2018 auf 2019 lag bei 70,7%, die Steigerung von 2019 auf 2020 lag bei 48,8%.

DDD: definierte Tagesdosis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Vor dem Hintergrund, dass die Therapie mit Sacubitril/Valsartan nur für bestimmte Patientengruppen empfohlen wird, geht LLY davon aus, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten in dieser Größenordnung eine adäquate Umsetzung der zVT gemäß den Empfehlungen der Leitlinien belegt.

Effektmodifikation festgestellt und es zeigte sich nur für Patienten der NYHA Klasse II ein statisch signifikanter Vorteil bei diesem Endpunkt. Für die „Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Leber- und Gallenerkrankungen“ ergab sich für die Gesamtpopulation ein Vorteil für Empagliflozin im Vergleich zum Placeboarm.

Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten insbesondere bezüglich der eingeschränkten Studienpopulation aufgrund der geforderten Einschlusskriterien mit erhöhten NT-proBNP-Werten auf. In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.

Übertragbarkeit der Studienpopulation gegeben

Basierend auf weiteren Herzinsuffizienz-Studien von Empagliflozin, aus denen keine Wirksamkeitsunterschiede in Abhängigkeit des N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) Werts zu beobachten sind, schlussfolgert LLY in Übereinstimmung mit der European Medicine Agency (EMA), dass die Vorteile aus der EMPEROR-Reduced Studie auf Patientinnen und Patienten mit niedrigeren NT-proBNP-Werten vollständig übertragbar sind.

Zusatznutzen von Empagliflozin mit beträchtlichem Ausmaß

Die Vorteile von Empagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten der EMPEROR-Reduced Studie erfüllen die Kriterien eines beträchtlichen Zusatznutzen aus der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) vollständig, da eine deutliche bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Empagliflozin gegenüber der zVT erreicht wird. Konkret zeigen sich folgende endpunktbezogene patientenrelevante Vorteile in der EMPEROR-Reduced Studie.

Reduktion des Risikos für Hospitalisierungen

Für die Hospitalisierungsendpunkte (Gesamthospitalisierungen und Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (HHF)) leitet sich ein beträchtlicher Zusatznutzen ab, da es sich bei Hospitalisierungen um schwerwiegende Ereignisse handelt, für die in der EMPEROR-Reduced Studie eine bisher nicht erreichte deutliche 18%ige bzw. 31%ige Risikoreduktion bei einer absoluten Differenz von 5,7% bzw. 5,1% für Empagliflozin nachgewiesen wurde.

Verringerung schwerwiegender renaler Morbidität

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die statistisch signifikanten Vorteile hinsichtlich der Nephroprotektion und der Vermeidung schwerwiegender renaler Ereignisse sind eindeutig patientenrelevant und bedeuten eine deutliche bisher nicht erreichte Abschwächung bzw. Vermeidung schwerwiegender Symptome und Nebenwirkungen durch Empagliflozin, woraus sich ein beträchtlicher Zusatznutzen ableitet.</p> <p><i>Spürbare Verbesserung der Lebensqualität</i></p> <p>Die patientenberichteten Ergebnisse aus dem Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)-Fragebogen belegen mithilfe relevanter Endpunktauswertungen robuste, statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Empagliflozin gegenüber der zVT, die für die Patientinnen und Patienten eine spürbare Linderung der Erkrankung bedeuten. Auch daraus ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen.</p> <p><i>Relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen</i></p> <p>Auch in der Dimension „Nebenwirkungen“ wird durch Empagliflozin über eine statistisch signifikante, relevante Verringerung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) (Gesamtrate SUE sowie spezifische SUE nach System Organ Class (SOC)) ein beträchtlicher Zusatznutzen erreicht.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusatznutzen für die Gesamtpopulation</p> <p>Aufgrund der Limitation insbesondere hinsichtlich der Abgrenzung der New York Heart Association (NYHA)-Klassen II und III erscheint eine Unterscheidung des Zusatznutzens im Kontext der vorliegenden Bewertungssituation nicht gerechtfertigt.</p>	
	<p>2 Umsetzung der zVT gemäß aktueller Leitlinien</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die zVT als optimierte Standardtherapie der Herzinsuffizienz sowie der Begleiterkrankungen und -symptome definiert. Der G-BA setzt eine leitliniengerechte und patientenindividuelle Therapie für die Umsetzung der zVT voraus (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020).</p> <p>Das IQWiG zieht die EMPEROR-Reduced Studie zur Nutzenbewertung von Empagliflozin gegenüber der zVT heran. Aus Sicht des IQWiG entspräche die Therapie in der EMPEROR-Reduced Studie nur mit Einschränkungen einer adäquaten Umsetzung der zVT. Daraus leitet das IQWiG eine eingeschränkte Aussagesicherheit ab. Aufgrund bestehender Unsicherheiten auf die Effekte, die durch den aus Sicht des IQWiG möglicherweise zu geringen Einsatz von Sacubitril/Valsartan in der Studie resultieren würden, wird das Ausmaß des Zusatznutzens durch das IQWiG zudem nicht quantifiziert.</p>	<p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>In der Studie sollte eine adäquate, patientenindividuelle Therapie sowohl der Herzinsuffizienz also auch weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten (insbesondere Diabetes mellitus Typ 2) gemäß nationalen und internationalen Empfehlungen gewährleistet sein. Während der Studie konnten Anpassungen in der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz vorgenommen werden. Allerdings musste die Therapie mindestens für eine Woche vor der ersten Visite sowie während der Screeningphase bis zur Randomisierung stabil sein.</p> <p>In der Studie EMPEROR-Reduced bekamen insgesamt 73 % der Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARB, ca. 96 % erhielten Betablocker und 77 % zusätzlich MRA. Hinsichtlich der durchgeführten Therapieanpassungen während der Studie wurde bei 32 % Studienteilnehmern im Interventionsarm versus 39 % im Vergleichsarm eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz neu begonnen bzw. verändert.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 22/ 33	<p>LLY ist der Auffassung, dass die Patientinnen und Patienten in der EMPEROR-Reduced Studie mit einer optimierten Standardtherapie behandelt wurden und die Wirkstoff-Kombination Sacubitril/Valsartan aus den folgenden Gründen gemäß den aktuellen Leitlinien eingesetzt wurde.</p> <p>2.1 Sicherstellung einer optimierten Standardtherapie</p> <p>Die Einschränkung der zVT Umsetzung in der EMPEROR-Reduced Studie ergibt sich aus der Annahme des IQWiG, dass bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten möglicherweise nicht alle therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft seien, da nicht zu beurteilen sei, ob eine Optimierung der Standardtherapie gewährleistet wurde. Das IQWiG leitet daraus eine eingeschränkte Aussagesicherheit ab. Es könnten somit maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen festgestellt werden.</p> <p>Aus Sicht von LLY entspricht die Vergleichstherapie in der EMPEROR-Reduced Studie ohne Einschränkung der vom G-BA definierten zVT, da während der EMPEROR-Reduced Studie eine optimierte, leitliniengerechte Standardtherapie durch Einschlusskriterien und Protokollvorgaben sichergestellt und in der Folge die vom G-BA definierte zVT adäquat umgesetzt wurde.</p>	<p>Hierbei betraf die häufigste Anpassung die Behandlung mit Diuretika. Beispielsweise bestand zu Studienbeginn bei ca. 30 % der Patientinnen und Patienten keine Therapie mit MRA. Im weiteren Studienverlauf wurde bei 7 % im Interventions- und 9 % im Vergleichsarm, jeweils eine neue Therapie mit MRA begonnen oder verändert.</p> <p>Detaillierte Informationen über die Art der durchgeführten Therapieanpassungen sowie detaillierte Angaben über die Therapien zur Behandlung der Komorbiditäten und deren Anpassungen liegen nicht vor.</p> <p>Gemäß Leitlinienempfehlungen² wird bei Patientinnen und Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern oder ARB, Betablockern und MRA Symptome zeigen, ein Wechsel auf Sacubitril/Valsartan (Angiotensinrezeptor-Nepriylsin-Inhibitor, ARNI) empfohlen. Dabei ist jedoch aufgrund der derzeit bestehenden Unsicherheiten bezüglich der Schwierigkeiten in der Umstellungsphase und des Nebenwirkungsprofils bei diesen Patienten besonders auf Kontraindikationen und Unverträglichkeiten zu achten. In Bezug auf die Anwendung von Sacubitril/Valsartan wird festgestellt, dass 19 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn mit Sacubitril/Valsartan vorbehandelt waren und im Studienverlauf bei 7 % eine Anpassung bzw. ein Neubeginn der Therapie mit Sacubitril/Valsartan erfolgte.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anhand folgender Punkte wurde in der EMPEROR-Reduced Studie sichergestellt, dass die Patientinnen und Patienten in der gesamten Studie eine optimierte Standardtherapie erhielten:</p> <p><u>Sicherstellung einer optimalen, leitliniengerechten Behandlung der Patientinnen und Patienten bereits zu Studienbeginn durch Einschlusskriterien</u></p> <p>Durch die Einschlusskriterien der EMPEROR-Reduced Studie wurde sichergestellt, dass Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die eine gemäß Leitlinien adäquate Dosis ihrer Herzinsuffizienztherapie (wie Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB), β-Blocker, orale Diuretika, Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA), Sacubitril/Valsartan, Ivabradin) erhielten.</p> <p>Die Umsetzung dieser Anforderung bestätigt sich anhand des sehr hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, die gemäß Angabe der Prüfarzte bereits zu Studienbeginn die beste, verträgliche und dabei leitliniengerechte Therapie der Herzinsuffizienzsymptome (99,1%) sowie der Begleiterkrankungen bzw. -symptome (98,5%) erhielten (Lilly Deutschland GmbH 2021b). Wie bereits im Dossier</p>	<p>Es wird davon ausgegangen, dass die Eskalation mit Sacubitril/Valsartan in der Studie weitgehend der Versorgungsrealität in Deutschland entspricht.</p> <p>Insgesamt ist mit ca. 65 % von einem relativ hohen Anteil an Studienteilnehmern auszugehen, die keine Therapieanpassung während der Studie erfahren haben. Im Vergleichsarm erhielten weit weniger als die Hälfte der Studienteilnehmer im Vergleichsarm Therapieanpassungen. In Anbetracht der Tatsache, dass wegen der Einschlusskriterien vorwiegend Erwachsene mit prognostisch relevanten Faktoren für einen ungünstigen Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz untersucht wurden, und weniger als 50 % der Patientinnen und Patienten eine Therapieanpassung im Studienverlauf erfahren haben, kann nicht abschließend beurteilt werden, ob tatsächlich alle Optimierungsmöglichkeiten in der Studie ausgeschöpft wurden.</p> <p><u>Auszug aus der Aussagesicherheit</u></p> <p>In der Gesamtschau lässt sich nicht eindeutig beurteilen, ob im Rahmen der in der Studie durchgeführten patientenindividuellen Therapie alle Optimierungsmöglichkeiten im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern eine weitere Anpassung angezeigt war, tatsächlich ausgeschöpft wurden. Trotz dieser</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dargelegt, ergeben sich daraus folgende Anteile nach Klassen zur Herzinsuffizienzbehandlung (Lilly Deutschland GmbH 2021a):</p> <ul style="list-style-type: none"> • β-Blocker: 94,7% • ACE/ARB/Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNi): 88,3% • MRA: 71,3% <p>Die oben dargestellte Therapie der Herzinsuffizienz in der EMPEROR-Reduced Studie entspricht dem, was aufgrund von Verträglichkeit bzw. Kontraindikationen in dieser Population zu erwarten ist.</p> <p>Zudem belegen die im Dossier dargelegten klinischen Parameter der Studienpopulation, dass die Patientinnen und Patienten bereits zu Studienbeginn die optimale, leitliniengerechte Therapie erhalten haben. So lagen die im Dossier dargestellten Werte von Blutdruck, glykiertem Hämoglobin (HbA1c) und Cholesterin bereits zu Studienbeginn in den empfohlenen Zielkorridoren der entsprechenden Leitlinien (Lilly Deutschland GmbH 2021a) – ein wesentliches, weiteres Indiz dafür, dass die Patientinnen und Patienten die optimale Therapie erhielten.</p>	<p>Unsicherheiten wird von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen.</p> <p>Bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen. Allerdings bestehend teilweise Unsicherheiten, inwiefern alle Optimierungsmöglichkeiten in der Studie ausgeschöpft wurden, sofern eine Therapieanpassung angezeigt war.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Sicherstellung einer optimierten, leitliniengerechten Therapie durch Protokollvorgaben und Abfragen der Prüfarzte auch im Studienverlauf</u></p> <p>Das IQWiG wirft die Frage auf, ob auch im Studienverlauf eine Optimierung gewährleistet wurde. Dies kann aus LLY Sicht anhand von Protokollvorgaben und Abfragen der Prüfarzte belegt werden.</p> <p>Die Prüfarzte waren gemäß verbindlicher Vorgabe im Studienprotokoll während der gesamten Studie angehalten, die Patientinnen und Patienten entsprechend dem besten Therapiestandard gemäß lokaler Leitlinien und Empfehlungen zu behandeln. Dabei waren die Prüfarzte in ihren Therapiemöglichkeiten (mit Ausnahme des designbedingten Ausschlusses von natriumabhängiger Glukose-Cotransporter-2 (SGLT-2)-Hemmern) nicht eingeschränkt. Die Therapie konnte zu jedem beliebigen Zeitpunkt durch den Prüfarzt angepasst und optimiert werden. Auch wenn das Ansetzen einer zusätzlichen Therapie für das Patientenwohl als notwendig erachtet wurde, konnte diese nach dem Ermessen des Prüfarztes verabreicht werden.</p> <p>Durch die in der EMPEROR-Reduced Studie erfolgte Abfrage wurden die Prüfarzte zusätzlich angehalten, regelmäßig zu</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 24/ 33	<p>überprüfen, ob der Patient noch optimal gemäß Leitlinien eingestellt ist und ggf. entsprechende Therapieanpassungen vorzunehmen sind.</p> <p>Die Umsetzung dieser Protokollvorgabe wird auch anhand der klinischen Parameter Blutdruck, HbA1c und Cholesterin deutlich, die im Studienverlauf in empfohlenen Zielkorridoren der entsprechenden Leitlinien lagen (Lilly Deutschland GmbH 2021a).</p> <p><u>Fazit zur Aussagesicherheit</u></p> <p>Wie oben beschrieben, wurde in der EMPEROR-Reduced Studie auf verschiedenen Wegen sichergestellt, dass die Therapie gemäß Leitlinien und patientenindividuellen Gesichtspunkten in der gesamten Studie optimiert wurde. Dies wird u.a. von den klinischen Parametern belegt (Lilly Deutschland GmbH 2021a).</p> <p>Folglich ergibt sich keine Einschränkung der Aussagesicherheit zum Zusatznutzen, so dass definitionsgemäß auf Basis einer guten, großen randomisiert kontrollierten Studie das Kriterium für die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens eindeutig bei „Hinweis“ für einen Zusatznutzen liegt.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2.2 Adäquate Umsetzung der Leitlinienempfehlung zu Sacubitril/Valsartan</p> <p>Aus Sicht des IQWiG sei der Anteil der in der EMPEROR-Reduced Studie mit Sacubitril/Valsartan behandelten Patientinnen und Patienten in Anbetracht der Empfehlungen zum Einsatz von Sacubitril/Valsartan in der aktualisierten Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) möglicherweise zu gering. In diesem Zusammenhang wirft das IQWiG die Frage auf, wie groß der Einfluss auf den Effekt von Empagliflozin wäre, wenn ein größerer Anteil der Patientinnen und Patienten mit Sacubitril/Valsartan in der EMPEROR-Reduced behandelt worden wäre. Aufgrund dieser vermeintlichen Unklarheit kann aus Sicht des IQWiG das Ausmaß des Zusatznutzens für patientenrelevante Effekte nicht quantifiziert werden.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass der optimale Anteil von Patientinnen und Patienten in der Versorgung, die entsprechend den Empfehlungen der Leitlinien mit der Kombination Sacubitril/Valsartan zu behandeln wären, nicht bekannt ist, ist der Anteil der mit Sacubitril/Valsartan behandelten Patientinnen und Patienten in der EMPEROR-Reduced Studie aus Sicht von LLY in der vorliegenden Größenordnung als adäquat einzustufen.</p>	<p><i>Siehe Ausführungen aus S. 127 ff.</i></p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese Annahme wird durch die folgenden Punkte gestützt:</p> <p><u>Hoher Anteil der Patientinnen und Patienten mit Sacubitril/Valsartan von 26,2%</u></p> <p>Wie im Vorherigen beschrieben, war eine leitliniengerechte Therapie der Herzinsuffizienzsymptome (inkl. Sacubitril/Valsartan) Bedingung für den Einschluss in die EMPEROR-Reduced Studie. Daher ergab sich der mit 19,5% hohe Anteil von Patientinnen und Patienten, die bereits vor Studienbeginn mit Sacubitril/Valsartan behandelt wurden.</p> <p>Im Verlauf der Studie konnte die Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan nach Ermessen der Prüfarzte eingesetzt werden, so dass im Verlauf der Studie die Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan bei weiteren 6,7% der Patientinnen und Patienten eingesetzt wurde. Infolgedessen erhöhte sich der Anteil von Patientinnen und Patienten mit Sacubitril/Valsartan auf 26,2%.</p> <p><u>Anteil von Sacubitril/Valsartan in der Studie entspricht der aktuellen deutschen Versorgungsrealität</u></p> <p>Der Anteil von Patientinnen und Patienten, die im klinischen Alltag mit Sacubitril/Valsartan behandelt werden, liegt auf Basis der</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verordnungsdaten des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDo) (definierte Tagesdosis) (Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDo) 2021) und den vom G-BA kürzlich beschlossenen Patientenzahlen zur chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021b) bei ca. 6% bis 7% für das Jahr 2020. Unter der Annahme einer 49%igen Steigerung der Verordnungen, die 2020 im Vergleich zum Vorjahr beobachtet wurde³⁹ (Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDo) 2021), ergibt sich bei Annahme einer gleichbleibenden Patientenzahl entsprechend ein Anteil von etwa 10% für 2021 (siehe Tabelle 4).</p> <p>Bereits in einem kürzlich abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren im selben Anwendungsgebiet wurde von medizinischen Fachgesellschaften vorgetragen, dass der Anteil von Sacubitril/Valsartan basierend auf einer Schätzung der Versorgungsdaten ca. 10 – 15% beträgt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021c). Der hierzu Mitte des Jahres 2021 gefasste Beschluss des G-BAs beschreibt eine bereits „hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie DAPA-HF“, in der im gesamten Studienverlauf ca. 16% der</p>	

³⁹ Die Steigerung von 2018 auf 2019 lag bei 70,7%, die Steigerung von 2019 auf 2020 lag bei 48,8%.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)											
	<table border="1" data-bbox="309 528 1153 762"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>(WIdO) 2021)^a</th> <th>Bundesausschuss 2021c)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline: 19,5%</td> <td>Baseline: 11%</td> <td>2020: ca. 6 – 7%</td> <td rowspan="2">Ca. 10 – 15%</td> </tr> <tr> <td>Insgesamt: 26,2%</td> <td>Insgesamt: 16%</td> <td>2021^b: ca. 10%</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="320 775 1153 852">a: Berechnung basiert auf den verordneten DDD in der GKV-Population im Verhältnis zu den vom G-BA zuletzt beschlossenen Patientenzahlen im Anwendungsgebiet (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021b)</p> <p data-bbox="320 863 1153 940">b: Für 2021 wird eine Steigerung um 49% angenommen, die bereits im Vorjahr beobachtet wurde: Die Steigerung von 2018 auf 2019 lag bei 70,7%, die Steigerung von 2019 auf 2020 lag bei 48,8%.</p> <p data-bbox="320 959 1153 983">DDD: definierte Tagesdosis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p> <p data-bbox="288 1007 1153 1142">Daraus folgt, dass der Anteil von Sacubitril/Valsartan mit 26,2% in der gesamten EMPEROR-Reduced Studie durch verschiedene Berechnungen basierend auf Versorgungsdaten einer adäquaten Umsetzung der zVT entspricht.</p> <p data-bbox="288 1177 1153 1246"><u>Empfehlung von Sacubitril/Valsartan nur für bestimmte Patientengruppen in Hinweisen des G-BA zur zVT</u></p> <p data-bbox="288 1265 1153 1364">In den Hinweisen zur zVT weist der G-BA auf die Leitlinienempfehlung zu Sacubitril/Valsartan hin, wonach den Patientinnen und Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie</p>			(WIdO) 2021) ^a	Bundesausschuss 2021c)	Baseline: 19,5%	Baseline: 11%	2020: ca. 6 – 7%	Ca. 10 – 15%	Insgesamt: 26,2%	Insgesamt: 16%	2021 ^b : ca. 10%	
		(WIdO) 2021) ^a	Bundesausschuss 2021c)										
Baseline: 19,5%	Baseline: 11%	2020: ca. 6 – 7%	Ca. 10 – 15%										
Insgesamt: 26,2%	Insgesamt: 16%	2021 ^b : ca. 10%											

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit ACE-Hemmern, Betarezeptorenblockern und MRA symptomatisch sind, ein Wechsel von ACE-Hemmern auf Sacubitril/Valsartan empfohlen wird (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020).</p> <p>Einschränkend wird angemerkt, dass aufgrund der derzeit bestehenden Unsicherheiten bei Sacubitril/Valsartan bezüglich der Langzeitverträglichkeit und des Nebenwirkungsprofils bei diesen Patientinnen und Patienten jedoch besonders auf Kontraindikationen und Unverträglichkeiten zu achten sei (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020). In dem oben erwähnten Nutzenbewertungsverfahren wurde von medizinischen Fachgesellschaften bestätigt, dass durch diese Einschränkungen nicht alle Patientinnen und Patienten mit Sacubitril/Valsartan behandelt werden können (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021c).</p> <p><u>Patientenrelevante Vorteile aus der EMPEROR-Reduced Studie sind unabhängig von einer Therapie mit Sacubitril/Valsartan</u></p> <p>Der mögliche Einfluss einer Therapie mit Sacubitril/Valsartan auf die Endpunktergebnisse wurde in der EMPEROR-Reduced Studie gezielt mittels Subgruppenanalysen für das Merkmal Therapie mit ARNi (Sacubitril/Valsartan gehört als einzige Wirkstoffgruppe zur Gruppe der ARNi) zu Baseline (ja/nein) untersucht. Die Subgruppenanalysen zeigen, dass der Einsatz von ARNi keinen</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse hat (Lilly Deutschland GmbH 2021a).</p> <p><u>Fazit zur Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens gegenüber der zVT</u></p> <p>Der Zusatznutzen von Empagliflozin kann quantifiziert werden, wobei sich aus den Studienergebnissen gemäß AM-NutzenV ein beträchtliches Ausmaß ableitet (s. Abschnitt unten). Da der beobachtete Anteil in der EMPEROR-Reduced Studie der deutschen Versorgungsrealität entspricht und die Therapie mit Sacubitril/Valsartan nur für bestimmte Patientengruppen empfohlen ist, erfolgte eine adäquate Umsetzung der zVT auch speziell mit Blick auf Sacubitril/Valsartan. Daher bestehen keine Unklarheiten hinsichtlich der Quantifizierbarkeit des Zusatznutzes.</p>	
S. 5/ 18	<p>3 Übertragbarkeit der Studienpopulation gegeben</p> <p>Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung aus, dass die NT-proBNP Einschlusskriterien der EMPEROR-Reduced Studie sowohl bezogen auf das zugelassene Anwendungsgebiet als auch auf den deutschen Versorgungskontext zu einer eingeschränkten Studienpopulation führen.</p> <p>Es sei daher unklar, ob sich die Effekte auch auf die Population, die die strengen Einschlusskriterien nicht erfüllen, übertragen lassen</p>	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin legt der pharmazeutische Unternehmer die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Reduced vor, in der Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) ≤ 40 % untersucht wurden. Für eine Aufnahme in die Studie mussten die Teilnehmer außerdem erhöhte

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bzw. ob die Studienpopulation die Gesamtpopulation im deutschen Versorgungskontext vollständig abbildet.</p> <p>LLY ist der Ansicht, dass sich die in der EMPEROR-Reduced Studie gezeigten Effekte auch auf die Population, die die Einschlusskriterien nicht erfüllt, übertragen lassen. Dies wird im Folgenden begründet.</p> <p><u>Wirksamkeit nicht abhängig von NT-proBNP-Spiegeln</u></p> <p>In der EMPEROR-Reduced Studie galt als Voraussetzung für den Einschluss in die Studie, dass je weniger ausgeprägt die Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) unterhalb der 40 %-Schwelle lag, desto höhere NT-proBNP-Werte mussten vorliegen, um in die Studie eingeschlossen werden zu können. Die Bewertung des IQWiG geht darauf ein, dass dieser Aspekt bereits von der EMA aufgegriffen wurde. In ihrem European Public Assessment Report schlussfolgert die EMA dazu:</p>	<p>NT-proBNP⁴⁰-Werte bei der ersten Visite aufweisen, die gemäß Einschlusskriterien wie folgt definiert wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - NT-proBNP \geq 2500 pg/ml (\geq 5000 pg/ml bei VHF⁴¹), wenn LVEF 36 % \leq bis \leq 40 % - NT-proBNP \geq 1000 pg/ml (\geq 2000 pg/ml bei VHF), wenn LVEF 31 % \leq bis \leq 35 %: - NT-proBNP \geq 600 pg/ml (\geq 1200 pg/ml bei VHF), wenn LVEF \leq 30 %, oder wenn LVEF \leq 40 % und eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 12 Monate dokumentiert wurde. <p>Die verabreichte medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz bestand aus Kombinationen der Wirkstoffklassen ACE-Hemmer, ARB⁴², Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, orale Diuretika, MRA⁴³, Sacubitril/Valsartan sowie Ivabradin, und sollte den nationalen und internationalen Empfehlungen entsprechen. Bei Bedarf sollte auch die Versorgung mit Defibrillatoren (ICD⁴⁴) und kardialen Resynchronisationstherapien (CRT) sichergestellt sein.</p>

⁴⁰ NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

⁴¹ VHF: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern

⁴² ARB: AT1-Rezeptorblocker

⁴³ Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist

⁴⁴ ICD: implantierbarer Kardioverter / Defibrillator)

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>“The MAH provided an analysis showing that the effect was similar between the NT-proBNP subgroups and that in other studies (EMPA-REG, DAPA-HF), the benefits on CV outcomes were similar although the NT-proBNP levels were lower. This suggests that the effect is not dependent on NT-proBNP levels. It is not shown that the population in the EMPEROR-Reduced trial is representative for the general population, but it is considered plausible that the findings could be extrapolated to the patients who were excluded from the study based on lower NT-proBNP values.” (European Medicines Agency 2021)</i></p> <p>Weitere Daten aus Herzinsuffizienz-Studien mit Empagliflozin stützen die wissenschaftliche Schlussfolgerung der EMA, dass es keine auf NT-proBNP-Spiegel basierenden Wirksamkeitsunterschiede gibt.</p> <p>In den bereits im Dossier vorgelegten und publizierten Subgruppenanalysen der EMPEROR-Reduced Studie nach niedrigeren und höheren NT-proBNP-Werten (Einteilung nach Median oder Quartilen) zeigen sich für das Merkmal NT-proBNP keine relevanten Effektmodifikationen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2 des Dossiers (Lilly Deutschland GmbH 2021a) (Januzzi et al. 2021).</p>	<p>Insgesamt wurden 3730 Studienteilnehmer eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme Empagliflozin versus Placebo randomisiert. Es wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfasst. Die Studie wurde ereignisgesteuert durchgeführt, dabei betrug die mediane Behandlungsdauer 1,2 Jahre.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend dargestellten Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM werden nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.⁴⁵</p> <p><u>Einschränkung der untersuchten Studienpopulation</u></p> <p>Durch die oben genannten Einschlusskriterien in Bezug erhöhte NT-ProBNP-Werte fand eine Selektion der infrage kommenden Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion statt, die bereits die Screeningphase durchlaufen hatten. Dies führte zu einer Einschränkung der Studienpopulation. Demnach wurden 36 % der gescreenten Studienteilnehmer aufgrund der erforderlichen erhöhten NT-ProBNP-Werte von einer Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, obwohl das zugelassene Anwendungsgebiet keine Limitationen in</p>

⁴⁵ Die Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM werden in der Dossierbewertung des IQWiG (A21-93) beschrieben

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der EMPEROR-Preserved Studie lag der mediane NT-proBNP Spiegel ebenfalls bei 1000 pg/ml. Auch in dieser Studie gab es unabhängig vom NT-proBNP-Wert signifikant positive Effekte (Anker et al. 2021).</p> <p><u>Biomarker NT-proBNP essenziell für die Herzinsuffizienz-Ausschlussdiagnostik</u></p> <p>Die Nutzung von NT-proBNP wird in den aktuellen ESC-Leitlinien zur Herzinsuffizienz aufgrund seines hohen negativ prädiktiven Werts insbesondere für die Ausschlussdiagnostik einer Herzinsuffizienz empfohlen. Sowohl die „Universal Definition of Heart Failure“ als auch die aktuelle ESC-Empfehlung zur Nutzung von natriuretischen Peptiden erachten die Bestimmung des NT-proBNP-Werts nur im Falle von klinischen Symptomen einer Herzinsuffizienz für sinnvoll. Im Falle der Überschreitung der Grenzwerte ist eine weiterführende Diagnostik wie die Echokardiographie zur Diagnosesicherung und Klärung der Ätiologie der Herzinsuffizienz nötig.</p> <p>In die EMPEROR-Reduced-Studie wurden Patientinnen und Patienten mit einer LVEF $\leq 40\%$ eingeschlossen. In der Fachliteratur wurde beschrieben, dass innerhalb kurzer Zeit durchgeführte intraindividuelle Messungen der Ejektionsfraktion zu einer intraindividuellen Variabilität von 5 bis 7 Prozent führen können</p>	<p>Bezug auf NT-proBNP-Werte vorsieht, so dass Empagliflozin auch für diese Teilpopulation angezeigt gewesen wäre. In der Studie EMPEROR-Reduced wurden insbesondere Patientinnen und Patienten untersucht, die stark reduzierte LVEF und erhöhte NT-proBNP-Werte aufwiesen, bzw. die bereits wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden. Dies deutet auf eine Patientenselektion mit prognostisch relevanten Faktoren für einen ungünstigen Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz hin.</p> <p><u>Auszug aus der Aussagesicherheit</u></p> <p>Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken.</p> <p>Für eine Aufnahme in die Studie mussten die Patientinnen und Patienten erhöhte NT-proBNP-Werte aufweisen. So musste beispielsweise bei Patienten mit einem LVEF $36\% \leq$ bis $\leq 40\%$ der NT-proBNP-Wert ≥ 2500 pg/ml bzw. ≥ 5000 pg/ml bei VHF liegen. Dies führte zu einer Einschränkung und Selektion der Studienpopulation, obwohl das zugelassene Anwendungsgebiet diesbezüglich keine Limitationen vorsieht. Aus diesem Grund</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Cikes und Solomon 2016). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die eingeschränkte Reproduzierbarkeit des Messergebnisses sowohl durch die Inter- als auch Intra-Rater-Variabilität, beeinflusst sein können.</p> <p>Dies verdeutlicht, dass erst die Zusammenschau von klinischen Symptomen, Bildgebung und Spiegel des Biomarkers NT-proBNP die Sensitivität und Spezifität für die Erkennung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz erhöht.</p> <p>Somit konnte in der EMPEROR-Reduced-Studie das Heranziehen des NT-proBNP-Wertes die Diagnosestellung unterstützen, um sicherzustellen, dass nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, die im Sinne der Fragestellung tatsächlich erkrankt waren und ein erhöhtes Risiko für zukünftige Ereignisse (kardiovaskuläre Mortalität, HHF) hatten.</p> <p><u>Fazit zur Übertragbarkeit</u></p> <p>Auf Basis der oben genannten Punkte ist – in Übereinstimmung mit der Einschätzung der EMA – davon auszugehen, dass die Ergebnisse der EMPEROR-Reduced Studie auf Patientinnen und Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit niedrigeren NT-proBNP-Werten vollständig übertragbar sind.</p>	<p>wurden 36 % der gescreenten Studienteilnehmer von einer Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Insgesamt ist daher unklar, inwiefern die beobachteten Effekte sich auf die Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet und damit auf den deutschen Versorgungskontext uneingeschränkt übertragen lassen, auch auf diejenigen Patientinnen und Patienten, bei denen die in der Studie geforderten NT-proBNP-Werte nicht erreicht werden.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

S. 50

4 Zusatznutzen von Empagliflozin mit beträchtlichem Ausmaß

4.1 Beträchtlicher Zusatznutzen basierend auf EMPEROR-Reduced Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten

Das IQWiG sieht in der Gesamtschau der Ergebnisse insgesamt ausschließlich positive Effekte, denen keine negativen Effekte gegenüberstehen. Daraus leitet sich ein Zusatznutzen für Empagliflozin gegenüber der zVT ab, dessen Ausmaß das IQWiG wie oben beschrieben jedoch nicht quantifiziert. Auch LLY leitet einen Zusatznutzen ab, dessen Ausmaß allerdings aus den zuvor dargelegten Gründen quantifiziert werden kann und der gemäß der AM-NutzenV als *beträchtlich* eingestuft wird.

Die AM-NutzenV definiert einen beträchtlichen Zusatznutzen als eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.

Die Vorteile von Empagliflozin zu Endpunkten der EMPEROR-Reduced Studie erfüllen die Kriterien eines beträchtlichen Zusatznutzens aus der AM-NutzenV vollständig. Dies wird im Folgenden basierend auf patientenrelevanten Vorteilen endpunktbezogen begründet.

4.2 Reduktion des Risikos für Hospitalisierungen

Das IQWiG leitet basierend auf dem Endpunkt HHF einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Empagliflozin ab.

S. 39/
46f

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Tod

Weder für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ noch für den Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Gesamthospitalisierung

Beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ zeigt sich in der Studie EMPEROR-Reduced ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm.

Myokardinfarkt

Für den kombinierten Endpunkt „Myokardinfarkt“, bestehend aus den Einzelkomponenten „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „tödlicher Myokardinfarkt“ ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch für die jeweils Einzelkomponenten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Schlaganfall

Für den kombinierten Endpunkt „Schlaganfall“, bestehend aus den Einzelkomponenten „nicht tödlicher Schlaganfall“ und „tödlicher Schlaganfall“ ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch für die jeweils Einzelkomponenten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

<p>Aus LLY Sicht resultiert aus den Ergebnissen sowohl für den vom IQWiG herangezogenen Endpunkt „HHF“ als auch für den im Dossier dargestellten Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache („Gesamthospitalisierungen“) jeweils ein beträchtlicher Zusatznutzen (relevante Vermeidung schwerwiegender Symptome).</p> <p>In der EMPEROR-Reduced Studie wird durch Empagliflozin für beide Hospitalisierungsendpunkte statistisch signifikant mit einer absoluten Differenz von 5,7% (Gesamthospitalisierungen) bzw. 5,1% (HHF) eine Risikoreduktion von 18% bzw. 31% erreicht und damit eine deutliche bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.</p> <p>Gemäß § 4 Absatz 13 Satz 3 Arzneimittelgesetz sind stationäre Behandlungen (Hospitalisierungen) als „schwerwiegende Nebenwirkungen“ anzusehen. Im vorliegenden Krankheitsbild der chronischen Herzinsuffizienz macht oftmals eine kritische Verschlimmerung der Symptomatik wie Dyspnoe einhergehend mit erheblichen körperlichen Einschränkungen eine Krankenhausbehandlung erforderlich. Auch das IQWiG ordnet in seiner Nutzenbewertung HHF als schwerwiegende Symptome bzw. Folgekomplikationen ein. Zudem erhöht sich mit jeder Hospitalisierung das Risiko der Patientin bzw. des Patienten, eine weitere Hospitalisierung zu erleiden oder zu versterben (Swindle et al. 2016; Arundel et al. 2016; Nichols et al. 2015). So zeigen sich in der EMPEROR-Reduced Studie für die nicht konfirmatorisch angelegten Mortalitätsendpunkte „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache“ und „Zeit bis zum kardiovaskulären Tod“ numerische Vorteile für Empagliflozin.⁴⁶</p>	<p><i>Renale Morbidität</i></p> <p>Der Endpunkt „renale Morbidität“ wurde im Rahmen eines kombinierten Endpunkts erhoben. Zudem lagen im Dossier Daten für die Einzelkomponenten „chronische Dialyse“, „Nierentransplantation“ und „anhaltende Reduktion der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)“ vor. Letztere wurde operationalisiert entweder als anhaltende eGFR-Reduktion um $\geq 40\%$ bzw. anhaltende $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (sofern eine $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Studienbeginn vorlag) oder anhaltende $eGFR < 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (sofern eine $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Studienbeginn vorlag).</p> <p>Die Einzelkomponenten „chronische Dialyse“, „Nierentransplantation“, und anhaltende $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ bzw. $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sind patientenrelevant und vom Ausmaß der Schwere her vergleichbar. Eine relative Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$ hingegen ist nicht vor vergleichbarer Schwere wie die übrigen Endpunkte. Aus diesem Grund ist eine Zusammenfassung der drei Einzelkomponenten nicht sinnvoll und kann nicht interpretiert werden.</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren wurden Daten mit einer weiteren Operationalisierung des kombinierten renalen Morbiditätsendpunkts, die wie folgt definiert wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$ - Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) mit der Operationalisierung: <ul style="list-style-type: none"> • chronische Dialyse, • Nierentransplantation, oder • Anhaltende $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
---	---

⁴⁶ Auf Grundlage einer größeren Evidenzbasis lässt sich in der präspezifizierten Meta-Analyse der Herzinsuffizienzstudien von Empagliflozin und Dapagliflozin eine statistisch signifikante Risikoreduktion der Gesamtmortalität sowie der kardiovaskulären Mortalität beobachten (Zannad et al., 2020a).

<p>S. 39/ 40 / 42</p>	<p><u>Fazit zum Zusatznutzen</u></p> <p>Da es sich bei Hospitalisierungen um schwerwiegende Ereignisse handelt, leitet sich aus den konsistenten statistisch signifikanten Vorteilen für die Hospitalisierungsendpunkte eine bisher nicht erreichte, deutliche Vermeidung schwerwiegender Symptome ab. Gemäß AM-NutzenV begründet dies einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>4.3 Verringerung schwerwiegender renaler Morbidität</p> <p>Basierend auf dem als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfassten Endpunkt „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (SOC, SUEs) wird in der IQWiG-Nutzenbewertung in der Kategorie „Nebenwirkungen“ ein geringerer Schaden für Empagliflozin abgeleitet. Gleichzeitig zieht das IQWiG den kombinierten renalen Endpunkt in der vorliegenden Operationalisierung aus der EMPEROR-Reduced Studie nicht heran und begründet dies mit Unsicherheiten hinsichtlich der Patientenrelevanz. Deshalb wird für diesen Endpunkt vom IQWiG kein Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Nach Auffassung von LLY wird durch konsistente und eindeutige patientenrelevante Vorteile über verschiedene Nierenendpunkte ein beträchtlicher Zusatznutzen in der Kategorie „renale Morbidität“ festgestellt. Dies wird in den folgenden Abschnitten begründet.</p> <p>4.3.1 Zuordnung der renalen Vorteile von Empagliflozin zur Morbidität</p> <p>Für den Endpunkt „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (SOC, SUEs) leitet das IQWiG in seiner Nutzenbewertung einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Empagliflozin ab,</p>	<p>- renaler Tod.</p> <p>Bei gut der Hälfte der Studienteilnehmer der Studie EMPEROR-Reduced betrug die eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m². Eine relative „Reduktion der eGFR um ≥ 50 %“ bei solch hohen Ausgangswerten der eGFR ist weiterhin hinsichtlich des Schweregrads nicht vergleichbar mit den anderen Einzelkomponenten wie z.B. „Nierenerkrankung im Endstadium“ oder „renalem Tod“. Eine Zusammenfassung aller drei Einzelkomponenten in einem kombinierten Endpunkt ist daher nicht sinnvoll und kann nicht interpretiert werden. Der Endpunkt wird deshalb nicht herangezogen. Darüber hinaus wurden mit den vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Daten keine Angaben zur statistischen Signifikanz, sowie keine Effektschätzer und keine Kaplan-Meier-Kurven der Einzelkomponenten vorgelegt.</p> <p>In einem kürzlich gefassten Beschluss im selben Anwendungsgebiet wurde dieser kombinierte Endpunkt in der bewerteten Studie ebenfalls untersucht. Die Ergebnisse waren aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz nicht bewertungsrelevant, so dass die entsprechende inhaltliche Auseinandersetzung nicht veröffentlicht wurde.</p> <p><i>Gesundheitszustand</i></p> <p>Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Für die Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p>
---------------------------	---	--

<p>wobei es aus Sicht des IQWiG unklar sei, ob es sich bei den beobachteten Effekten tatsächlich um Nebenwirkungen oder eher um eine Ausprägung der krankheitsbezogenen Morbidität handele.</p> <p>Die positiven renalen Effekte von Empagliflozin und anderen SGLT-2-Hemmern wurden bereits in mehreren Studien an Patientinnen und Patienten mit Typ2-Diabetes mellitus unabhängig vom Vorliegen einer einer Herzinsuffizienz bestätigt (Butler et al. 2019; Mosenzon et al. 2019; Neal et al. 2017). Auch im vorliegenden Anwendungsgebiet der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zeigen sich anhand der EMPEROR-Reduced Studienergebnisse renale Vorteile anhand nierenbezogener Wirksamkeitsendpunkte unabhängig von einer vorbestehenden chronischen Nierenerkrankung (Zannad et al. 2021). Deshalb ist aus Sicht von LLY davon auszugehen, dass die nierenbezogenen Vorteile von Empagliflozin eindeutig der Morbidität zuzuordnen sind.</p> <p>4.3.2 Patientenrelevanz des kombinierten renalen Endpunkts</p> <p>In seiner Nutzenbewertung erkennt das IQWiG den in der Studie EMPEROR-Reduced präspezifizierten kombinierten Endpunkt nicht an und begründet dies damit, dass die Reduktion der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) um $\geq 40\%$ nicht patientenrelevant und nicht von ähnlicher Schwere wie die übrigen Komponenten sei. Aufgrund der aus Sicht des IQWiG hohen eGFR-Ausgangswerte sowie dem hohen Anteil der Komponente (Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$) am Gesamtergebnis ($\geq 85\%$ der Ereignisse des kombinierten Endpunkts) sei nicht sichergestellt, dass sämtliche Ereignisse des kombinierten Endpunkts für die betroffenen Patientinnen und Patienten eine spürbare Verschlechterung ihrer Erkrankung abbildeten.</p> <p>Aus Sicht von LLY resultieren jedoch unmittelbar patientenrelevante renale Vorteile für Empagliflozin basierend auf</p>	<p><i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)</i></p> <p>Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der Fragebogen KCCQ eingesetzt.</p> <p>Der KCCQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Kardiomyopathie, der durch die betroffenen Patienten selbst ausgefüllt wird. Es werden 6 Domänen abgefragt: Körperliche Einschränkungen, Symptome (Symptommhäufigkeit und -schwere), Symptomstabilität, Soziale Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit und Lebensqualität. Zur Auswertung werden die Items der jeweiligen Domänen aufsummiert und auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte entsprechen dabei einem besseren Zustand. Für die frühe Nutzenbewertung wird der klinische Summenscore KCCQ-OSS (Overall Summary Score) herangezogen.</p> <p>Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden.</p> <p>Für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS operationalisiert als Verbesserung um $\geq 15\%$ ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen von Responderanalysen unter Verwendung des Kriteriums Verbesserung um ≥ 5 Punkte vor. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Fall berücksichtigt.</p>
--	--

den EMPEROR-Reduced Studienergebnissen zur renalen Wirksamkeit. Dies bestätigt sich durch folgende Aspekte:

Konsistenz des kombinierten renalen Endpunkts mit schwerwiegenden renalen Ereignissen

Im Hinblick auf die Ereignisraten des kombinierten renalen Endpunkts wird im Vergleich mit den Ereignisraten von *schwerwiegenden* renalen unerwünschten Ereignissen deutlich, dass die Anzahl an Ereignissen in der gleichen Größenordnung wie das schwerwiegende Ereignis „akute Nierenschädigung“ liegt (siehe Tabelle 5, kursive Schrift). Die Einordnung des kombinierten renalen Endpunkts und der Endpunktkomponente „anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$ “ als schwerwiegendes und somit patientenrelevantes renales Ereignis ist daher konsistent.

Vorteil von Empagliflozin in anerkanntem kombinierten renalen Endpunkt

In der Nutzenbewertung zu Dapagliflozin wurde der kombinierte renale Endpunkt aus der DAPA-HF Studie vom IQWiG und G-BA herangezogen und das Ergebnis im Beschluss zu Dapagliflozin dargestellt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2021a; Gemeinsamer Bundesausschuss 2021b).

Anders als im kombinierten renalen Endpunkt aus der EMPEROR-Reduced Studie liegt dem DAPA-HF Endpunkt anstatt einer anhaltenden eGFR-Reduktion um $\geq 40\%$ eine anhaltende eGFR-Reduktion um $\geq 50\%$ sowie zusätzlich die Komponente „renaler Tod“ zugrunde (Details s. Tabelle 5).

In einer präspezifizierten Metaanalyse der beiden SGLT-2-Hemmer-Studien EMPEROR-Reduced und DAPA-HF wurde u.a. der Effekt von Empagliflozin und Dapagliflozin auf den kombinierten renalen Endpunkt basierend auf der DAPA-HF Operationalisierung (s. oben) untersucht (Zannad et al. 2020). Für Empagliflozin zeigt sich hierbei ein statistisch signifikant positives Ergebnis. Dabei tragen die

Nebenwirkungen

In der Kategorie Nebenwirkungen liegen Ergebnisse für die Gesamtrate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse sowie Daten zu spezifischen unerwünschten Ereignissen vor.

Gesamtraten

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin im Vergleich zur Kontrollgruppe. Hierbei liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA Klasse vor. Für Patientinnen und Patienten der NYHA Klasse II ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Empagliflozin vor. Hingegen zeigt sich für Patientinnen und Patienten der NYHA Klassen III/IV kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Beim Endpunkt Abbruch wegen UE werden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Endpunkt-Komponenten Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) und renaler Tod mit etwa einem Drittel der Ereignisse wesentlich zum Endpunkt-Ergebnis bei.

Zusammenfassend belegen die über verschiedene renale Endpunktoptimalisierungen hinweg konsistenten statistisch signifikanten Ergebnisse der EMPEROR-Reduced Studie eindrücklich den robusten nephroprotektiven Vorteil in der Kategorie „schwerwiegende renale Morbidität“. Sowohl die Konsistenz der Wirksamkeitseindpunkte mit schwerwiegenden Ereignissen als auch die Vorteile in einer alternativen, anerkannten Endpunktdefinition bestätigen die Patientenrelevanz der Ergebnisse.

Tabelle 10: Ergebnisse für renale Endpunkte – EMPEROR-Reduced

Placebo N; n (%)	Empagliflozin N; n (%)	Behandlungseffekt HR/RR [95%-KI]; p-Wert
Morbiditätsendpunkte		
Kombinierter renaler Endpunkt (EMPEROR-Reduced Operationalisierung)		
1.867; 58 (3,1%)	1.863; 30 (1,6%)	HR ^a : 0,50 (0,32; 0,77); 0,0019
Kombinierter renaler Endpunkt (DAPA-HF Operationalisierung) ^b		
1867; 33 (1,8%) davon Patientinnen und Patienten mit eGFR-Reduktion ≥50%: 22 ESDR: 9 Renaler Tod: 2	1863; 18 (1,0%) davon Patientinnen und Patienten mit eGFR-Reduktion ≥50%: 18 ESDR: 4 Renaler Tod: 1	HR: 0,52 [0,29; 0,92]; <0.05
Anhaltende Reduktion der eGFR (CKD-EPI)_{cr} um ≥40%		
1.867; 50 (2,7%)	1.863; 27 (1,4%)	HR ^a : 0,52 [0,33; 0,83];

Spezifische UE

Harnwegsinfektion, Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Diabetische Ketoacidose

Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE Harnwegsinfektion (PT⁴⁷) und Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC⁴⁸) jeweils keine statistischen Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Diabetische Ketoacidose (PT, UE) liegen keine Daten vor, weil dieses Ereignis bei weniger als 1 % der Studienteilnehmer pro Behandlungsarm aufgetreten ist.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Leber- und Gallenerkrankungen

Für die Endpunkte Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUE) und Leber und Gallenerkrankungen (SOC, SUE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin.

Vorhofflimmern

Für den Endpunkt Vorhofflimmern (PT, SUE) ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin. Es wird jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA Klasse bei diesem Endpunkt festgestellt. Für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klasse II zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Für Patientinnen und Patienten der

⁴⁷ PT: bevorzugter Begriff

⁴⁸ SOC: Systemorganklasse

		0,0063
Zeit bis zur akuten Nierenschädigung (PT)		
1.867; 67 (3,6%)	1.863; 46 (2,5%)	HR ^a : 0,66 [0,45; 0,96]; 0,0315
Als unerwünschte Ereignisse erfasste renale Endpunkte		
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUE)		
1.863; 107 (5,7%)	1.863; 71 (3,8%)	RR ^c : 0,66 [0,49; 0,89]; 0,0057^d
Akutes Nierenversagen (narrow SMQ) (SUE)		
1.863; 95 (5,1%)	1.863; 59 (3,2%)	RR ^c : 0,62 [0,45; 0,85]; 0,0030^d
Akute Nierenschädigung (PT) (SUE)		
1.863; 55 (3,0%)	1.863; 35 (1,9%)	RR ^d : 0,64 [0,42; 0,97]; 0,0328^d
<p>a: Cox-Regression mit den Faktoren Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn</p> <p>b: Operationalisierung: Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: anhaltende eGFR-Reduktion um $\geq 50\%$ <i>oder</i> ESRD (definiert als chronische Dialyse oder Nierentransplantation oder anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) <i>oder</i> renaler Tod. Für Patientinnen und Patienten mit einer Ausgangs-eGFR von < 30 ml/min/1,73 m² (diese waren von der Studie DAPA-HF ausgeschlossen), wurde ESRD als chronische Dialyse oder Nierentransplantation oder bestätigt anhaltende eGFR < 10 ml/min/1,73 m² definiert (s. auch (Zannad et al. 2020))</p> <p>c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode</p> <p>d: Berechnet mittels χ^2-Test (Details siehe Dossier Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2.3)</p>		

NYHA-Klassen III/IV zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die frühe Nutzenbewertung vom Empagliflozin für das neue Anwendungsgebiet zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion legt der pharmazeutische Unternehmer die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Reduced vor. Es wurden Patientinnen und Patienten der NYHA-Klassen II bis IV mit einem LVEF⁴⁹-Wert $\leq 40\%$ untersucht, die zusätzlich erhöhte NT-proBNP-Werte aufweisen mussten (bis ≥ 2500 pg/ml bzw. ≥ 5000 pg/ml bei VHF⁵⁰).

Die Studienmedikation Empagliflozin, bzw. Placebo, wurde zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten verabreicht. Diese musste gemäß nationalen und internationalen Empfehlungen erfolgen. Die in der Studie durchgeführten Therapie im Vergleichsarm entspricht weitgehend einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, die als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmt wurde. Die mediane Behandlungsdauer der Studie betrug 1,2 Jahre.

Für die Kategorie Mortalität, bei den Endpunkten „Gesamtmortalität“ und „kardiovaskuläre Mortalität“, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

⁴⁹ LEVF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

⁵⁰ VHF: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern

<p>S. 8 / 31/ 40</p>	<p>CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: end stage renal disease; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N: Anzahl in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)</p> <p>Quelle: (Zannad et al. 2020; Lilly Deutschland GmbH 2021a, 2021b)</p> <p><u>Fazit zum Zusatznutzen</u></p> <p>Die oben gezeigten renalen Vorteile bedeuten eine statistisch signifikante Vermeidung schwerwiegender renaler Symptome und damit gegenüber der zVT eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens durch Empagliflozin im Sinne der AM-NutzenV. Für den Endpunkt „renale Morbidität“ liegt damit ein beträchtlicher Zusatznutzen für Empagliflozin vor.</p> <p>4.4 Spürbare Verbesserung der Lebensqualität</p> <p>Das IQWiG schließt den Endpunkt KCCQ-Overall Summary Score (OSS) in die Nutzenbewertung ein, berücksichtigt aber ausschließlich die Operationalisierung „Verbesserung“. Darüber hinaus werden nur die Analysen mit dem Responsekriterium von 15% zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Insgesamt stellt das IQWiG keinen Zusatznutzen für die Lebensqualität fest, da sich für die Verbesserung des KCCQ-OSS um mindestens 15 Punkte kein signifikanter Unterschied ergibt. Darüber hinaus weisen die KCCQ-Auswertungen aus Sicht des IQWiG ein hohes Verzerrungspotential auf.</p>	<p>In der Kategorie Morbidität wird ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ festgestellt.</p> <p>Hinsichtlich des Gesundheitszustands erhoben anhand des EQ-5D VAS zeigt sich für die Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm, der jedoch nicht mehr als geringfügig ist.</p> <p>Für die weiteren kombinierten Endpunkte der Kategorie Morbidität, Myokardinfarkt, jeweils in den Einzelkomponenten tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkt, sowie Schlaganfall, auch jeweils in den Einzelkomponenten tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfall, ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Der kombinierte Endpunkt „renale Morbidität“ kann nicht bewertet werden, da die Einzelkomponenten in ihrem Schweregrad nicht miteinander vergleichbar sind, und eine Interpretation des Endpunkts daher nicht möglich ist. Dieser Endpunkt wird vorliegend nicht herangezogen.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Daten für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS in zwei Operationalisierungen vor, die je nach Operationalisierung unterschiedliche Effekte zeigen. Für die Operationalisierung als Verbesserung um ≥ 15 % ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für die Verbesserung um ≥ 5 Punkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied für die Gesamtrate der SUE vor, die jedoch aufgrund einer Effektmodifikation durch die NYHA-Klasse nur bei Patientinnen und Patienten der NYHA Klasse II als statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm festgestellt wurde. Für Patientinnen und Patienten</p>
--------------------------	---	--

<p>LLY leitet basierend auf relevanten Endpunktoptimalisierungen sowie unter Verwendung einer etablierten minimal klinisch relevanten Differenz (MCID) einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Zudem sind die Ergebnisse robust und weisen kein erhöhtes Verzerrungspotential auf. Diese Einschätzung basiert auf den folgenden Punkten.</p> <p>4.4.1 „Stabilität“ und „Verschlechterung“ stellen relevante Operationalisierungen für KCCQ dar</p> <p>Das IQWiG zieht zur Ableitung des Zusatznutzens die Auswertung „Verbesserung des KCCQ-OSS um mindestens 15 Punkte“ heran. Wie im Dossier dargelegt, sind jedoch neben der „Verbesserung“ ebenso die Operationalisierung „Stabilität“ (keine Verschlechterung bzw. Verbesserung) sowie die im Studienbericht präspezifizierte Operationalisierung „Verschlechterung“ für die vorliegende Nutzenbewertung aus folgenden Gründen relevant:</p> <p><u>Erhalt der Lebensqualität als Therapieziel der Herzinsuffizienz</u></p> <p>Bei der chronischen Herzinsuffizienz handelt es sich um eine schwere chronisch progrediente Erkrankung, bei der sich die Lebensqualität im Krankheitsverlauf zunehmend verschlechtert (McMurray et al. 2012). Daher ist es besonders relevant für die Patientinnen und Patienten, die weitere Verschlechterung der Lebensqualität zu vermeiden bzw. hinauszuzögern. Dabei entspricht insbesondere die Operationalisierung „Stabilität“ dem Therapieziel der deutschen NVL, die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten zu erhalten (Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2021).</p> <p><u>Methodische Limitationen der Auswertung „Verbesserung“ bedingt durch den Ceiling-Effekt</u></p>	<p>der NYHA Klassen III/IV zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>Bei den spezifischen UE ergab sich beim Endpunkt „Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Leber- und Gallenerkrankungen“ für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Für den Endpunkt „Vorhofflimmern“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin; aufgrund einer Effektmodifikation zeigte sich hier nur bei Studienteilnehmern der NYHA Klasse II ein statistisch signifikanter Unterschied für Empagliflozin im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei Patienten der NYHA Klassen III/IV wurde kein statistisch signifikanter Vorteil festgestellt. Bei den übrigen Endpunkten, einschließlich „Abbruch wegen UE“, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte von Empagliflozin bei der Vermeidung von Gesamthospitalisierungen, der Verbesserung der Lebensqualität sowie bei den Vorteilen in der Kategorie Nebenwirkungen, jeweils unter Berücksichtigung, dass die Vorteile bei SUE und Vorhofflimmern nur bei Patienten der NYHA-Klasse II gezeigt wurden, wird insgesamt ein geringer Zusatznutzen für Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.</p>
---	---

	<p>Zudem ist bei der Betrachtung der „Verbesserung“ zu beachten, dass sich hierbei auch ein methodisches Problem ergibt: So werden Patientinnen und Patienten, die eine so hohe Lebensqualität zu Studienbeginn hatten, dass sie das Response-Kriterium nicht erreichen können, systematisch als Non-Responder gewertet. Dieser Effekt wirkt sich stärker aus je höher das Responsekriterium ist. Für die Auswertung zum KCCQ-OSS (Verbesserung um 15 Punkte) in der EMPEROR-Reduced Studie waren hiervon 880 Patientinnen und Patienten (25,5%) betroffen (Lilly Deutschland GmbH 2021b).</p> <p>Vor diesem Hintergrund sind die Auswertungen „Stabilität“ oder „Verschlechterung“ sowohl aus medizinischer als auch aus methodischer Sicht geeigneter, um den patientenrelevanten Nutzen in der Kategorie „Lebensqualität“ zu zeigen.</p> <p>4.4.2 Das Responsekriterium von 5 Punkten stellt für den KCCQ eine etablierte MCID im Anwendungsgebiet der Herzinsuffizienz dar</p> <p>In der Nutzenbewertung zieht das IQWiG – mit Verweis auf die aktuelle Version seiner Allgemeinen Methoden – zur Bewertung des Zusatznutzens die von LLY im Anhang 4-G dargestellten Sensitivitätsanalysen basierend auf dem Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite heran und berücksichtigt die im Hauptteil des Dossiers dargestellten Analysen zum Responsekriterium von 5 Punkten nicht zur Ableitung des Zusatznutzens für den KCCQ.</p> <p>Im Anwendungsgebiet der Herzinsuffizienz stellt eine Veränderung des KCCQ um 5 Punkte eine etablierte MCID dar, die eine für die Patientin bzw. den Patienten spürbare Veränderung der Lebensqualität bedeutet (Spertus et al. 2005).</p>	
--	--	--

So wurde das Responsekriterium von 5 Punkten auch in früheren Nutzenbewertung vom G-BA zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2016, 2021b, 2021a).

Aus diesen Gründen vertritt LLY die Auffassung, dass die im Dossier für den KCCQ dargestellten Responderanalysen zur MCID von 5 Punkten zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen sind.

4.4.3 Robuste Analyseergebnisse bei geringem Verzerrungspotenzial

Das IQWiG stuft das Verzerrungspotential (unabhängig von der Ableitung des Zusatznutzens) aufgrund des hohen Anteils ersetzter Werte bei gleichzeitiger Anwendung einer nicht präspezifizierten Ersetzungsmethodik für die Auswertungen zum KCCQ als hoch ein.

Demgegenüber sieht LLY im konkret vorliegenden Bewertungskontext aus den folgenden drei Gründen kein erhöhtes Verzerrungspotenzial für die im Dossier vorgelegten Analysen:

Objektive Rationale für die Wahl der Ersetzungsmethode LOCF

Mithilfe der last observation carried forward (LOCF)-Ersetzungsmethode werden zum Auswertungszeitpunkt fehlende Werte durch den zuletzt beobachteten Wert ersetzt.

Für das Dossier wurde die LOCF als Ersetzungsmethode gewählt, da diese in vorherigen Bewertungsverfahren bereits anerkannt wurde (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021b, 2016). Aus Konsistenzgründen wird die Ersetzungsmethode LOCF daher von LLY im vorliegenden Bewertungskontext als adäquat erachtet.

Fehlende Werte aufgrund des Studiendesigns

Aufgrund des ereignisgesteuerten Studiendesigns konnten nicht alle Patientinnen und Patienten an der Erhebung zu Woche 52

teilnehmen (s. Abbildung 1). Somit handelt es sich bei den fehlenden Werten dieser Patientinnen und Patienten um zufällig fehlende Werte („missing at random“), für die über die Behandlungsarme hinweg keine differenziellen Unterschiede zu verzeichnen sind (27,0% im Empagliflozin-Arm vs. 26,4% im Placebo-Arm). Dies zeigt sich auch in den sehr hohen und zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichenen Rücklaufquoten zu Woche 52 (93% im Empagliflozin-Arm vs. 92,9% im Placebo-Arm), die sich auf die Anzahl der Patienten beziehen, die an der Erhebung zu Woche 52 teilnehmen konnten (Lilly Deutschland GmbH 2021a). Diese Argumente sprechen gegen ein erhöhtes Verzerrungspotenzial in Bezug auf den Vergleich der beiden Therapiearme (Lilly Deutschland GmbH 2021a).

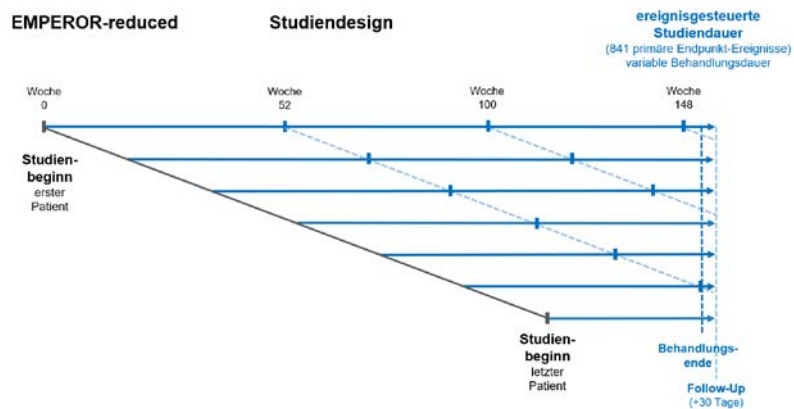


Abbildung 2: Design der EMPEROR-Reduced Studie

Adäquate Beobachtungsdauer der imputierten Werte

Bei den zu Woche 52 imputierten Werten handelt es sich zum größten Teil um Werte, die zum unmittelbar vorhergehenden Erhebungszeitpunkt an Woche 32 erhoben wurden (Lilly

Deutschland GmbH 2021b). Ein Beobachtungszeitraum von 32 Wochen steht in Einklang mit den Anforderungen an die Mindeststudiendauer von 24 Wochen, die in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Beantwortung der Fragestellung vom IQWiG als geeignet erachtet wird (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2021b). In die vorgelegten Responderanalysen gehen somit maßgeblich Werte für einen adäquaten Beobachtungszeitraum ein.

Zusammenfassend erachtet LLY die im Dossier gewählte Analyse­methode unter Anwendung der LOCF-Imputation als eine im vorliegenden Bewertungskontext geeignete Auswertung, für die kein erhöhtes Verzerrungspotential vorliegt.

Fazit zum Zusatznutzen

Aus den vorliegenden Auswertungen zum KCCQ-OSS ergeben sich für die Responderanalysen basierend auf der im Anwendungsgebiet etablierten MCID von 5 Punkten in allen relevanten Operationalisierungen (Stabilität, Verschlechterung und Verbesserung) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Empagliflozin. Diese werden gestützt von den statistisch signifikanten Ergebnissen der Sensitivitätsanalysen zum Responsekriterium von 15 Punkten (Stabilität, Verschlechterung).

Insgesamt zeigen die im Dossier dargestellten Analysen zum KCCQ-OSS somit robuste, statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Empagliflozin, die für die Patientinnen und Patienten eine spürbare Linderung der Erkrankung gegenüber der zVT bedeuten. Daraus ergibt sich gemäß AM-NutzenV ein beträchtlicher Zusatznutzen.

<p>S. 9-10, 41-42, 48</p>	<p>4.5 Relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen</p> <p>Das IQWiG leitet für die Kategorie „Nebenwirkungen“ basierend auf den statistisch signifikanten Vorteilen in der Gesamtrate der SUE sowie in den SUE „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ sowie „Leber- und Gallenerkrankungen“ einen geringeren Schaden mit nicht quantifizierbarem Ausmaß ab.</p> <p>Aus Sicht von LLY sind diese Vorteile als beträchtlich einzustufen, da sie eine Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate SUE sowie spezifische SUE nach SOC) bedeuten.</p> <p><u>Fazit zum Zusatznutzen</u></p> <p>Auch in der Dimension „Nebenwirkungen“ wird durch Empagliflozin über eine statistisch signifikante relevante Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate SUE sowie spezifische SUE nach SOC) gemäß AM-NutzenV ein beträchtlicher Zusatznutzen erreicht.</p>	
<p>S. 10/ 50</p>	<p>5 Zusatznutzen für die Gesamtpopulation</p> <p>Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung an, dass sich in der EMPEROR-Reduced Studie für die Gesamtpopulation ausschließlich</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die frühe Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Empagliflozin: „zur Behandlung von Erwachsenen mit</p>

<p>positive Effekte zeigen, wobei sich einige positive Effekte ausschließlich bei Patientinnen und Patienten der NYHA Klasse II ergäben.</p> <p>LLY beansprucht aufgrund einer nicht praktisch umsetzbaren Abgrenzung der NYHA-Klassen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021d) einen quantifizierbaren Zusatznutzen für die Gesamtpopulation.</p> <p>Die NYHA-Klassifikation ist eine international etablierte Einteilung, um die Symptomlast und körperliche Leistungsfähigkeit der Patientinnen und Patienten einzustufen. Diese kann neben der Verschlechterung der Herzinsuffizienz durch weitere Faktoren beeinflusst werden. So kann beispielsweise eine vorübergehende Erhöhung des Volumenstatus eine kurzfristige Verschlechterung der Symptomatik und entsprechend eine Einordnung in eine höhere NYHA-Klasse verursachen.</p> <p>Die Unschärfe der Klassifikation lässt sich auch am Beispiel des Hinzukommens von Vorhofflimmern als Komorbidität zur Herzinsuffizienz illustrieren. Wenn eine Patientin oder ein Patient mit einer leichten Einschränkung der linksventrikulären Funktion Vorhofflimmern bekommt, dann könnte sie oder er von der NYHA-Klasse II in die NYHA-Klasse III wechseln, ohne dass sich an dem Schweregrad der Pumpfunktion etwas geändert hat. Andererseits kann eine NYHA-III-Klasse-Patientin oder ein Patient, wenn gut behandelt, in die Klasse II übergehen.</p> <p>Zudem können auch extrakardiale Faktoren, wie pulmonale Erkrankungen, die NYHA-Klasse mitbestimmen. Dies kann am Beispiel der COPD verdeutlicht werden, bei der auch Dyspnoe Leitsymptom ist und somit die Luftnot der Herzinsuffizienz Patienten verstärkt, was mit der Eingruppierung der NYHA-Klasse interferieren kann.</p>	<p>symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion“.</p> <p>Für die hier zu betrachtende Patientenpopulation: Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome vom G-BA bestimmt.</p> <p>Vorgelegt wurde die doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Reduced. In dieser Studie wurde die Gabe von Empagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur einer Standardtherapie der Herzinsuffizienz bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV, mit reduzierter LVEF $\leq 40\%$ und erhöhten NT-proBNP-Werten untersucht (≥ 600 bis ≥ 2500 pg/ml bzw. bei VHF ≥ 1200 bis ≥ 5000 pg/ml).</p> <p>In der Kategorie Mortalität zeigten sich keine statistischen signifikanten Unterschiede bei der Vermeidung von Todesfällen.</p> <p>Statisch signifikante Vorteile für Empagliflozin gegenüber dem Kontrollarm ergaben sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt „Gesamthospitalisierung“. Bei den kardiovaskulären Morbiditätsendpunkten „Myokardinfarkt“ und „Schlaganfall“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich ein Vorteil für Empagliflozin für den klinischen Summscore KCCQ-OSS, operationalisiert als Verbesserung um ≥ 5 Punkte, der als geringfügig eingeschätzt wird. Für die Operationalisierung als Verbesserung um $\geq 15\%$ der KCCQ-OSS-Skalenweite zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p>
---	--

	<p><u>Fazit zum Zusatznutzen</u></p> <p>Die Limitation der NYHA-Klassifikation zeigt sich in der Fluktuation der Patientinnen und Patienten zwischen den Klassen und ihrer dadurch bedingten Unschärfe. Eine klare Abgrenzung insbesondere zwischen NYHA-Klasse II (Beschwerden bei alltäglicher körperlicher Belastung) und NYHA-Klasse III (Beschwerden bei geringer körperlicher Belastung) ist somit nicht ausreichend möglich. Nach Auffassung von LLY ist eine Unterscheidung des Zusatznutzens im Kontext der vorliegenden Bewertungssituation somit nicht gerechtfertigt.</p>	<p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin in der Gesamtrate der SUE, wobei aufgrund einer Effektmodifikation durch die NYHA-Klasse nur für Studienteilnehmer der NYHA Klasse II statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Empagliflozin gegenüber dem Kontrollarm festgestellt wurden. Gleiches trifft auf die Ereignisse zu „Vorhofflimmern“ zu; hierbei wurde ebenfalls eine Effektmodifikation festgestellt und es zeigte sich nur für Patienten der NYHA Klasse II ein statistisch signifikanter Vorteil bei diesem Endpunkt. Für die „Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Leber- und Gallenerkrankungen“ ergab sich für die Gesamtpopulation ein Vorteil für Empagliflozin im Vergleich zum Placeboarm.</p> <p>Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten insbesondere bezüglich der eingeschränkten Studienpopulation aufgrund der geforderten Einschlusskriterien mit erhöhten NT-proBNP-Werten auf. In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.</p>
--	---	---

Literaturverzeichnis

- 1 Anker, Stefan D.; Butler, Javed; Filippatos, Gerasimos; Ferreira, João P.; Bocchi, Edimar; Böhm, Michael et al. (2021): Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. In: *The New England journal of medicine* 385 (16), S. 1451–1461. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038.
- 2 Arundel, Cherinne; Lam, Phillip H.; Khosla, Rahul; Blackman, Marc R.; Fonarow, Gregg C.; Morgan, Charity et al. (2016): Association of 30-Day All-Cause Readmission with Long-Term Outcomes in Hospitalized Older Medicare Beneficiaries with Heart Failure. In: *The American journal of medicine* 129 (11), S. 1178–1184. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.06.018.
- 3 Lilly Deutschland GmbH (2021a): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 A. Symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Stand: 12.07.2021. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4931/2021_07_12_Modul4A_Empagliflozin.pdf, zuletzt geprüft am 03.11.2021.
- 4 Lilly Deutschland GmbH (2021b): Zusatzanalysen für die Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Empagliflozin (chronische Herzinsuffizienz) (Vorgangsnummer 2021-07-15-D-704).
- 5 Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2021): Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 3. Online verfügbar unter <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/pdf/herzinsuffizienz-3aufl-vers3.pdf>, zuletzt geprüft am 03.11.2021.
- 6 Butler, Javed; Zannad, Faiez; Fitchett, David; Zinman, Bernard; Koitka-Weber, Audrey; Eynatten, Maximilian von et al. (2019): Empagliflozin Improves Kidney Outcomes in Patients With or Without Heart Failure. In: *Circulation. Heart failure* 12 (6), e005875. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005875.
- 7 Cikes, Maja; Solomon, Scott D. (2016): Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. In: *European heart journal* 37 (21), S. 1642–1650. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv510.
- 8 European Medicines Agency (2021): Extension of indication variation assessment report. Jardiance. International non-proprietary name: empagliflozin. Procedure No. EMEA/H/C/002677/II/0055. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0055-epar-assessment-report-variation_en.pdf, zuletzt geprüft am 03.11.2021.
- 9 Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): 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 – Sacubitril/Valsartan. Vom 16. Juni 2016. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2614/2016-06-16_AM-RL-XII_Sacubitril_Valsartan_D-207_BAnz.pdf, zuletzt geprüft am 03.11.2021.
- 10 Gemeinsamer Bundesausschuss (2020): Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2016-B-044 (2020-B-125-z). Empagliflozin zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz.
- 11 Gemeinsamer Bundesausschuss (2021a): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Tafamidis (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze:

Amyloidose bei Kardiomyopathie). Vom 20. Mai 2021. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4832/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_BAnz.pdf, zuletzt geprüft am 03.11.2021.

12 Gemeinsamer Bundesausschuss (2021b): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 20. Mai 2021. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4846/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_BAnz.pdf, zuletzt geprüft am 03.11.2021.

13 Gemeinsamer Bundesausschuss (2021c): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V. hier: Wirkstoff Dapagliflozin (D-613). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 6. April 2021 von 15:18 Uhr bis 16:25 Uhr. – Stenografisches Wortprotokoll –. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-615/2021-04-06_Wortprotokoll_Dapagliflozin_D-613.pdf, zuletzt geprüft am 03.11.2021.

14 Gemeinsamer Bundesausschuss (2021d): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 20. Mai 2021. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf, zuletzt geprüft am 03.11.2021.

15 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021a): Dapagliflozin (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A20-113. Version 1.1. Stand: 16.09.2021. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4195/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dapagliflozin_D-613.pdf, zuletzt geprüft am 03.11.2021.

16 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021b): Empagliflozin (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A21-93. Version: 1.0. Stand: 13.10.2021. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4933/2021-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin_D-704.pdf, zuletzt geprüft am 03.11.2021.

17 Januzzi, James L.; Zannad, Faiez; Anker, Stefan D.; Butler, Javed; Filippatos, Gerasimos; Pocock, Stuart J. et al. (2021): Prognostic Importance of NT-proBNP and Effect of Empagliflozin in the EMPEROR-Reduced Trial. In: *Journal of the American College of Cardiology* 78 (13), S. 1321–1332. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.07.046.

18 McMurray, John J. V.; Adamopoulos, Stamatis; Anker, Stefan D.; Auricchio, Angelo; Böhm, Michael; Dickstein, Kenneth et al. (2012): ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. In: *European heart journal* 33 (14), S. 1787–1847. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs104.

19 Mosenzon, Ofri; Wiviott, Stephen D.; Cahn, Avivit; Rozenberg, Aliza; Yanuv, Ilan; Goodrich, Erica L. et al. (2019): Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE–TIMI 58 randomised trial. In: *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 7 (8), S. 606–617. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30180-9.

20 Neal, Bruce; Perkovic, Vlado; Mahaffey, Kenneth W.; Zeeuw, Dick de; Fulcher, Greg; Erondy, Ngozi et al. (2017): Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. In: *The New England journal of medicine* 377 (7), S. 644–657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.

- 21 Nichols, Gregory A.; Reynolds, Kristi; Kimes, Teresa M.; Rosales, A. Gabriela; Chan, Wing W. (2015): Comparison of Risk of Re-hospitalization, All-Cause Mortality, and Medical Care Resource Utilization in Patients With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. In: *The American journal of cardiology* 116 (7), S. 1088–1092. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.07.018.
- 22 Spertus, John; Peterson, Eric; Conard, Mark W.; Heidenreich, Paul A.; Krumholz, Harlan M.; Jones, Philip et al. (2005): Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. In: *American heart journal* 150 (4), S. 707–715. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.12.010.
- 23 Swindle, Jason P.; Chan, Wing W.; Waltman Johnson, Katherine; Becker, Laura; Blauer-Peterson, Cori; Altan, Aylin (2016): Evaluation of mortality and readmissions following hospitalization with heart failure. In: *Current medical research and opinion* 32 (10), S. 1745–1755. DOI: 10.1080/03007995.2016.1205972.
- 24 Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) (2021): Abfrage PharMaAnalyst zu Entresto. Online verfügbar unter <https://arzneimittel.wido.de/PharMaAnalyst/>, zuletzt geprüft am 03.11.2021.
- 25 Zannad, Faiez; Ferreira, João Pedro; Pocock, Stuart J.; Anker, Stefan D.; Butler, Javed; Filippatos, Gerasimos et al. (2020): SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. In: *The Lancet* 396 (10254), S. 819–829. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
- 26 Zannad, Faiez; Ferreira, João Pedro; Pocock, Stuart J.; Zeller, Cordula; Anker, Stefan D.; Butler, Javed et al. (2021): Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced. In: *Circulation* 143 (4), S. 310–321. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685.

5.6 Stellungnahme Bayer Vital GmbH

Datum	<< 18.03.2021 >>
Stellungnahme zu	<< Dapagliflozin/Forxiga® >>
Stellungnahme von	<< <i>Bayer Vital GmbH</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Die Bayer Vital GmbH (Bayer) nimmt zu der am 15. Oktober 2021 veröffentlichten Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) zu dem Wirkstoff Empagliflozin (Jardiance®) zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF), im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung.</p> <p>Bayer hat am 16. Juli 2021 die europäische Zulassung für Vericiguat erhalten, den ersten Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (soluble Guanylate Cyclase, sGC) für die Therapie der Herzinsuffizienz. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vericiguat wurde in der randomisierten, placebo-kontrollierten, multizentrischen, ereignisgesteuerten Phase III Doppelblindstudie VeriCiguaT Global Study in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (VICTORIA) für ein besonders morbides und vulnerables Patientenkollektiv mit hohem therapeutischen Bedarf bestätigt [1].</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist Bayer berechtigt, eine Stellungnahme zu dem aktuellen Verfahren einzureichen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 22f	<p>Umsetzung der Zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p><i>Anmerkung</i></p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Dossierbewertung zu folgendem Schluss: „Die Vergleichstherapie der eingeschlossenen Studie EMPEROR-Reduced ist nur mit Einschränkungen eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Maßgebliche Einschränkung in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist dabei, dass möglicherweise bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten nicht alle therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft wurden.“ und trifft daher die Bewertung, dass die Evidenzgrundlage keine Quantifizierung des Zusatznutzens für Empagliflozin zulässt.</p> <p>Diese Bewertung ist aus Sicht von Bayer nicht nachvollziehbar.</p> <p>Im Rahmen der EMPEROR-Reduced Studie konnte die Hintergrundtherapie in beiden Studienarmen gemäß den lokalen Therapiestandards und den geltenden Leitlinien patientenindividuell angepasst werden. Davon umfasst waren sowohl Neuintitiierungen von Arzneimitteln als auch die Dosisoptimierung der bestehenden Medikation. Eine patientenindividuelle Therapie der Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen war damit uneingeschränkt durch das Studiendesign ermöglicht. Trotzdem schreibt das IQWiG, dass unklar bliebe „inwieweit der pharmazeutische</p>	<p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>In der Studie sollte eine adäquate, patientenindividuelle Therapie sowohl der Herzinsuffizienz also auch weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten (insbesondere Diabetes mellitus Typ 2) gemäß nationalen und internationalen Empfehlungen gewährleistet sein. Während der Studie konnten Anpassungen in der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz vorgenommen werden. Allerdings musste die Therapie mindestens für eine Woche vor der ersten Visite sowie während der Screeningphase bis zur Randomisierung stabil sein.</p> <p>In der Studie EMPEROR-Reduced bekamen insgesamt 73 % der Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARB, ca. 96 % erhielten Betablocker und 77 % zusätzlich MRA. Hinsichtlich der durchgeführten Therapieanpassungen während der Studie wurde bei 32 % Studienteilnehmern im Interventionsarm versus 39 % im Vergleichsarm eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz neu begonnen bzw. verändert. Hierbei betraf die häufigste Anpassung die Behandlung mit Diuretika.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unternehmer (pU) eine Optimierung der Standardtherapie gewährleistet hat“.</p> <p>Im Dossier legt der pU umfangreiche Daten zur tatsächlichen Optimierung der Hintergrundtherapie im Studienverlauf vor.</p> <p>Weiter kritisiert das IQWiG den geringen Anteil an Patienten, die Sacubitril/Valsartan erhalten haben, da dies möglicherweise zeigt, dass bei vielen der eingeschlossenen „Patientinnen und Patienten nicht alle therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft wurden.“</p> <p>Darüber hinaus ist eine Verzerrung der vergleichenden Studienergebnisse durch den geringen Anteil von Patienten, die Sacubitril/Valsartan erhielten, nicht gegeben, da dies im vorliegenden Studiendesign sowohl den Interventionsarm als auch den Vergleichsarm betrifft.</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung</i></p> <p>Die EMPEROR-reduced Studie sollte uneingeschränkt in die Nutzenbewertung einbezogen werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie hinreichend umgesetzt wurde.</p>	<p>Beispielsweise bestand zu Studienbeginn bei ca. 30 % der Patientinnen und Patienten keine Therapie mit MRA. Im weiteren Studienverlauf wurde bei 7 % im Interventions- und 9 % im Vergleichsarm, jeweils eine neue Therapie mit MRA begonnen oder verändert.</p> <p>Detaillierte Informationen über die Art der durchgeführten Therapieanpassungen sowie detaillierte Angaben über die Therapien zur Behandlung der Komorbiditäten und deren Anpassungen liegen nicht vor.</p> <p>Gemäß Leitlinienempfehlungen² wird bei Patientinnen und Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern oder ARB, Betablockern und MRA Symptome zeigen, ein Wechsel auf Sacubitril/Valsartan (Angiotensinrezeptor-Neprilysin-Inhibitor, ARNI) empfohlen. Dabei ist jedoch aufgrund der derzeit bestehenden Unsicherheiten bezüglich der Schwierigkeiten in der Umstellungsphase und des Nebenwirkungsprofils bei diesen Patienten besonders auf Kontraindikationen und Unverträglichkeiten zu achten. In Bezug auf die Anwendung von Sacubitril/Valsartan wird festgestellt, dass 19 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn mit Sacubitril/Valsartan vorbehandelt waren und im Studienverlauf bei 7 % eine Anpassung bzw. ein Neubeginn</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der Therapie mit Sacubitril/Valsartan erfolgte. Es wird davon ausgegangen, dass die Eskalation mit Sacubitril/Valsartan in der Studie weitgehend der Versorgungsrealität in Deutschland entspricht.</p> <p>Insgesamt ist mit ca. 65 % von einem relativ hohen Anteil an Studienteilnehmern auszugehen, die keine Therapieanpassung während der Studie erfahren haben. Im Vergleichsarm erhielten weit weniger als die Hälfte der Studienteilnehmer im Vergleichsarm Therapieanpassungen. In Anbetracht der Tatsache, dass wegen der Einschlusskriterien vorwiegend Erwachsene mit prognostisch relevanten Faktoren für einen ungünstigen Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz untersucht wurden, und weniger als 50 % der Patientinnen und Patienten eine Therapieanpassung im Studienverlauf erfahren haben, kann nicht abschließend beurteilt werden, ob tatsächlich alle Optimierungsmöglichkeiten in der Studie ausgeschöpft wurden.</p> <p>In der Gesamtschau lässt sich nicht eindeutig beurteilen, ob im Rahmen der in der Studie durchgeführten patientenindividuellen Therapie alle Optimierungsmöglichkeiten im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern eine weitere Anpassung</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		angezeigt war, tatsächlich ausgeschöpft wurden. Trotz dieser Unsicherheiten wird von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen.
	<p>Responsekriterium für den Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)</p> <p><i>Anmerkung</i></p> <p>Die vom IQWiG in seinem Methodenpapier Version 6.0 eingeführte Schwelle und vom G-BA in seinen Bewertungen nun eingeforderte Auswertung in Höhe von 15% der Skalenbreite zur Dichotomisierung stetiger Endpunkte auf Basis von eingesetzten Erhebungsinstrumenten zu patientenberichteten Outcomes mit der Begründung angeblich ungeeigneter Validierungsstudien, deren Ergebnisse insbesondere zu minimalen klinisch relevanten Unterschieden aufgrund qualitativer Mängel nicht verwertbar seien, kann nicht per se über alle angewandte Erhebungsinstrumente Geltung erlangen, da eben besagte Mängel von Validierungsstudien nicht alle diese Studien automatisch betreffen.</p> <p>Bezogen auf den KCCQ, dem mittlerweile etabliertesten und auch in etlichen Bewertungen des G-BA (N = 17) zur Anwendung gekommenen sowie akzeptierten gesundheitsbezogenen</p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)</i></p> <p>Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der Fragebogen KCCQ eingesetzt.</p> <p>Der KCCQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Kardiomyopathie, der durch die betroffenen Patienten selbst ausgefüllt wird. Es werden 6 Domänen abgefragt: Körperliche Einschränkungen, Symptome (Symptommhäufigkeit und -schwere), Symptomstabilität, Soziale Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit und Lebensqualität. Zur Auswertung werden die Items der jeweiligen Domänen aufsummiert und auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte entsprechen dabei einem besseren Zustand. Für die frühe Nutzenbewertung</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lebensqualitätserhebungsinstrument in der Indikation Herzinsuffizienz liegen sowohl eine hochqualitative Validierungsstudie für das Instrument als solches [2] als auch eine entsprechende Validierungsstudie hinsichtlich einer Punktschwelle in Höhe von 5 Punkten für eine minimale klinisch relevante Veränderung [3] vor. In Green et al. wird die Validität (Konvergenzvalidität bezogen auf die etablierten Kriterienstandards), Reliabilität und Änderungssensitivität des KCCQ an einem ausreichend großen Patientenkollektiv gezeigt. Die Korrelationen einzelner Domänen zum SF-36 und dem 6-min Walk Test, beides auch vom IQWiG und vom G-BA akzeptierte Instrumente, ist ausreichend stark, um eine Validierung des KCCQ gegenüber diesen Instrumenten als gegeben zu erachten. Letzteres gilt auch für den KCCQ Clinical Summary Score, der den Functional Status Score sowie die KCCQ QoL und Social Limitation Scores impliziert.</p> <p>Hinsichtlich der Validierung einer minimal klinisch relevanten Veränderung in Höhe von 5 Punkten, zeigen Spertus et al. die Wertigkeit dieser Differenz in ihrer Publikation bei fast 500 Patienten auf, da hierdurch alle Änderungen von sich verbessernden oder verschlechternden Patienten im Vergleich zu stabilen Patienten in der jeweils relevanten Kategorie (gering, moderat und groß) sehr gut abgebildet werden konnten. Darüber hinaus waren diese Änderungen in beiden Richtungen (Verbesserung und Verschlechterung) symmetrisch, womit der Einsatz der 5 Punkteschwelle noch fundierter wird. Diese Änderungen gehen mit den entsprechenden Änderungen des 6-min Walk Testes, eines objektivierbaren Leistungsfähigkeitsendpunktes in der Herzinsuffizienz, der ebenfalls vom</p>	<p>wird der klinische Summenscore KCCQ-OSS (Overall Summary Score) herangezogen.</p> <p>Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden.</p> <p>Für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS operationalisiert als Verbesserung um $\geq 15\%$ ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen von Responderanalysen unter Verwendung des Kriteriums Verbesserung um ≥ 5 Punkte vor. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Fall berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>G-BA anerkannt wird, parallel einher und zwar mit sehr hohen C-Statistiken für beide Instrumente (0,90 und 0,81 große bzw. moderate Verschlechterung, 0,77 und 0,69 für kleine Verschlechterungen, 0,68 und 0,63 für kleine Verbesserung, 0,76 und 0,70 für moderate bzw. große Verbesserung), womit die Relevanzschwelle des KCCQ substantiiert wird. Der KCCQ erwies sich in der Studie als das Instrument mit der höchsten Änderungssensitivität sowohl auf Gruppenebene als auch auf individueller Patientenebene. Der studienbelegte hohe Interklassenkorrelationskoeffizient in einigen Studien von über 0,90 ermöglicht darüber hinaus eine Extrapolation der Ergebnisse auf längere Follow-Up Perioden.</p> <p>Damit stellt sich die Frage, ob eine Umsetzung der 15%-Schwelle auf der Skalenbreite für den KCCQ, was einer Verschärfung der Schwelle in beide Richtungen (Verbesserung und Verschlechterung) um das Dreifache gleichkommt, in Anbetracht der vorliegenden Validierungsstudien überhaupt sinnvoll erscheint.</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung</i></p> <p>Wir plädieren für eine fallbezogene Überprüfung der Notwendigkeit einer Umsetzung der 15%-Schwelle in Abhängigkeit von der Güte der entsprechenden Validierungsstudien sowohl für das zu beurteilende Instrument als auch für seine minimale klinische Relevanzschwelle. In die vorliegende Bewertung von Empagliflozin sollten auch die Ergebnisse zur</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verbesserung und Verschlechterung des KCCQ um ≥ 5 Punkte einbezogen werden.	

Literaturverzeichnis

1. Armstrong, P.W., et al., *Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction*. New England Journal of Medicine, 2020. **382**(20): p. 1883-1893.
2. Green, C.P., et al., *Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure*. Journal of the American College of Cardiology, 2000. **35**(5): p. 1245-1255.
3. Spertus, J., et al., *Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods*. American heart journal, 2005. **150**(4): p. 707-715.

5.7 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	5.11.2021
Stellungnahme zu	Empagliflozin (Jardiance)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Oktober 2021 eine Nutzenbewertung zu Empagliflozin (Jardiance) von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Empagliflozin im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung auf Basis der Outcome-Studie EMPEROR-Reduced einen Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie sieht das IQWiG als nur eingeschränkt umgesetzt, zieht die Studie dennoch zur Bewertung heran. Der Zusatznutzen wird dabei aufgrund der Vorteile bei Hospitalisierungen (für die Subgruppe NYHA II) sowie bei Nebenwirkungen (SUEs, Leber- und Gallenerkrankungen, Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Vorhofflimmern) abgeleitet.</p> <p>Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG während der Corona-Pandemie / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fair-ness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharma-zeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der</p>	<p>Es können keine Angaben zur allgemeinen Arbeitsweise des IQWiG gemacht werden.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.8 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufferkrankungen e.V. (DGPR)

Datum	<< 05.November.2021 >>
Stellungnahme zu	Empagliflozin Jardiance®
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufferkrankungen e.V. (DGPR)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Einleitung</p> <p>Die chronische Herzinsuffizienz ist die häufigste Diagnose stationär behandelter Patienten in Deutschland. Die Zahl der stationär aufgenommenen Patienten steigt in Deutschland ständig, was auf eine Zunahme des Alters mit einer steigenden Inzidenz und Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen, aber auch kardialen und nicht-kardialen Komorbiditäten assoziiert ist (1-3). Die chronische Herzinsuffizienz ist durch eine hohe Sterblichkeit und eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität gekennzeichnet. Daher besteht ein dringender Bedarf für neue Therapie-Prinzipien, welche die hohe Morbidität und die Sterblichkeit zusätzlich zu den zugelassenen Therapien senken.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>Die Standardmedikation der Herzinsuffizienz besteht aus Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Systems (Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmern, AT1-Antagonisten, AT1-Antagonist Valsartan mit Zusatz eines Nephilysin-Inhibitors [Sacubitril/Valsartan]). Prospektive, randomisierte Studien haben eine Abnahme der Hospitalisierung aber auch der Sterblichkeit in kontrollierten Studien gezeigt. „Sodium glucose transport inhibitors“ (SGLT2-Inhibitoren) wie Empagliflozin und Dapagliflozin sind neue Substanzen, die über eine Hemmung des Natrium-Glucose-Transporters am proximalen Tubulus der Niere die Natrium- und Glukoseausscheidung steigern. Letzterer Effekt tritt nicht nur bei Patienten mit Diabetes, sondern auch bei Personen ohne Stoffwechselerkrankungen auf. Hinweise für eine Abnahme der</p>	<p>In den Leitlinien werden sowohl ACE-Hemmer als auch Beta-Adrenozeptor-Antagonisten für Patienten mit Herzinsuffizienz aller NYHA-Klassen empfohlen. AT1-Rezeptorenblocker (ARB) werden entsprechend der Zulassung bei ACE-Hemmer Intoleranz empfohlen. Gemäß Leitlinien wird der Einsatz von Diuretika bei NYHA-Klasse II - additiv zur Standardtherapie - nur empfohlen, sofern auch Anzeichen einer Flüssigkeitsretention vorliegen. Mineralkortikoid-Rezeptorantagonist (MRA) werden bei Patienten der NYHA-Klasse II-IV, die trotz Therapie mit einem ACE-Hemmer und Beta-Adrenozeptor-Antagonisten symptomatisch bleiben sowie bei Patienten der NYHA-Klasse II nach Myokardinfarkt empfohlen. Digitalisglykoside werden</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sterblichkeit und Hospitalisierungsraten zeigte sich für Empagliflozin und Dapagliflozin in großen, randomisierten Sicherheitsstudien zu Diabetes mellitus (EMPA-REG OUTCOME; DECLARE-Studie) (4,5). In Fortführung dieser Studie, nach Beobachtung einer Abnahme von kardiovaskulären Todesfällen und Herzinsuffizienzhospitalisierungen, wurden in der DAPA-HF-Studie (6) Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz mehrheitlich der NYHA Klasse II-III auf eine Behandlung mit Dapagliflozin oder Placebo randomisiert. Die Gabe von 10 mg Dapagliflozin führte bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (EF \leq 40%) zu einer Abnahme des primären kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und notfallmäßiger Vorstellung wegen Verschlechterung einer Herzinsuffizienz (6). In einer hierarchischen statistischen Analyse zeigte sich eine Abnahme der Häufigkeit des kardiovaskulären Todes, der Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen oder Notfallvorstellungen wegen Herzinsuffizienz, der ersten und nachfolgenden Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen und aller Todesfälle. Auf dem Boden der Hypothesengenerierung in der EMPA-REG OUTCOME Studie (4) wurde die EMPEROR-Reduced Studie (7) bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus, aber einer klinisch relevanten Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) durchgeführt. Hier zeigte sich für Empagliflozin im Vergleich zu Placebo nach hierarchischer Testung eine Abnahme des ersten Auftretens einer Hospitalisierung für Herzinsuffizienz oder eines kardiovaskulären Todes von 25%, der ersten und aller nachfolgenden Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen von 30% und einer Abnahme von Nieren-Endpunkten (Dialysepflichtigkeit, Verdopplung des Kreatininwertes,</p>	<p>aufgrund des eingeschränkten Sicherheitsprofils vorwiegend in der Zweitlinie empfohlen, sofern eine Standardtherapie nicht ausreichend ansprechen sollte. Diese Wirkstoffklasse kommt daher im vorliegenden Anwendungsgebiet ebenfalls nicht regelhaft als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Gleiches trifft auf Ivabradin zu, da es nur bei Beta-Adrenozeptor-Antagonisten-Intoleranz oder nur additiv bei Patienten mit Herzfrequenz \geq 75/min empfohlen wird. Gemäß Leitlinienempfehlungen⁵¹ sollte den Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, Beta-Adrenozeptor-Antagonisten und MRA symptomatisch sind, ein Wechsel von ACE-Hemmern auf Sacubitril/Valsartan empfohlen werden. Aufgrund der derzeit bestehenden Unsicherheiten bei Sacubitril/Valsartan bezüglich der Schwierigkeiten in der Umstellungsphase und des Nebenwirkungsprofils ist jedoch bei diesen Patienten besonders auf Kontraindikationen und Unverträglichkeiten zu achten.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wird für Empagliflozin zur Behandlung von Erwachsenen mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

⁵¹ <https://www.leitlinien.de/nvl/html/nvl-chronische-herzinsuffizienz/3-auflage/kapitel-6#section-1>

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abnahme der eGFR um 40%) von 50%, wobei auch die Beschleunigung des eGFR-Abfalls über die Zeit reduziert wurde (7). Die Effekte in der EMPEROR-Reduced Studie waren nicht signifikant unterschiedlich zu der DAPA-HF Studie wie eine prädefinierte Metaanalyse dieser beiden großen Untersuchungen ergab (8). Die Behandlungseffekte waren nicht unterschiedlich bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern und zeigten jetzt in zahlreichen Sekundäranalysen für beide Substanzen in ähnlicher Weise eine Verbesserung der Lebensqualität, der klinischen Stabilität und der Unabhängigkeit der SGLT2-Effekte von der durch die Untersucher initiierten möglichst Leitlinien empfohlenen Begleittherapie.</p>	<p>Da die Gabe von Empagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie erfolgt, wird davon ausgegangen, dass die Patienten in beiden Studienarmen optimal behandelt werden: es wird eine leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung der Herzinsuffizienz und Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt. Die adäquate Behandlung der Grunderkrankung sollte dabei im Dossier anhand der Patientencharakteristika (beispielsweise HbA1c-Wert, Ödeme, Herzrhythmusstörungen, etc.) nachvollziehbar dokumentiert werden. Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel sind zu beachten; Abweichungen sind gesondert zu begründen.</p> <p>Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse des Patienten soll in beiden Studienarmen erfolgen. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapieinitiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome sowie bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen.</p>
<p>2. Stand des Wissens</p> <p>Empagliflozin ist bei erwachsenen Patienten/Patientinnen zur Behandlung einer symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zugelassen.</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Empagliflozin (Jardiance) gemäß Fachinformation</p> <p>Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3. Dossier und Bewertung von Empagliflozin bei symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion</p> <p>(Seite 22 und 33 des IQWiG Berichtes)</p> <p>3.1 Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Empagliflozin gehört zu einer Substanzklasse, die neu und zusätzlich zur bestehenden Standardtherapie in die Therapie der Herzinsuffizienz eingeführt wurde. Die Vergleichstherapie wäre, mit Einschränkungen (s.u.), somit die Standardtherapie plus Placebo.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Empagliflozin:</p> <p>Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome</p>
	<p>Die leitliniengetreue Begleittherapie wurde mit einer Therapieintensität von ACE-Inhibitoren/ARB von 68,9-70,5%, Betablockern 94,7%, ARNI 18,3-20,7% und Mineralocortikoid-Antagonisten 70,1-72,6% wesentlich intensiver durchgeführt als in der klinischen Behandlungsrealität in Deutschland (9).</p> <p>Insbesondere die Behandlungsintensität mit der neuen, Prognoseverbessernden Substanzklasse Sacubitril/Valsartan, obwohl dies</p>	<p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>In der Studie sollte eine adäquate, patientenindividuelle Therapie sowohl der Herzinsuffizienz also auch weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten (insbesondere Diabetes mellitus Typ 2) gemäß nationalen und internationalen Empfehlungen gewährleistet sein. Während der Studie konnten Anpassungen in der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz vorgenommen</p>

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erst kurz vor Studienbeginn in die Praxis eingeführt wurde, war besonders hoch. Sacubitril/Valsartan wurde bereits bei 18,3-20,7% der Patienten bei Beginn der Studie verabreicht, die Behandlungszahlen stiegen in beiden Behandlungsarmen der Studie an und waren somit im Studienzeitraum deutlich höher als in der Behandlungsrealität in Deutschland (10). Die Behandlungsintensität mit Sacubitril/Valsartan war außerdem höher als in der DAPA-HF-Studie, was dem späteren Studienbeginn geschuldet war. Die Behandlungseffekte von Empagliflozin waren zwischen denen mit Sacubitril/Valsartan behandelten Patienten und den Patienten ohne Sacubitril/Valsartan für den primären Endpunkt und den Herzinsuffizienz-Hospitalisierung-/Notfallvorstellungs-Endpunkten sowie allen, sich wiederholenden Hospitalisierungen (wegen Herzinsuffizienz) und dem kardiovaskulären Tod nicht verschieden. Das gilt auch für die Abnahme der eGFR über die Zeit (11). Insofern ist nicht zu erwarten, dass, wenn die Studie später durchgeführt worden wäre, was vielleicht zu einer größeren Penetration der Herzinsuffizienz-Population mit Sacubitril/Valsartan geführt hätte, andere Ergebnisse erzielt worden wären.</p> <p>Darüber hinaus ist in der Gesamtheit aller in EMPEROR-Reduced randomisierten Patienten die Behandlungsintensität für Sacubitril/Valsartan deutlich unterschätzt, da der Einsatz von Sacubitril/Valsartan in Europa und den USA mit 24,5% und 32,3%</p>	<p>werden. Allerdings musste die Therapie mindestens für eine Woche vor der ersten Visite sowie während der Screeningphase bis zur Randomisierung stabil sein.</p> <p>In der Studie EMPEROR-Reduced bekamen insgesamt 73 % der Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARB, ca. 96 % erhielten Betablocker und 77 % zusätzlich MRA. Hinsichtlich der durchgeführten Therapieanpassungen während der Studie wurde bei 32 % Studienteilnehmern im Interventionsarm versus 39 % im Vergleichsarm eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz neu begonnen bzw. verändert. Hierbei betraf die häufigste Anpassung die Behandlung mit Diuretika. Beispielsweise bestand zu Studienbeginn bei ca. 30 % der Patientinnen und Patienten keine Therapie mit MRA. Im weiteren Studienverlauf wurde bei 7 % im Interventions- und 9 % im Vergleichsarm, jeweils eine neue Therapie mit MRA begonnen oder verändert.</p> <p>Detaillierte Informationen über die Art der durchgeführten Therapieanpassungen sowie detaillierte Angaben über die Therapien zur Behandlung der Komorbiditäten und deren Anpassungen liegen nicht vor.</p> <p>Gemäß Leitlinienempfehlungen² wird bei Patientinnen und Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern oder ARB, Betablockern und MRA Symptome zeigen, ein Wechsel auf</p>

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Nordamerika) wesentlich höher lag als in den anderen rekrutierenden Ländern, was zu einer prozentual niedrigeren Zahl von Sacubitril/Valsartan behandelten Patienten in der Gesamtpopulation führte. Eine Interaktion des Behandlungseffektes zwischen Regionen gab es nicht. Somit sind die Behandlungsintensitäten in der Studie vergleichbar mit den deutschen Behandlungsintensitäten im Jahr 2019 (10), so dass die Vorgaben der nationalen Versorgungsleitlinie einer intensiven Sacubitril/Valsartan-Therapie erfüllt sind (12). Die Behandlungsintensitäten liegen allesamt höher als der Dosierungsdurchschnitt in europäischen Ländern (13). Bei der Prüfung einer Substanz aus einer neuen Substanzklasse ist es nicht korrekt, die leitliniengetreue Begleittherapie, die wesentlich intensiver als in der klinischen Realität in Deutschland durchgeführt wurde und entsprechend der Randomisierung balanciert in beiden Behandlungsarmen verabreicht wurde, als „Vergleichstherapie“ zu bezeichnen. Die in Studien angewendeten Herzinsuffizienz-Therapien (nicht nur in DAPA-HF, sondern in allen Studien der chronischen Herzinsuffizienz) sind nicht nur was die Verwendung der Substanzen aber auch die Dosierung betrifft, nie „maximal“. Das ist den unterschiedlichen Patientenprofilen mit einer eingeschränkten Verträglichkeit, Toleranz und relativen Kontraindikationen geschuldet, wobei hier eine unterschiedliche eingeschränkte Nierenfunktion, unterschiedliche Blutdruckwerte zu</p>	<p>Sacubitril/Valsartan (Angiotensinrezeptor-Nepriylisin-Inhibitor, ARNI) empfohlen. Dabei ist jedoch aufgrund der derzeit bestehenden Unsicherheiten bezüglich der Schwierigkeiten in der Umstellungsphase und des Nebenwirkungsprofils bei diesen Patienten besonders auf Kontraindikationen und Unverträglichkeiten zu achten. In Bezug auf die Anwendung von Sacubitril/Valsartan wird festgestellt, dass 19 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn mit Sacubitril/Valsartan vorbehandelt waren und im Studienverlauf bei 7 % eine Anpassung bzw. ein Neubeginn der Therapie mit Sacubitril/Valsartan erfolgte. Es wird davon ausgegangen, dass die Eskalation mit Sacubitril/Valsartan in der Studie weitgehend der Versorgungsrealität in Deutschland entspricht.</p> <p>Insgesamt ist mit ca. 65 % von einem relativ hohen Anteil an Studienteilnehmern auszugehen, die keine Therapieanpassung während der Studie erfahren haben. Im Vergleichsarm erhielten weit weniger als die Hälfte der Studienteilnehmer im Vergleichsarm Therapieanpassungen. In Anbetracht der Tatsache, dass wegen der Einschlusskriterien vorwiegend Erwachsene mit prognostisch relevanten Faktoren für einen ungünstigen Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz untersucht wurden, und weniger als 50 % der Patientinnen und Patienten eine Therapieanpassung im Studienverlauf erfahren haben, kann nicht abschließend beurteilt</p>

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapiebeginn und andere patientenbezogene Heterogenitäten zu berücksichtigen sind.	werden, ob tatsächlich alle Optimierungsmöglichkeiten in der Studie ausgeschöpft wurden. In der Gesamtschau lässt sich nicht eindeutig beurteilen, ob im Rahmen der in der Studie durchgeführten patientenindividuellen Therapie alle Optimierungsmöglichkeiten im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern eine weitere Anpassung angezeigt war, tatsächlich ausgeschöpft wurden. Trotz dieser Unsicherheiten wird von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen.
	<p>3.2 Studien</p> <p>EMPEROR-Reduced randomisierte Patienten mit eingeschränkter Ejektionsfraktion ($\leq 40\%$) bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz. Mehrheitlich vertreten waren Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II (75.0-75.1%). Insofern sind die Ergebnisse robust, insbesondere für Patienten mit der NYHA-Klasse II. Das Vorliegen einer systolischen Herzinsuffizienz wurde durch die mittlere Ejektionsfraktion (Empagliflozin 27,7 \pm 6,0%; Placebo 27,2 \pm 6,1%) und erhöhten NT-proBNP-Werten belegt. Diese Patientenpopulation ist vergleichbar mit der letzten</p>	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin legt der pharmazeutische Unternehmer die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Reduced vor, in der Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 40\%$ untersucht wurden. Für eine Aufnahme in die Studie mussten die Teilnehmer außerdem erhöhte NT-proBNP ⁵² -Werte bei der ersten Visite aufweisen, die gemäß Einschlusskriterien wie folgt definiert wurden:

⁵² NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>großen publizierten Studie zu Sacubitril/Valsartan (PARADIGM-HF, 14), aber auch zu den in der Praxis behandelten Patienten in Europa (ESC Longterm-Register, 15). Der Nutzen der Substanz war unabhängig von der Gabe und insbesondere Dosierung von Begleitmedikationen und wird durch die Gesamtheit der Evidenz gestützt, da auch bei Patienten mit Diabetes in der Subgruppe derer mit anamnestisch angegebener Herzinsuffizienz ein Vorteil zu beobachten war (EMPA-REG OUTCOME, 4).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - NT-proBNP \geq 2500 pg/ml (\geq 5000 pg/ml bei VHF⁵³), wenn LVEF 36 % \leq bis \leq 40 % - NT-proBNP \geq 1000 pg/ml (\geq 2000 pg/ml bei VHF), wenn LVEF 31 % \leq bis \leq 35 %: - NT-proBNP \geq 600 pg/ml (\geq 1200 pg/ml bei VHF), wenn LVEF \leq 30 %, oder wenn LVEF \leq 40 % und eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 12 Monate dokumentiert wurde. <p>Die verabreichte medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz bestand aus Kombinationen der Wirkstoffklassen ACE-Hemmer, ARB⁵⁴, Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, orale Diuretika, MRA⁵⁵, Sacubitril/Valsartan sowie Ivabradin, und sollte den nationalen und internationalen Empfehlungen entsprechen. Bei Bedarf sollte auch die Versorgung mit Defibrillatoren (ICD⁵⁶) und kardialen Resynchronisationstherapien (CRT) sichergestellt sein.</p> <p>Insgesamt wurden 3730 Studienteilnehmer eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme Empagliflozin versus Placebo randomisiert. Es wurden patientenrelevante Endpunkte in</p>

⁵³ VHF: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern

⁵⁴ ARB: AT1-Rezeptorblocker

⁵⁵ Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist

⁵⁶ ICD: implantierbarer Kardioverter / Defibrillator)

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfasst. Die Studie wurde ereignisgesteuert durchgeführt, dabei betrug die mediane Behandlungsdauer 1,2 Jahre.
	<p>3.3 Endpunkte</p> <p style="text-align: center;">3.3.1 Mortalität</p> <p>Es zeigte sich ein nominaler Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zur Gesamtsterblichkeit und zu kardiovaskulärem Tod zum Vorteil von Empagliflozin in Gegenwart einer optimalen Standardtherapie. Beachtenswert ist hier, dass diese Endpunktbetrachtung die eingeschränkte statistische Power nicht interpretierbar ist. Das Einschlusskriterium für die Patienten war ein erhöhter NT-proBNP Wert, der noch einmal in den Gruppen mit unterschiedlicher Ejektionsfraktion gestaffelt war. Dies resultierte in einer etwa um 4% niedrigen Ejektionsfraktion und um etwa 515 pg/ml höheren NT-proBNP Werten im Vergleich zur DAPA-HF-Studie. Dafür präferiert dieser Patienteneinschluss Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen, die in der Analysephase „time to first event“ sichtbar wird. Dementsprechend ist EMPEROR-Reduced sensitiver in der Abnahme für Hospitalisierungen gewesen</p>	<p>Es wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfasst. Die Studie wurde ereignisgesteuert durchgeführt, dabei betrug die mediane Behandlungsdauer 1,2 Jahre.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p><i>Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Tod</i></p> <p>Weder für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ noch für den Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>als DAPA-HF. Es ist aber noch einmal darauf hinzuweisen, dass die Behandlungseffekte bezüglich der kardiovaskulären und der Gesamtsterblichkeit in der prädefinierten Metaanalyse der EMPEROR-Reduced und DAPA-HF Studien nicht signifikant unterschiedlich war (8). Zur Unterstützung dieser Befunde ist relevant, dass die Abnahme der eGFR-Slope bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz (eGFR <60%) im Vergleich zu Patienten ohne Niereninsuffizienz ähnlich war (16). Dieser Effekt fand sich auch bei Patienten mit einem niedrigen Blutdruck und war grundsätzlich unabhängig vom Ausgangsblutdruck (17). Dieser Endpunkt ist Patienten-relevant, da er die Gabe über die Zeit von lebensverlängernden Medikamenten einschränkt, wenn die eGFR unter einen kritischen Wert sinkt. Die Relevanz der eGFR-Daten wird gestützt durch die Abnahme der renalen klinischen Endpunkte in EMPEROR-Reduced.</p>	
	<p>3.3.2 Morbidität Ein Zusatznutzen zur Hospitalisierungsreduktion aufgrund einer Herzinsuffizienz wurde gezeigt.</p>	<p><u>Morbidität</u> <i>Gesamthospitalisierung</i> Beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ zeigt sich in der Studie EMPEROR-Reduced ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm.</p>

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3.3.3 Renale Morbidität</p> <p>Der kombinierte Endpunkt (Abnahme der eGFR um 40%, Erreichung einer terminalen Niereninsuffizienz und renaler Tod) zeigte einen statistischen Unterschied für Empagliflozin gegenüber Placebo. Der aktuelle und sensitivere Parameter eines Nierenfunktionsverlaufes ist die Abnahme der glomerulären Filtrationsrate über die Zeit („GFR slope“). Hier fand sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Empagliflozin zu Placebo ($p < 0,001$).</p>	<p><i>Renale Morbidität</i></p> <p>Der Endpunkt „renale Morbidität“ wurde im Rahmen eines kombinierten Endpunkts erhoben. Zudem lagen im Dossier Daten für die Einzelkomponenten „chronische Dialyse“, „Nierentransplantation“ und „anhaltende Reduktion der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)“ vor. Letztere wurde operationalisiert entweder als anhaltende eGFR-Reduktion um $\geq 40\%$ bzw. anhaltende $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (sofern eine $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Studienbeginn vorlag) oder anhaltende $eGFR < 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (sofern eine $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Studienbeginn vorlag).</p> <p>Die Einzelkomponenten „chronische Dialyse“, „Nierentransplantation“, und anhaltende $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ bzw. $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sind patientenrelevant und vom Ausmaß der Schwere her vergleichbar. Eine relative Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$ hingegen ist nicht vor</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vergleichbarer Schwere wie die übrigen Endpunkte. Aus diesem Grund ist eine Zusammenfassung der drei Einzelkomponenten nicht sinnvoll und kann nicht interpretiert werden.</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren wurden Daten mit einer weiteren Operationalisierung des kombinierten renalen Morbiditätsendpunkts, die wie folgt definiert wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$ - Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) mit der Operationalisierung: <ul style="list-style-type: none"> • chronische Dialyse, • Nierentransplantation, oder • Anhaltende eGFR $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ - renaler Tod. <p>Bei gut der Hälfte der Studienteilnehmer der Studie EMPEROR-Reduced betrug die eGFR $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Eine relative „Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$“ bei solch hohen Ausgangswerten der eGFR ist weiterhin hinsichtlich des Schweregrads nicht vergleichbar mit den anderen Einzelkomponenten wie z.B. „Nierenerkrankung im Endstadium“ oder „renalem Tod“. Eine Zusammenfassung aller drei Einzelkomponenten in einem kombinierten Endpunkt ist daher nicht sinnvoll und kann nicht interpretiert werden. Der Endpunkt wird deshalb nicht herangezogen. Darüber hinaus wurden mit den vom</p>

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Daten keine Angaben zur statistischen Signifikanz, sowie keine Effektschätzer und keine Kaplan-Meier-Kurven der Einzelkomponenten vorgelegt.</p> <p>In einem kürzlich gefassten Beschluss im selben Anwendungsgebiet wurde dieser kombinierte Endpunkt in der bewerteten Studie ebenfalls untersucht. Die Ergebnisse waren aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz nicht bewertungsrelevant, so dass die entsprechende inhaltliche Auseinandersetzung nicht veröffentlicht wurde.</p>
	<p>3.3.4 Gesundheitszustand, Lebensqualität</p> <p>Das validierte Standardinstrument zur Erfassung der Lebensqualität ist der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Der primär definierte Endpunkt zu Lebensqualität war der KCCQ bei Monat 3 und 12. Es zeigte sich eine signifikante KCCQ-Verbesserung über alle Bereiche der Ausgangs-Lebensqualität vor Therapiebeginn (18). Die klinische Relevanz dieses Patienten-bezogenen Endpunktes wird durch die Verbesserung der NYHA Klasse in der Mehrzahl der Patienten, der geringeren Notwendigkeit von Kreislaufstützenden, in der Intensivmedizin Verwendung findenden Substanzen und in der Verminderung der notwendig werdenden Diuretika-Erhöhung weiterhin sichtbar und gestützt (19).</p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)</i></p> <p>Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der Fragebogen KCCQ eingesetzt.</p> <p>Der KCCQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Kardiomyopathie, der durch die betroffenen Patienten selbst ausgefüllt wird. Es werden 6 Domänen abgefragt: Körperliche Einschränkungen, Symptome (Symptommhäufigkeit und -schwere), Symptomstabilität, Soziale Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit und Lebensqualität. Zur Auswertung werden die Items der</p>

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>jeweiligen Domänen aufsummiert und auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte entsprechen dabei einem besseren Zustand. Für die frühe Nutzenbewertung wird der klinische Summenscore KCCQ-OSS (Overall Summary Score) herangezogen.</p> <p>Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden.</p> <p>Für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS operationalisiert als Verbesserung um $\geq 15\%$ ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen von Responderanalysen unter Verwendung des Kriteriums Verbesserung um ≥ 5 Punkte vor. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Fall berücksichtigt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3.3.5 Unerwünschte Nebenwirkungen</p> <p>Insgesamt war das Nebenwirkungsprofil gering. Es zeigte sich bei Patienten mit und ohne Diabetes und Herzinsuffizienz keine wesentliche Häufung von Harnwegsinfekten, aber auch nicht von genitalen Infekten, wie im Bericht dargestellt. Eine weitere Partikularisierung in Schweregradgruppen unterläge dem reinen Zufallsprinzip durch zu kleine Gruppengrößen.</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen liegen Ergebnisse für die Gesamtrate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse sowie Daten zu spezifischen unerwünschten Ereignissen vor.</p> <p><i>Gesamtraten</i></p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i></p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin im Vergleich zur Kontrollgruppe. Hierbei liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA Klasse vor. Für Patientinnen und Patienten der NYHA Klasse II ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Empagliflozin vor. Hingegen zeigt sich für Patientinnen und Patienten der NYHA Klassen III/IV kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)</i></p>

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Beim Endpunkt Abbruch wegen UE werden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p><i>Harnwegsinfektion, Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Diabetische Ketoacidose</i></p> <p>Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE Harnwegsinfektion (PT⁵⁷) und Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC⁵⁸) jeweils keine statistischen Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Diabetische Ketoacidose (PT, UE) liegen keine Daten vor, weil dieses Ereignis bei weniger als 1 % der Studienteilnehmer pro Behandlungsarm aufgetreten ist.</p> <p><i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Leber- und Gallenerkrankungen</i></p> <p>Für die Endpunkte Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUE) und Leber und Gallenerkrankungen (SOC, SUE) zeigt sich</p>

⁵⁷ PT: bevorzugter Begriff

⁵⁸ SOC: Systemorganklasse

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin.</p> <p><i>Vorhofflimmern</i></p> <p>Für den Endpunkt Vorhofflimmern (PT, SUE) ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin. Es wird jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA Klasse bei diesem Endpunkt festgestellt. Für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klasse II zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klassen III/IV zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>
	<p>3.4 Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland</p> <p>Die Studie hat eine große Zahl von Patienten in Deutschland eingeschlossen. Die Begleittherapien und Versorgung der Patienten in Deutschland entspricht dem in Deutschland üblichen Vorgehen und ist nicht unterschiedlich zur Gesamtpopulation, da sich alle Regionen auf die Anwendung einer europäischen Leitlinie verständigt haben.</p>	<p>Bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen. Allerdings bestehend teilweise Unsicherheiten, inwiefern alle Optimierungsmöglichkeiten in der Studie ausgeschöpft wurden, sofern eine Therapieanpassung angezeigt war.</p> <p>Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten insbesondere bezüglich der eingeschränkten Studienpopulation aufgrund der geforderten</p>

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Einschlusskriterien mit erhöhten NT-proBNP-Werten auf. In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.
	<p>3.5 Bericht des IQWiG</p> <p>Ein Zusatznutzen wird grundsätzlich anerkannt.</p>	
	<p>3.6 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Ein beträchtlicher Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zu Leitlinien empfohlenen Standardtherapien wird von uns eindeutig gesehen.</p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte von Empagliflozin bei der Vermeidung von Gesamthospitalisierungen, der Verbesserung der Lebensqualität sowie bei den Vorteilen in der Kategorie Nebenwirkungen, jeweils unter Berücksichtigung, dass die Vorteile bei SUE und Vorhofflimmern nur bei Patienten der NYHA-Klasse II gezeigt wurden, wird insgesamt ein geringer Zusatznutzen für Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.</p>

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3.6.1 Hospitalisierungen</p> <p>Die erste Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz als auch alle nachfolgenden Hospitalisierungen wurden hochsignifikant reduziert. Desgleichen zeigt sich in den sekundären Endpunkten eine signifikante Reduzierung der Gesamthospitalisierung. Dies ist der relevanteste patientenbezogene Endpunkt, aus dem sich ein beträchtlicher Zusatznutzen ableitet.</p>	<p><i>Gesamthospitalisierung</i></p> <p>Beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ zeigt sich in der Studie EMPEROR-Reduced ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm.</p>
	<p>3.6.2 Verbesserung des klinischen Schweregrades</p> <p>Über einen Gesamtzeitraum von 4, 12, 32 und 52 Wochen verbesserten sich 22 bis 40% der Patienten mit der NYHA Klasse, wohingegen es zu einer 30%-igen Abnahme der Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung kam. Dieser klinische Endpunkt war bei jedem der gemessenen Zeitpunkte signifikant und bietet somit klinisch einen eindeutigen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (19). Ähnliche Befunde zeigen sich in der Responderanalyse der Lebensqualität (18). Eine Verbesserung des Clinical Summary Scores (CSS) als relevanter Bestandteil des KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) reduzierte sich signifikant um 5 Punkte bei 3, 8 und 12 Monaten. 5 Punkte ist die</p>	<p>Für die Kategorie Mortalität, bei den Endpunkten „Gesamtmortalität“ und „kardiovaskuläre Mortalität“, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Kategorie Morbidität wird ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ festgestellt.</p> <p>Hinsichtlich des Gesundheitszustands erhoben anhand des EQ-5D VAS zeigt sich für die Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm, der jedoch nicht mehr als geringfügig ist.</p>

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>allgemeine akzeptierte Grenze für eine durch den Patienten klinisch bemerkbare Verbesserung der Symptomatik. Interessanterweise gab es ähnliche Ergebnisse bei der Verbesserung von ≥ 10 Punkten und ≥ 15 Punkten. Auch hier zeigt sich ein deutlich patientenbezogener Vorteil durch die Therapie von Empagliflozin gegenüber Placebo. Rückversichernd ist eine 15-25%-ige Abnahme der Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung um mehr als 5 Punkte (18). Diese patientenbezogenen Endpunkte als primäres Therapieziel einer Herzinsuffizienz-Therapie zeigen ebenfalls einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Für die weiteren kombinierten Endpunkte der Kategorie Morbidität, Myokardinfarkt, jeweils in den Einzelkomponenten tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkt, sowie Schlaganfall, auch jeweils in den Einzelkomponenten tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfall, ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Der kombinierte Endpunkt „renale Morbidität“ kann nicht bewertet werden, da die Einzelkomponenten in ihrem Schweregrad nicht miteinander vergleichbar sind, und eine Interpretation des Endpunkts daher nicht möglich ist. Dieser Endpunkt wird vorliegend nicht herangezogen.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Daten für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS in zwei Operationalisierungen vor, die je nach Operationalisierung unterschiedliche Effekte zeigen. Für die Operationalisierung als Verbesserung um ≥ 15 % ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für die Verbesserung um ≥ 5 Punkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied für die Gesamtrate der SUE vor, die jedoch aufgrund einer Effektmodifikation durch die NYHA-Klasse nur bei Patientinnen und Patienten der NYHA Klasse II als statistisch</p>

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>signifikanter Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm festgestellt wurde. Für Patientinnen und Patienten der NYHA Klassen III/IV zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>Bei den spezifischen UE ergab sich beim Endpunkt „Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Leber- und Gallenerkrankungen“ für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Für den Endpunkt „Vorhofflimmern“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin; aufgrund einer Effektmodifikation zeigte sich hier nur bei Studienteilnehmern der NYHA Klasse II ein statistisch signifikanter Unterschied für Empagliflozin im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei Patienten der NYHA Klassen III/IV wurde kein statistisch signifikanter Vorteil festgestellt. Bei den übrigen Endpunkten, einschließlich „Abbruch wegen UE“, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p>
	<p>4. Zusammenfassung</p> <p>Es besteht ein dringender Bedarf für neue Herzinsuffizienz-Therapien, welche die hohe Morbidität und die schwere Einschränkung der Lebensqualität der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu den zugelassenen Therapien senken.</p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte von Empagliflozin bei der Vermeidung von Gesamthospitalisierungen, der Verbesserung der Lebensqualität sowie bei den Vorteilen in der Kategorie Nebenwirkungen, jeweils unter Berücksichtigung, dass die Vorteile bei SUE und Vorhofflimmern nur bei Patienten der NYHA-Klasse II gezeigt</p>

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Daten der qualitativ hochwertigen EMPEROR-Reduced-Studie liefern den Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zur Leitlinien-empfohlenen Standardtherapie für Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion.	wurden, wird insgesamt ein geringer Zusatznutzen für Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet. Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

Literaturverzeichnis

1. Deutscher Herzbericht 2019; Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. URL: <https://www.herzstiftung.de/service-und-aktuelles/publikationen-und-medien/herzbericht>.
2. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. Card Fail Rev 2017;3:7-11. PMID: 28785469 PMCID: PMC5494150 DOI: 10.15420/cfr.2016:25:2
3. Störk S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, Hupfer S, Klebs S. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. Clin Res Cardiol 2017;106:913-922. PMID: 28748265 PMCID: PMC5655572 DOI: 10.1007/s00392-017-1137-7
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. PMID: 26378978 DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
5. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019;380:347-357. PMID: 30415602 DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
6. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019;381:1995-2008. PMID: 31535829 DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
7. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med 2020;383:1413-1424. PMID: 32865377 DOI: 10.1056/NEJMoa2022190
8. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W, Packer M. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet 2020;396:819-829. PMID: 32877652 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9
9. Störk S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, Hupfer S, Klebs S. Treatment of chronic heart failure in Germany: a retrospective database study. Clin Res Cardiol 2017;106:923-932. PMID: 28748266 PMCID: PMC5655600 DOI: 10.1007/s00392-017-1138-6
10. Wachter R, Fonseca AF, Balas B, Kap E, Engelhard J, Schlienger R, Klebs S, Wirta SB, Kostev K. Real-world treatment patterns of sacubitril/valsartan: a longitudinal cohort study in Germany. Eur J Heart Fail 2019;21:588-597. PMID: 30972918 PMCID: PMC6607491 DOI: 10.1002/ehf.1465
11. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Rocca HB, Janssens S, Tsutsui H, Zhang J, Brueckmann M, Jamal W, Cotton D, Iwata T, Schnee J, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. Eur Heart J.2021;42:671-680. PMID: 33459776 PMCID: PMC7878011 DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa968
12. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. 2019. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/archiv/pdf/herzinsuffizienz-3aufl-vers1-lang.pdf>
13. Cowie MR, Schöpe J, Wagenpfeil S, Tavazzi L, Böhm M, Ponikowski P, Anker SD, Filippatos GS, Komajda M; QUALIFY Investigators. Patient factors associated with titration of medical therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY international registry. ESC Heart Fail 2021. doi: 10.1002/ehf2.13237. PMID: 33569926 PMCID: PMC8006614 DOI: 10.1002/ehf2.13237

14. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004. **PMID: 25176015 DOI: 10.1056/NEJMoa1409077**
15. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1574-1585. **PMID: 28386917 DOI: 10.1002/ehf.813**
16. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Zeller C, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Hauske SJ, Brueckmann M, Pfarr E, Schnee J, Wanner C, Packer M. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: Insights from EMPEROR-Reduced. *Circulation* 2021;143:310-321. **PMID: 33095032 PMCID: PMC7834910 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685**
17. Böhm M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Mahfoud F, Brueckmann M, Jamal W, Ofstad AP, Schüler E, Ponikowski P, Wanner C, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin improves cardiovascular and renal outcomes in heart failure irrespective of systolic blood pressure. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1337-1348. **PMID: 34556320 DOI: 10.1016/j.jacc.2021.07.049**
18. Butler J, Anker SD, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Pocock SJ, Giannetti N, Januzzi JL, Piña IL, Lam CSP, Ponikowski P, Sattar N, Verma S, Brueckmann M, Jamal W, Vedin O, Peil B, Zeller C, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021;42:1203-1212. **PMID: 33420498 PMCID: PMC8014525 DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1007**
19. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Carson P, Anand I, Doehner W, Haass M, Komajda M, Miller A, Pehrson S, Teerlink JR, Brueckmann M, Jamal W, Zeller C, Schnaidt S, Zannad F. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021;143:326-336. **PMID: 33081531 PMCID: PMC7834905 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783**

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Empagliflozin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 22. November 2021

von 12.03 Uhr bis 13:08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Henschel

Frau Schepers

Herr Dr. Raming

Frau Urbisch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Arnold

Herr Schulze

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Frau Dr. Knerr-Rupp

Herr Schwedler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Prof. Dr. Brückmann

Frau Zeller

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Frau Dr. Stäbler

Frau Dr. von der Osten

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Herr Dr. Wille

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK):**

Herr Prof. Dr. Böhm

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG):**

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Herr Prof. Dr. Ballwitz

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Ertel

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e. V. (DGPR):**

Herr PD Dr. Bestehorn

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 12:03 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Schönen guten Tag, meine Damen und Herren, zu unserer heutigen dritten Anhörung nach § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V, jetzt zum Wirkstoff Empagliflozin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Mein Name ist Christian Zahn, ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender des Arzneimittelausschusses. Ich vertrete heute Herrn Professor Hecken, der normalerweise diese Sitzungen leitet, aber heute einen anderen dringenden Termin hat. Zur Nutzenbewertung des IQWiG zu diesem Wirkstoff vom 13. Oktober 2021 haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer Boehringer, die AkdÄ sowie eine gemeinsame Stellungnahme der Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, der Deutschen Diabetes Gesellschaft, die DDG, die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, die DGIM, und die Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen, die DGPR. Weiterhin haben Stellung genommen AstraZeneca, Bayer Vital, Novo Nordisk und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie Sie wissen, führen wir auch heute ein Wortprotokoll. Deshalb haben wir die Verpflichtung, formell die angemeldeten Teilnehmer festzustellen; das sind eine ganze Menge. Vom pharmazeutischen Unternehmer sollten Herr Dr. Henschel, Frau Schepers, Herr Dr. Raming und Frau Urbisch anwesend sein, von der AkdÄ Herr Professor Mühlbauer und Herr Dr. Wille, Herr Professor Böhm von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, Herr Professor Gallwitz sowie Herr Professor Müller-Wieland von der Deutschen Diabetes Gesellschaft sowie Herr Professor Ertel von der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Frau Arnold und Herr Schulze von AstraZeneca, von Novo Nordisk Frau Dr. Knerr-Rupp – ist sie da? wissen wir nicht – sowie Herr Schwedler – auch nicht –, Frau Professor Brückmann

(Frau Prof. Dr. Brückmann: Anwesend! Aber ich bin von Boehringer Ingelheim, weil Lilly die Sitze an Boehringer Ingelheim abgetreten hat.)

Okay. – Für Frau Zeller von Lilly gilt vielleicht das Gleiche. Okay. Seien Sie herzlich willkommen! Frau Dr. Stäbler und Frau Dr. von der Osten von Bayer Vital und nicht zuletzt Herr Paul Bussilliat vom vfa; der schon den ganzen Tag da ist.

Wie immer beginnen wir mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das von Ihnen?

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Ich würde das gern machen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Henschel, Sie haben das Wort. – Vorab noch ein Hinweis: Sie wissen, dass Sie, wenn Sie sich zu Wort melden, bitte ein X in den Chat schreiben und sich immer mit dem Namen und der Herkunft melden, weil wir, wie gesagt, ein Wortprotokoll führen und es für die Protokollanten sonst sehr kompliziert und schwierig wird. – Herr Dr. Henschel, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Vielen Dank, Herr Zahn, für die freundliche Begrüßung und die Möglichkeit zu einer kurzen Einleitung. – Sehr geehrte Damen und Herren! Zu Beginn möchte ich Ihnen gerne meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen, die heute dabei sind. Wie gerade gesagt, haben wir bei diesem Produkt eine Allianz mit Lilly; deshalb sind wir heute zu sechst hier. Bei uns ist Frau Sophia Urbisch, sie ist innerhalb des Bereichs Markzugang die verantwortliche Projektleiterin für das Dossier von Empagliflozin. Außerdem sind für unsere Biostatistiker heute Frau Cornelia Schepers und Frau Cordula Zeller

anwesend. Frau Schepers hat den statistischen Beitrag zum Dossier verantwortet, und Frau Zeller betreut bei Boehringer Ingelheim das globale Entwicklungsprogramm der Herzinsuffizienz vonseiten der Statistik. Unsere medizinische Fachabteilung vertreten heute Frau Professor Dr. Martina Brückmann und Herr Dr. Burkhard Raming. Frau Brückmann leitet bei uns das globale Studienprogramm von Empagliflozin in der Herzinsuffizienz, und Herr Raming hat das Dossierprojekt aus medizinischer Perspektive maßgeblich begleitet. Mein Name ist Andreas Henschel; ich leite bei Boehringer Ingelheim das Team Health Technology Assessment, das sich mit der frühen Nutzenbewertung befasst.

Worum geht es in dieser Anhörung? Wir möchten mit Ihnen über den Wirkstoff Empagliflozin sprechen. Initial wurde Empagliflozin zur Behandlung des Typ II-Diabetes zugelassen. Dort haben wir in der EMPA-REG-Outcome-Studie deutliche Vorteile für die Endpunkte der Herzinsuffizienz gesehen. Ausgehend von diesen positiven Ergebnissen haben wir ein umfassendes Studienprogramm aufgesetzt, um Empagliflozin bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz unabhängig vom Vorliegen eines Typ-II-Diabetes zu untersuchen. Auch für diese Patienten bietet Empagliflozin enorme Vorteile und ist deshalb seit Mitte Juni dieses Jahres für Patienten mit Herzinsuffizienz zugelassen. Das neue Anwendungsgebiet lautet – ich zitiere kurz –: „Zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.“

Lassen Sie uns nun einen kurzen Blick auf die Erkrankung und die Evidenz aus der Studie werfen, auf der die Zulassung beruht; das ist die EMPEROR-Reduced-Studie. Dazu würde ich gerne das Wort an Frau Urbisch abgeben, wenn Sie erlauben, Herr Vorsitzender.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Das ist selbstverständlich. – Frau Urbisch, Sie haben das Wort, bitte schön.

Frau Urbisch (Boehringer): Vielen Dank, Herr Zahn. – Sehr geehrte Damen und Herren! Als Erstes gehe ich auf die Erkrankung ein. Die chronische Herzinsuffizienz ist eine fortschreitende Erkrankung. Das Herz verliert dabei die Fähigkeit, den Organismus ausreichend mit Blut zu versorgen. Dadurch wird auch die Funktionsfähigkeit von anderen Organen beeinträchtigt. Die Erkrankung ist schwerwiegend, sie zählt zu den häufigsten Todesursachen und ist gleichzeitig einer der häufigsten Gründe für eine Krankenhausbehandlung. Das liegt wiederum daran, dass sich der Gesundheitszustand der Patienten durch die Herzinsuffizienz oft drastisch verschlechtert. Das merken die Patienten an Wassereinlagerungen in den Beinen und vor allem an akuter Atemnot durch Lungenödeme. Deshalb müssen sie im Krankenhaus, teilweise sogar auf der Intensivstation, behandelt werden. Bereits der Alltag gestaltet sich für diese Patienten sehr beschwerlich. Die Symptome wie Atemnot und Erschöpfung treten meist schon bei Aktivitäten auf, die für die meisten von uns ganz selbstverständlich sind, wie zum Beispiel beim Treppensteigen, beim Anziehen und beim Einkaufen gehen. Auch in Ruhe kann die Leitungsfähigkeit durch die Herzinsuffizienz im fortgeschrittenen Krankheitsstadium so stark eingeschränkt sein, dass die Patienten bettlägerig sind. Wie wir uns alle vorstellen können, leiden die Patienten bedingt durch die schwere Symptomatik an einer verminderten Lebensqualität. Da die Patienten das Fortschreiten wahrnehmen können, sind sie oft von Ängsten und Sorgen geplagt. Deshalb besteht das wesentliche Therapieziel darin, das Fortschreiten dieser Erkrankung aufzuhalten.

Welche Effekte zeigt Empagliflozin bei diesen Patienten? In der EMPEROR-Reduced-Studie sehen wir, dass Empagliflozin das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt. Daraus ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für Empagliflozin. Das belegen die Vorteile bei harten patientenberichteten Endpunkten, auf die ich im Folgenden näher eingehe. Mit Empagliflozin muss fast ein Drittel weniger Patienten wegen einer Herzinsuffizienz im Krankenhaus behandelt werden, und unabhängig von der Ursache reduziert sich das Risiko einer Krankenhausbehandlung mit Empagliflozin um 18 Prozent. Das bedeutet, dass unter

Empagliflozin weniger Patienten schwerwiegende Symptome entwickeln, die eine Krankenhausbehandlung notwendig machen.

Weitere patientenrelevante Vorteile von Empagliflozin sehen wir in der nierenbezogenen Morbidität. Der Effekt auf schwerwiegende nierenbezogene Ereignisse wurde in der Studie unter anderem anhand eines kombinierten Endpunkts erfasst. Dieser kombinierte Endpunkt wiederum umfasst Ereignisse wie zum Beispiel eine anhaltende Verschlechterung der Nierenfunktion und Dialyse. Für diesen kombinierten Endpunkt zeigt sich mit Empagliflozin eine Risikoreduktion um die Hälfte. In unserer Stellungnahme haben wir die Patientenrelevanz dieses Effekts noch einmal verdeutlicht. Dazu haben wir uns an dem Nierenendpunkt orientiert, der bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Dapagliflozin als patientenrelevant berücksichtigt wurde. Für Empagliflozin beobachten wir auch hier einen signifikanten Vorteil. Dieser äußert sich auch in nierenbezogenen Sicherheitsendpunkten.

Kommen wir jetzt zur Lebensqualität und dem allgemeinen Gesundheitszustand: In unserer Studie berichteten Patienten spürbare Vorteile unter der Behandlung mit Empagliflozin, häufiger als mit der Vergleichstherapie. Diese positiven Ergebnisse wurden anhand von Responderanalysen deutlich. Basierend auf klinisch relevanten Responsekriterien zeigen sich signifikant positive Effekte von Empagliflozin. Wir haben für die Diskussion heute unterstützend noch eine Analyse analog zu der Methodik durchgeführt, die im Dapagliflozin-Verfahren im selben Anwendungsgebiet anerkannt wurde. Hier zeigt sich ein signifikanter Vorteil bei der 15-Punkte-Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für die Patienten haben diese Vorteile einen besonderen therapeutischen Stellenwert; denn die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität ist ein zentrales Therapieziel in der nationalen Versorgungsleitlinie. Unsere Daten belegen, dass speziell dieses Therapieziel mit Empagliflozin erreicht wird.

Schauen wir abschließend auf die Sicherheit von Empagliflozin. Hier sehen wir einen weiteren Vorteil, da Empagliflozin die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse signifikant reduziert. Diese Einschätzung ergibt sich auch aus der Bewertung des IQWiG, dass neben dem Vorteil für die Gesamtrate auch Vorteile bei spezifischen unerwünschten Ereignissen sieht. In der Gesamtschau belegen diese Ereignisse der EMPEROR-Reduced-Studie also einen deutlichen therapierelevanten Nutzen für die Patienten; denn Empagliflozin verzögert das Fortschreiten der Erkrankung, schwerwiegende Ereignisse werden verhindert und die Lebensqualität verbessert. Deshalb begründen diese Vorteile aus unserer Sicht einen beträchtlichen Zusatznutzen. Wenn Sie gestatten, Herr Zahn, gebe ich das Wort gern an meinen Kollegen, Herrn Henschel, zurück.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Das gestatte ich selbstverständlich. – Herr Henschel, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Vielen Dank. – Ich möchte abschließend gerne noch auf einen Punkt eingehen, den das IQWiG in der Nutzenbewertung angemerkt hat, und zwar auf die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus unserer Sicht wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie, also die optimierte Standardtherapie, in der EMPEROR-Reduced-Studie, adäquat umgesetzt. Dies wurde über die Einschlusskriterien und auch durch verbindliche Protokollvorgaben während der Studie sichergestellt. Diese Vorgaben ermutigten die Ärztinnen und Ärzte, die Patienten leitliniengerecht zu behandeln und die Therapie bei Bedarf jederzeit patientenindividuell anzupassen. Diese Optimierung der Therapie in der laufenden Studie zeigt sich sehr gut an einem Beispiel, nämlich dem Einsatz der Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan. Zu Beginn der Studie wurde etwa jeder fünfte Patient mit Sacubitril/Valsartan behandelt. Im Verlauf der Studie wurde die Therapie von den Studienärzten optimiert, und in der Folge erhöhte sich der Anteil dieser Patienten auf mehr als ein Viertel.

Lassen Sie mich abschließend noch einmal zusammenfassen. Bei der chronischen Herzinsuffizienz handelt es sich um eine lebensbedrohliche progrediente Erkrankung, die sich mit Empagliflozin sehr gut therapieren lässt. So zeigen sich deutliche Vorteile in der Vermeidung von Krankenhauseinweisungen, bei der Verringerung schwerwiegender renaler Morbidität sowie signifikant positive Effekte für die Lebensqualität und für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Alles zusammen betrachtet sieht Boehringer Ingelheim deshalb einen beträchtlichen Zusatznutzen von Empagliflozin in diesem neuen Anwendungsgebiet. – Jetzt freuen wir uns auf die Diskussion mit Ihnen. – Herzlichen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Henschel. – Es liegt auch bereits eine Wortmeldung vor, und zwar von Herrn Professor Mühlbauer von der AkdÄ. Bitte schön, Herr Professor Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Schönen guten Morgen oder guten Mittag in die Runde. Die AkdÄ sieht tatsächlich auch einen gewissen Effekt. Wir sind natürlich, wie Sie sich vorstellen können, nicht ganz so enthusiastisch wie der pharmazeutische Hersteller. Frau Urbisch hat es sehr schön beschrieben: Das Problem bei diesen Patienten ist die verminderte Pumpfunktion, eine vermehrte Wassereinlagerung, und dann kommt ein Medikament, das vorwiegend die Wasserbelastung des Körpers reduziert, also sozusagen ein Diuretikum mit antidiabetischer Nebenwirkung; das ist ja ganz hübsch, ganz gut. Wir sehen aber keineswegs einen beträchtlichen, sondern allenfalls einen geringen Zusatznutzen. Das liegt sowohl an der Effektstärke als auch an Unsicherheiten der Studie, wie wir sie sehen und teilweise die Zweifel mit dem IQWiG teilen, und an dem großen Zweifel an der Übertragbarkeit auf den hiesigen Versorgungskontext.

Gehen wir zunächst zum Ausmaß des Effektes: Frau Urbisch hat es sehr schön beschrieben: 30 Prozent Reduktion der Hospitalisierungsrate. Das hört sich sehr gut an, aber das ist die relative Differenz, also der relative Unterschied. Der absolute Unterschied lag bei 5 Prozent, und das halten wir von der AkdÄ allenfalls für einen mäßigen oder sagen wir überschaubaren Effekt. Der Effekt auf die Nierenfunktion ist tatsächlich plausibel; das sehen wir auch in anderen Studien mit den Gliflozinen, also SGLT-2-Inhibitoren, aber das ist hier nicht die Fragestellung und letztendlich nicht die Zulassung, über die wir gerade sprechen; denn es ist die Herzinsuffizienz. Das heißt also: Auf der einen Seite sehen wir einen überschaubaren Effekt. Ich möchte betonen, die Mortalität sowohl absolut als auch kardiovaskulär wurde nicht signifikant beeinflusst, und ob das – sagen wir – in einem größeren Kollektiv vielleicht stattgefunden hätte, bleibt Spekulation. Wir haben sie hier nicht gesehen.

Dann kommen wir zu den Unsicherheiten: Wir sehen eine erhebliche Heterogenität in den geographischen Regionen, also den berühmten Subgruppenanalysen, und wir sehen für die europäischen Patienten, die immerhin 36 Prozent des Kollektivs darstellten, keinen Effekt im Sinne einer Reduktion des primären Endpunktes der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Das schwächt ganz erheblich die Aussagekraft und die Übertragbarkeit ab. Das ist etwas enttäuschend, weil in der ersten Studie, der EMPA-REG-Outcome-Studie, die, wenn ich daran erinnern darf, keine gezielte Herzinsuffizienzstudie war, sondern eher eine Sicherheitsstudie als Auflage durch die Zulassungsbehörden, eine 1-prozentige Mortalitätsreduktion zu beobachten war, die wir hier nicht gesehen haben. Das heißt also noch mal ein wenig Abschwächung des Effekts und noch mal ein Fragezeichen.

Dann haben wir die Tachykardien, die unter den Nebenwirkungen nicht erwähnt wurden, ventrikuläre Tachykardien. Die sind insbesondere bei einem vorgeschädigten Herz durchaus als gefährlich zu betrachten. Ich würde aus pharmakologischen oder pathophysiologischen Gründen zunächst keinen kausalen Zusammenhang formulieren wollen, aber immerhin ist es eine Zahl, die in den Studiendaten steht und die man aus Sicht der AkdÄ doch deutlich weiter unter Beobachtung halten muss. Die Lebensqualität, die Frau Urbisch erwähnt hat, ist mit einem relativ schwachen und sagen wir methodisch schwachen Tool festgestellt. Das EQ-5D unterliegt a) einem hohen Verzerrungspotenzial, und b) war der Unterschied mit um die

5 Punkte klinisch wirklich an der Relevanzgrenze, sodass man hier wiederum sagen muss: wenig bis sehr geringer Effekt.

Dann würde ich gerne an Herrn Dr. Wille, ebenfalls AkdÄ, übergeben, wenn Sie es erlauben. Wir haben sehr intensiv das Stichwort mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit und ohne ARNi diskutiert, also dem entsprechenden Kombinationspräparat und auch, was das IQWiG sehr deutlich aufgegriffen hat, einen möglicher Selektionsbias durch die Eingrenzung auf einen bestimmten Laborwert. Auch das schmälert insgesamt ein wenig die Aussagekraft. Am Ende kommen wir zu einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Ich würde jetzt, wenn Sie erlauben, Herr Vorsitzender, gern Herrn Dr. Wille das Wort zum Stichwort möglicher Selektionsbias durch das natriuretische Peptid und den Versorgungskontext ARNi oder nicht ARNi übergeben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für diese Kommentierung. – Herr Dr. Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich würde kurz ergänzen, dass das Zulassungskollektiv weitergefasst ist als das, was in der EMPEROR-Reduced-Studie untersucht wurde, weil diese Vorgaben für das NT-proBNP nicht in der Zulassung enthalten sind. Das IQWiG hat ausgeführt, dass wahrscheinlich in dem Größenbereich von 35 Prozent der Patienten, die zunächst im Screening-Verfahren waren, aus diesem Grund nicht eingeschlossen worden sind. Das ist für die Übertragbarkeit ein Problem, dass im Grunde in der Studie nicht das eigentlich zugelassene Kollektiv untersucht worden ist. – Das zum einen.

Zum anderen diese vielleicht problematische, in der Anwendung zumindest – zumindest haben wir das mit den Klinikern bei uns so besprochen – die ARNi-Anwendung ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz offenbar in der praktischen Umsetzung ein nicht so ganz einfaches Problem. Andererseits ist für diese Patienten in der aktualisierten Leitlinie vorgesehen, dass sie, wenn sie symptomatisch sind, bei dieser Basistherapie mit Betablockern, ACE-Hemmern und Diuretika und deren Mineralokortikoid-Antagonisten, wenn sie weiterhin symptomatisch sind, dass die zum Einsatz kommen sollten. Das war im Lauf der Studie von jedem fünften auf jeden vierten. Das ist zwar eine gewisse Steigerung, aber man kann auch die Frage stellen, ob es ausreichend ist. Wir haben gesagt, wenn man das zu dem in Beziehung setzt, was in der Versorgung üblich ist, ist es wahrscheinlich eine Therapie mit den ARNi, die wahrscheinlich die Situation zurzeit so repräsentiert.

Herr Mühlbauer hat schon gesagt, dass wir es doch beachtlich finden, dass in Europa offenbar bezüglich des primären Endpunkts kein Nutzen aufgetreten ist oder nachzuweisen war. Vielleicht kurz zu dem Ausmaß dieser Reduktion: 30 Prozent wurde zunächst für die relative Reduktion der Krankenhausaufnahmen gesagt. Wenn man das absolut betrachtet, sind es 5 Prozent in 16 Monaten. Dies entspräche einer Krankenhausaufnahme weniger in 27, 28 Behandlungsjahren. Das ist der absolute Effekt. Von daher haben wir gesagt, das kann im Grunde nur ein geringer Effekt sein, und uns nicht der IQWiG-Bewertung von „nicht quantifizierbar“ angeschlossen. Diese Bewertung würde sogar noch „beträchtlich“ und „erheblich“ zulassen. Wir haben gesagt, der Zusatznutzen kann maximal gering sein. – Das vielleicht zunächst zur Ergänzung von unserer Seite. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Wille. – Es ist klar, Herr Dr. Henschel, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Vielen Dank. – Das war jetzt eine sehr große Anzahl von Fragen. Wir müssen schauen, ob wir die alle direkt beantwortet bekommen. Ich habe mir notiert: Es ging einmal um die Effekte bei der Herzinsuffizienz, bei der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, dann zur Mortalität, zum Laborparameter NT-proBNP, dann wurde über ARNi gesprochen, und zweimal wurde der Punkt Region angesprochen. Ich würde gern mit dem Punkt Region beginnen und dann an meine Kollegen übergeben.

Die Frage zur Region möchte ich gern in drei Teilen beantworten, einmal mit Hinblick auf ähnliche Hospitalisierungsendpunkte, dann mit Blick auf die Subgruppe OECD-Mitgliedsländer, die wir zusätzlich durchgeführt haben, und abschließend kurz auf die Erkenntnisse der Nachfolgestudie EMPEROR-Preserved eingehen.

Aus unserer Sicht ist es hilfreich – ich möchte mit den ähnlichen Hospitalisierungsgruppen beginnen –, sich weitere in diesem Kontext relevante Endpunkte anzuschauen. Dies sind zum Beispiel die Endpunkte erste und wiederholte Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz, die Anzahl der Gesamthospitalisierungen und die Hospitalisierungen, die zu einer intensivmedizinischen Behandlung führten. Das waren die weiteren Endpunkte, die wir uns in dem Kontext angeschaut haben. Wir sehen bei der Region überall signifikante Effekte und gerade keine Interaktion. Überhaupt sehen wir mit Blick auf alle Endpunkte in der ganzen Studie nur diese eine Interaktion bei der Region, nämlich für die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Um das besser zu verstehen – jetzt möchte ich zum zweiten Punkt kommen –, haben wir uns die OECD-Mitgliedsländer angeschaut. Das ist ein bekanntes Vorgehen, um diese Zusammenhänge besser zu verstehen. Diese Analyse haben wir bereits im Dossier dargestellt. Warum OECD? OECD-Länder weisen ein hohes Pro-Kopf-Einkommen auf, und diese Länder verfügen in der Regel über ein leistungsstarkes Gesundheitssystem. Für die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz sehen wir auch in den OECD-Mitgliedsländern signifikante Effekte. Wir sehen signifikante Effekte mit Status OECD, und auch die Länder, die keine OECD-Mitgliedsländer sind, haben signifikante Effekte.

Abschließend noch ein kurzer Blick auf die von mir genannte EMPEROR-Preserved-Studie. Das ist eine Studie, für die wir eine weitere Indikation in der Herzinsuffizienz anstreben. Die betrachtet etwas andere Patienten. Auch hier sehen wir für den Endpunkt Hospitalisierung, auch Hospitalisierung von Herzinsuffizienz, keine Effektmodifikation für die Region. Wir sehen keine Interaktion in anderen Endpunkten, nur bei diesem einen in der Region aufgrund der Ergebnisse zu der Subgruppe OECD-Länder, und auch die Nachfolgestudie zeigt nichts. Aus diesen drei Gründen sehen wir deshalb die deutlichen Vorteile bei den Hospitalisierungen – Frau Urbisch nannte die Reduzierung um etwa ein Drittel – auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. – Damit möchte ich gerne an Frau Professor Brückmann abgeben, die zu den Punkten Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz gesamthaft Mortalität und NT-proBNP etwas sagen kann.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): So machen wir das. – Frau Professor Brückmann, bitte schön.

Frau Prof. Dr. Brückmann (Lilly): Danke schön. – Guten Morgen! Sie sprachen die 5 Prozent absolute Risikoreduktion in der EMPEROR-Reduced-Studie an. Dazu kann man sagen, dass das in etwa in der Größenordnung lag, auch verglichen mit der DAPA-HF-Studie, wo der Wert um die 4 Prozent lag, und diese absolute Risikoreduktion ist immer durch die Ereignisrate und damit auch den Schweregrad der Population getrieben. Bei den Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz sehen wir eine etwa 30-prozentige relative Risikoreduktion, die auf die Dauer der Studie bezogen eine sogenannte Number needed to treat von 19 ergibt, was doch eine sehr geringe Zahl ist und zum Ausdruck bringt, wie effektstark Empagliflozin diesen Hospitalisierungsendpunkt beeinflusst.

Zur Mortalität ist zu sagen, dass sich unter Empagliflozin ebenso wie in der DAPA-HF-Studie in der EMPEROR-Reduced ein Trend zu weniger Todesfällen zeigte. Dieser Trend trug zum primären positiven Endpunkt bei. Es gab einige Metaanalysen, eine zum Beispiel aus EMPEROR-Reduced und Dapagliflozin, wo beide Studien gepoolt zusammen eine höhere statistische Power erreichten und eine statistisch signifikante Risikoreduktion von 14 Prozent auf kardiovaskuläre Mortalität zeigen. Inzwischen gab es weitere Metaanalysen von externen Autoren, die Studien in der Herzinsuffizienz und auch Studien bei Patienten mit Diabetes einbezogen haben, von Cardoso und Kollegen, zum Beispiel die CANVAS-Studie, die DECLARE-Studie, die DAPA-HF, EMPA-REG-Outcome. Die untersuchten nur Patienten mit

Herzinsuffizienz. Die allermeisten Studien zeigten einen neutralen Effekt auf die Mortalität, die einzige, die knapp die Signifikanz erreichte, war DAPA-HF. In der Gesamtschau aller Studien gibt es einen Trend zu weniger Todesfällen unter Empagliflozin, auch in der EMPEROR-Reduced. Es gab vor kurzem eine Studie, die beim AHA-Kongress vorgestellt wurde. Dort waren Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nach initialer Stabilisierung untersucht worden. Die Studie ist wahrscheinlich hier nicht beurteilungsrelevant, weil sie nur 90 Tage war. Aber hier gab es auch einen deutlichen Trend für den kombinierten Endpunkt für Mortalität und Herzinsuffizienzereignisse und ungefähr eine Reduktion um ein Drittel.

Zum Thema NT-proBNP und Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Populationen: Ja, es ist richtig, dass wir in EMPEROR-Reduced hohe Einschlusskriterien an das NT-proBNP gesetzt haben, aber unabhängig von den Spiegeln innerhalb der Studie, ob man die Patienten in zwei Gruppen oder in Tertile unterteilt, zeigte sich konsistent die Wirksamkeit von Empagliflozin auf die Hauptendpunkte. Genauso hat das auch die europäische Zulassungsbehörde gesehen. Auch bei anderen Studien, wie zum Beispiel EMPA-REG-Outcome, die zu 90 Prozent keine Patienten mit Herzinsuffizienz haben, wo man davon ausgehen muss, dass diese Patienten sehr niedrige NT-proBNP-Spiegel haben, zeigte sich eine Reduktion des Neuauftretens von Herzinsuffizienzendpunkten. In DAPA-HF gab es niedrige NT-proBNP-Spiegel, 1400 pg/ml versus 1900 in EMPEROR-Reduced. Auch hier gibt es keine Abhängigkeit der Effektgröße, bezogen auf NT-proBNP. Bei unserer kürzlich veröffentlichten EMPA-Preserved-Studie lag der Wert bei 1000 pg, also noch mal niedriger. Unabhängig davon, ob die Spiegel oberhalb oder unterhalb des Medians waren, waren Effekte zu sehen, sodass wir in Übereinstimmung mit der EMA davon ausgehen, dass die Vorteile aus der EMPEROR-Reduced-Studie durchaus auf Patienten mit niedrigerem NT-proBNP übertragbar sind. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Dr. Henschel, Sie wollten noch ergänzen. Sie haben das Wort, bitte.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Großartig, dann können wir den ersten Teil der Fragen vielleicht direkt reflektieren. – Herr Raming würde gern noch etwas zu dem Punkt ARNi sagen.

Herr Dr. Raming (Boehringer): Ich würde kurz ergänzen, dass in der EMPEROR-Reduced-Studie eine Steigerung der ARNi-Rate von Baseline im Studienverlauf von 20 auf 26 Prozent erfolgte, in der DAPA-HF-Studie, also der Studie mit Dapagliflozin zur Herzinsuffizienz, von 11 Prozent Baseline auf 16 Prozent. WIdO-Daten der AOK zeigen, dass im Jahr 2020 im deutschen Versorgungskontext etwa 6 bis 7 Prozent der Herzinsuffizienzpatienten mit ARNi versorgt wurden, und wir gehen bei einer 50-prozentigen Steigerung etwa von 10 Prozent im Jahr 2021 aus, was sich gut mit der Schätzung der medizinischen Fachgesellschaften aus dem letzten Verfahren für Dapagliflozin und den Äußerungen in der Anhörung deckt, dass man in im deutschen Versorgungskontext aktuell von etwa 10 bis 15 Prozent ausgehen darf.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Raming. – Herr Vervölgyi hat sich zu Wort gemeldet, danach Herr Wille und Herr Professor Mühlbauer. – Bitte schön, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich wollte erst eine kurze Anmerkung zu dem machen, was Herr Henschel eben gesagt hat, zu den Effektmodifikationen für die Hospitalisierungsrate nach Region. Ich denke nicht, dass die anderen Subgruppenanalysen dem widersprechen. Wenn man sich die anderen Endpunkte anschaut – da habe ich gerade hineingeschaut –, Hospitalisierungen jeglicher Ursache inklusive wiederholter Ereignisse nach Region, ist der p-Wert 0,07. Das ist nicht wirklich weit weg von 0,05, wenn man sich das anschaut, Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz inklusive wiederholter Ereignisse 0,05. Das ist alles im ähnlichen Bereich und widerspricht sich auf gar keinen Fall. Insofern würde ich sagen, dass diese Effektsituation ernstzunehmen ist und man sich fragen muss, was das bedeutet. Das Einzige, wo man zwischen den Subgruppen tatsächlich keinen Effekt sieht, ist

bei der intensivmedizinischen Behandlung, was wahrscheinlich daran liegt, dass die Ereignisraten so niedrig sind. Von daher würde ich nicht sagen, dass sich das widerspricht.

In dem Zusammenhang habe ich mich gefragt – das berührt auch den ganzen Punkt mit der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie –: Die Frage ist zum Beispiel nicht, was die ARNi angeht, da ist es im gleichen Bereich, den ich auch in Deutschland erwarten würde, sondern erst einmal geht es darum, ob für jeden Patienten, für jede Patientin in der Studie die optimale Therapie eingesetzt worden ist, also dass für jede Patientin, jeden Patient in der Studie, für die ARNi zum Beispiel infrage kam und das auch angeboten bekommen hat, in dieser multinationalen Studie zur Verfügung stand. Allein deshalb können wir uns schon fragen: Ist die Effektsituation darauf zurückzuführen, dass viele Therapien, die in Deutschland vielleicht zur Verfügung stehen, die in Europa zur Verfügung stehen, in anderen Ländern, maßgeblich in Südamerika, wo die Studie auch größtenteils durchgeführt worden ist, einfach nicht da waren. Gibt es dazu Informationen? Zum Beispiel würde ich gerne den pharmazeutischen Unternehmer fragen, ob es Informationen dazu gibt, warum Patienten keine Anpassung bekommen haben, zum Beispiel deshalb, weil sie nicht zur Verfügung standen. Das wäre meine Frage.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Vervölgyi. – Dazu hat sich Herr Dr. Henschel gemeldet, bitte.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Ja, vielleicht noch kurz zu dem Regionsstatement: Dann ist das falsch rübergekommen. Ich wollte nicht sagen, dass sich das widerspricht. Die verschiedenen Arten der Hospitalisierungen hängen irgendwo zusammen. Es ist nur der Punkt, dass wir die knappe Effektmodifikation bei den Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz sehen. Das ist 0,42, wenn ich es richtig im Kopf habe. Das sehen wir in den anderen nicht. Aus unserer Sicht ist deshalb das Ergebnis dennoch auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Dann vielleicht noch ein Punkt zur Niere, der eben offengeblieben ist: Aus unserer Sicht – das sagte Herr Mühlbauer – sind auch die Nierenendpunkte in der Herzinsuffizienz von hoher Relevanz; das ist zwar keine Nierenindikation, aber in dem Gesamtspiel ist das aus unserer Sicht doch von hoher Relevanz. – Soweit erst einmal zu den Punkten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Es hatte sich ergänzend dazu Frau Professor Brückmann gemeldet. Bitte schön, Frau Brückmann.

Frau Prof. Dr. Brückmann (Lilly): Vielleicht noch mal zu den Nierenergebnissen: Es gibt diverse Endpunkte, die alle gleichsinnig positiv beeinflusst sind, zum einen der eGFR-Slope, also die glomeruläre Filtrationsrate, die Abnahme der Nierenfunktion über die Zeit. Die Steigung der Kurve war bei Empagliflozin flacher als bei Placebo, also eine Verhinderung, dass Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz enden. Das ist patientenrelevant, weil Patienten ab einem gewissen Grad der Nierenfunktionseinschränkungen mit essenziellen Herzinsuffizienztherapien wie ACE-Hemmern oder Mineralokortikoid-Antagonisten nicht mehr behandelt werden können. Damit steigt ihr Risiko für kardiale Ereignisse sprunghaft an. Des Weiteren gab es diesen kombinierten renalen Endpunkt, der auch harte Endpunkte wie akutes Nierenversagen und die Notwendigkeit zur Dialyse beinhaltet hat. Diese Endpunkte waren zugegebenermaßen auf niedrigem Niveau, aber alle gleichzeitig numerisch zugunsten von Empagliflozin beeinflusst. Aus den Nebenberichterstattungen gab es auch die akute Nierenschädigung, die ebenfalls signifikant reduziert war, also alle Endpunkte in Bezug auf Niere deuten auf einen Benefit hin.

Noch kurz zur Ergänzung: Es gab die Nachfrage, wie die Verfügbarkeit der ARNi war. Es gab Länder in dieser Studie, in denen Entresto noch nicht zugelassen war. Das ist zum Beispiel Japan. Das heißt, alle Patienten, die wir in Japan hatten, hatten überhaupt keinen Zugang zum Entresto. Es gab einige Länder wie zum Beispiel Polen, das zur Rekrutierung beigetragen hat, wo Patienten das aus eigener Tasche vollständig hätten bezahlen müssen. Das trägt

auch zum niedrigen Einsatz in diesen Ländern bei. Insgesamt gehen wir davon aus, dass mit einer Rate von ungefähr jedem vierten Patienten im Verlauf der Studie, der Entresto erhalten hat, eine adäquate Vergleichstherapie in Bezug auf diese Substanz sichergestellt war.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor Brückmann. – Jetzt hat sich Herr Dr. Wille gemeldet, bitte.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich wollte noch einmal auf diese unterschiedlichen Regionen eingehen. Es wurde gesagt, das sei nur für Europa, aber dieser hoch signifikante Interaktionstest war auch für die OECD-Staaten. Da war quantitativ der Unterschied sehr deutlich. In den Nicht-OECD-Staaten war die Hazard Ratio 0,53 und in den OECD-Staaten 0,8. Also, da gibt es, zumindest was die Quantität angeht, einen ganz erheblichen Effektmodifikator. – Das kurz dazu.

Dann noch einmal zu den NNTs mit 19, die gerade gefallen sind: Wenn man die Studie über 16 Monate betrachtet, entspricht das nicht dem, was ich vorhin mit den 27 Behandlungsjahren gesagt habe, die notwendig sind, um eine Hospitalisierung zu vermeiden. Zu den ARNis: Wir haben uns diese Daten für Deutschland angeschaut und sind auf etwas höhere Daten von 15 bis knapp 20 Prozent gekommen. WIdO Daten sind immer eine gewisse Schätzung, eine gewisse Unsicherheit bleibt da natürlich. Wir haben auch gesagt, wenn man die deutsche Versorgungslandschaft betrachtet, ist das wahrscheinlich eine Rate, die dem entspricht. Darauf zielt unsere Kritik nicht so sehr ab.

Zur Niere: Dieser renale Endpunkt, der reduziert worden ist, dieser kombinierte Endpunkt – – Das IQWiG hat schön dargelegt, dass diese aufgetretenen Endpunkte zu 80 Prozent dadurch zustande kamen, dass die Reduktion der GFR-Rate um mehr als 40 Prozent dazu beigetragen hat. Diese Reduktion der GFR-Rate ist ein Endpunkt, der per se erst einmal nicht klinisch relevant ist. Da würde ich widersprechen, wenn man weiß, von wo auf welchen anderen Wert oder auf welchen Wert, die reduziert werden. Die harten Endpunkte wie die Dialysepflichtigkeit, terminale Niereninsuffizienz waren in diesem Endpunkt zwar enthalten, aber sie wurden quasi so gering in der Inzidenzzahl nicht signifikant beeinflusst. Man muss das mit den Effekten auf die Niere, glaube ich, etwas relativiert sehen. – Das von meiner Seite dazu.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dazu hat sich direkt Herr Dr. Raming vom pharmazeutischen Unternehmer gemeldet. Bitte schön, Herr Dr. Raming.

Herr Dr. Raming (Boehringer): Ich wollte nur ergänzen, dass bezüglich einer Subgruppenanalyse ARNi/keine ARNi kein signifikanter Interaktionswert festzustellen war. – Ich würde dazu gern an Herrn Dr. Henschel übergeben, wenn Sie gestatten, Herr Vorsitzender.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Er hat sich auch dazu gemeldet. Bitte schön, Herr Dr. Henschel.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Vielen Dank, Herr Zahn. – Ich wollte noch was zur Umsetzung der Vergleichstherapie sagen, zur Anpassung in der Studie. Erst einmal – ich habe es ganz am Anfang erwähnt – ist es so, dass die Patienten nur eingeschlossen werden durften, wenn sie leitliniengerecht behandelt worden sind; das war Teil der Einschlusskriterien. Dann mussten die Ärztinnen und Ärzte bei jeder Visite feststellen, ob die Patienten weiterhin leitliniengerecht behandelt worden sind. Daraus ergibt sich eine Quote der Therapieanpassung von 36 Prozent. Man sieht – deshalb glauben wir, dass es ein Zeichen ist, dass da angepasst wurde –, im Kontrollarm liegt diese Rate bei 39 Prozent, im Empagliflozin-Arm bei 32 Prozent. Das macht Sinn, weil hier möglicherweise – die Rate im Empagliflozin-Arm ist kleiner – schon versucht wurde, den therapeutischen Effekt von

Empagliflozin auch im Kontrollarm durch Therapieanpassung auszugleichen. – Das wollte ich noch dazu ergänzen. Danke schön.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Es liegen jetzt folgende Wortmeldungen vor: Herr Professor Mühlbauer, Herr Vervölgyi und Herr Marx. – Herr Professor Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich möchte sozusagen ein wenig zur wissenschaftlichen Ordnung rufen. Die Amerikaner nennen das stick to your data. Worüber reden wir heute? Wir reden über diese Studie, die einen Zusatznutzen belegen soll. Ich habe sehr aufmerksam zugehört, was Herr Henschel und Frau Brückmann gesagt haben. Da kamen sehr viele andere Studien und sogar andere Substanzen, also andere Wirkstoffe vor. Das ist ganz schön und taugt zur Hypothesenbildung, aber es beweist nicht das, was wir hier heute bewerten müssen. Wenn man 30 Prozent noch so häufig wiederholt, bleiben es 30 Prozent relativer Unterschied. Der absolute Unterschied beträgt 5 Prozent, und der ist tatsächlich nicht sehr groß. Dementsprechend möchte ich ein wenig zur Ordnung rufen und sagen: Wir sprechen über diese Studie, und alles andere ist ein wenig Phantasie und vielleicht berechnete Erwartungen; dem möchte ich gar nicht widersprechen.

Genauso mit der Niere, ein anderer Vertreter aus dieser Substanz- oder Wirkstoffklasse hat sogar eine spezifische Nierenindikation. Das wollen wir den SGLT-2-Inhibitoren gar nicht absprechen, aber das ist dann eine sehr spezifische Nierenwirkung. Da freue ich mich auf das nächste Anhörungsverfahren, wenn Empagliflozin irgendwann einmal für die Niereninsuffizienz zugelassen ist. Es beißt auch keine Maus einen Faden ab, dass ein primärer Endpunkt ein primärer Endpunkt ist. Wenn der in der Subgruppenanalyse für Europa keinen Unterschied zeigte, dann ist das einfach so, dann hat diese Substanz für diese Untergruppe keine Effektivität gezeigt. Da mag man aus anderen Studien, aus anderen Studien mit anderen Substanzen, noch so viele Plausibilitäten herleiten. Es bleibt, dass die Daten, über denen wir heute sitzen, das nicht zeigen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Das war ein Kommentar und keine Frage, wenn ich das recht verstanden habe. – Herr Vervölgyi hat das Wort.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich hätte noch zwei Fragen. Die eine bezieht sich auf die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die ist vom G-BA als optimierte Standardtherapie, auch der Begleiterkrankung festgelegt. Zumindest für Patienten mit Diabetes stellen SGLT-2-Inhibitoren eine gängige Therapie dar. Die waren aber in der Studie – aus Studiengründen, das ist mir klar – ausgeschlossen. Deshalb meine Frage an die Kliniker: Würde man eigentlich erwarten, dass den Patienten für eine optimierte Behandlung der Begleiterkrankung SGLT-2-Inhibitoren, in dem Fall Dapagliflozin, im Vergleichsarm hätten angeboten werden müssen? – Das ist die eine Frage.

Die andere Frage bezieht sich auf den renalen Endpunkt; darüber haben wir eben schon diskutiert: Über 80 Prozent der Ereignisse beruhen auf der Senkung der eGFR um 40 Prozent. Die Ausgangswerte bei den Patienten sind im Median über 60. Was bedeutet es eigentlich für einen Patienten, wenn das um 40 Prozent gesenkt ist? Die Frage, die wir uns gestellt haben, war: Gibt es eigentlich für die eGFR, was erst einmal ein Surrogatendpunkt ist, eine absolute Schwelle, bei der man davon sprechen könnte: Ab dann habe ich eine schwere Nierenerkrankung, ab dann gehe ich von Symptomatik aus etc.? Kann man so eine festlegen? Als Beispiel: Wenn man hilfsweise die CTCAE-Kriterien für die chronische Niereninsuffizienz heranzieht, ist man bei unter 30. Wäre das eine Schwelle, die man akzeptieren könnte? – Das wäre meine Frage an die Kliniker.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Vervölgyi. – Jetzt sind die Kliniker gefordert. Wer macht den Anfang? – Sie müssten entweder die Hand heben oder ein x schreiben. – Bitte schön, Herr Professor Böhm.

Herr Prof. Dr. Böhm (DGK): Vielen herzlichen Dank. – Das ist eine schwierige Frage. Jetzt ist es so: Die GFR-Slope ist deshalb akzeptiert, da sie die Möglichkeit erfasst, die Nierenfunktion

bei Patienten zu untersuchen, die mit der eGFR relativ hochsteigen, wo das anders nicht möglich ist. Wenn man einen Endpunkt nicht erreicht, hat das wenig mit der Effizienz der Substanz zu tun – wenn Sie nämlich die Slopes zwischen DAPA-HF und EMPEROR vergleichen, sind die relativ ähnlich –, sondern im Prinzip auch mit der Dauer der Studie. Insofern ist dann der Punkt erreicht, wo es für den Patienten individuell relevant wird – und das ist in einem Beitrag schon angeklungen –, wenn die GFR unter einen Punkt sinkt, wo eine einzelne Substanz nicht mehr zugänglich oder verabreichbar ist. Das ist eine GFR von 35 bis 30, je nach Substanzklasse. Also, insofern ist die GFR-Slope ein akzeptiertes Maß für klinisch relevante Veränderungen der Nierenfunktion, wie wir auch sagen, dass die GFR-Slope prädiktiv ist für das Erreichen der Dialyseschwelle bei Patienten mit Diabetes plus Hochdruck beispielsweise, also in ganz anderen Bereichen. Die ist eigentlich heutzutage in der Nephrologie und jetzt auch in der Kardiologie allgemein akzeptiert und relevant für den Patienten, nur eben nach einer längeren Zeit als eine Studiendauer normalerweise ist. – Das zu dem Punkt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich muss zurückfragen: Herr Vervölgyi, es ist bisher höchstens eine Frage beantwortet, oder?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, genau, es ist bisher nur eine Frage beantwortet. Die andere zu den SGLT-2-Inhibitoren war noch offen. Ich habe eine kurze Rückfrage dazu. Sie haben gesagt, ab dieser GFR kann man gegebenenfalls andere Arzneimittel nicht mehr geben. Ich nehme an, auch herzinsuffizienzspezifische Arzneimittel nicht mehr?

(Herr Prof. Dr. Böhm (DGK): Ja!)

Würde ich diesen Effekt, den das hat, nicht auch in den Herzinsuffizienzendpunkten sehen? Es geht darum, sich spezifisch die Nierenendpunkte zu betrachten. Die Frage ist: Ab wann kann ich bei der GFR von Symptomatik ausgehen? Geht das eigentlich anhand dieses – erst mal – Surrogatparameters?

Herr Prof. Dr. Böhm (DGK): Sie meinen wahrscheinlich, dass man dann Endpunkte ersehen müsste, wenn irgendwelche Substanzen im Studienverlauf herausfallen. Dazu ist es absolut nicht gepowert und auch sehr unpräzise, weil man nicht prädefiniert hat, wann man in der großen Kohorte einer Studie Substanzen absetzt und nicht absetzt. Dazu ist so ein Studiendesign nie sensitiv genug. Im Prinzip, wenn man jetzt eine Studie wahrscheinlich mit 100.000 Leuten über einen langen Zeitraum machen würde, wäre das so. Es gibt einige Beispiele, wo das hypothetisiert wird. In der ANDROMEDA-Studie mit Dronedaron steigt die GFR an, und da gab es mehr Drop-outs für Mineralokortikoid-Antagonisten und mehr Herzinsuffizienzendpunkte. Da war das eine Hypothese, dass das das Ergebnis erklärt, aber es war nie wirklich zu beweisen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Böhm. – Herr Professor Mühlbauer hat sich auch dazu gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich möchte das nur kurz kommentieren. Ich oute mich jetzt einmal als Nephropharmakologe, und wie ich schon angedeutet habe, freue ich mich auf die Anhörung irgendwann einmal, wenn Empagliflozin vielleicht spezifisch für die Niereninsuffizienz zugelassen wird. Ich stimme Herrn Böhm absolut zu, dass dieser Slope in der Welt der diabetischen Nephropathie oder in verschiedenen anderen glomerulären Formen durchaus akzeptiert ist, aber dieser Slope ist nicht so sehr für die Herzinsuffizienz respektive für die Niereninsuffizienz begleitend zu einer Herzinsuffizienz. Das sind andere Mechanismen, die kennen wir nicht ganz so genau wie bei den chronischen Niereninsuffizienzen. Es ist durchaus plausibel, dass es so sein könnte, aber es ist keineswegs bewiesen. Ich möchte noch mal sagen: Wir reden heute über die Herzinsuffizienz und nicht über die Niereninsuffizienz. Dementsprechend schauen wir auf die primären Endpunkte – da wiederhole ich mich jetzt nicht –, und da hat die AkdÄ ihre berechtigten Zweifel und sieht

einen Effekt, aber der ist gering, und er ist noch mit gewissen Unsicherheiten behaftet, was die verschiedenen Punkte angeht, die ich jetzt nicht wiederhole.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Mühlbauer. – Direkt dazu hat sich Herr Dr. Henschel vom pharmazeutischen Unternehmer gemeldet. Bitte schön, Herr Henschel.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Ich glaube, Herr Böhm hatte noch eine Meldung. Wir können das gerne vorziehen, wenn es direkt zu dem Punkt ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Böhm, war das direkt noch dazu?

Herr Prof. Dr. Böhm (DGK): Ja, ganz kurz. Ich wollte nur zur Hypothesengenerierung sagen: Wir haben beim Diabetes genauso angefangen wie jetzt für die Herzinsuffizienz.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Jetzt ist Herr Dr. Henschel dran.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Herzlichen Dank. – Herr Professor Mühlbauer, Sie haben gerade den primären Endpunkt der Studie genannt. Der primäre Endpunkt war eine Kombination von kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Hier haben wir keine Interaktion gesehen, und der Endpunkt war auch signifikant. Das ist der originäre primäre Endpunkt dieser Studie gewesen.

Dann vielleicht kurz nur zur absoluten Risikoreduktion: Dies ist sicher auch relevant, definitiv. Wir sehen nur in den AMNOG-Verfahren grundsätzlich, dass hier ein starker Fokus auf die relative Risikoreduktion gesetzt wird, was wir nachvollziehen können, weil in der Regel die absolute Risikoreduktion kleiner ist. Das ist, glaube ich, so. Dann noch ein Punkt: Zur Lebensqualität haben wir bislang noch nicht geantwortet. Dazu würde ich gerne an Frau Schepers abgeben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dann hat Frau Schepers noch das Wort, danach ist Herr Marx dran.

Frau Schepers (Boehringer): Wir möchten gerne darauf hinweisen, dass wir in der Zwischenzeit zusätzlich eine Analyse zur Verbesserung der Lebensqualität angefertigt haben, um die Vergleichbarkeit der Lebensqualitätsanalysen zu gewährleisten. Wir haben die Methoden, die beim Nutzenbewertungsverfahren für Dapagliflozin herangezogen wurden, angewendet und erhalten als Ergebnis, dass wir für Empagliflozin einen signifikanten Vorteil sehen, und zwar für die Verbesserung um 15 Punkte für den Endpunkt KCCQ-Overall Summary Score.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Schepers. – Jetzt Herr Marx vom GKV-Spitzenverband. Bitte schön, Herr Marx.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an die Kliniker. Es geht um die Einschlusskriterien der Studie und darauf folgend um die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Mir ist aufgefallen, dass im Gegensatz zur DAPA-HF-Studie der NT-proBNP-Wert stark erhöht war, um in die Studie eingeschlossen werden zu können, bis zu 2.500 pg/ml, je nachdem, wie die Ejektionsfraktion war. In der DECLARE-Studie lag das bei 600 oder 400 pg/ml, je nachdem, wie die Patienten bezüglich ihrer LVEF waren. Meine Frage dazu ist: Kann man wegen dieser hohen NT-proBNP-Spiegel davon ausgehen, dass wir hier stärker von Herzinsuffizienz betroffene Patienten haben? Ist es vielleicht eine bessere Klassifikation als die NYHA-Klassifikation, die gewissen Schwankungen unterliegt? Das wäre meine Frage zu diesen Einschlusskriterien. Darauf aufbauend habe ich eine Frage bezüglich der Umsetzung der zVT, weil wir hier teilweise Patienten haben, die so hohe NT-proBNP-Spiegel haben. Hätten gerade diese Patienten noch mehr mit ARNis behandelt werden müssen? – Das wäre meine Frage.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Die richtete sich an die Kliniker. Wer von den Klinikern kann beginnen, diese Frage zu beantworten? – Bitte schön, Herr Professor Böhm.

Herr Prof. Dr. Böhm (DGK): Die Idee, das so zu machen, ist vor allen Dingen, um die Diagnosesicherheit einer Herzinsuffizienz zu stärken, weil man jetzt in den Leitlinien auch die Herzinsuffizienz mit mittlerer Ejektionsfraktion diskutiert. Das heißt man hat die grenzwertige Ejektionsfraktion mit einem NT-proBNP-Wert noch einmal gesichert. Es kam dann ein NT-proBNP-Wert heraus – Sie zitierten die DAPA-HF-Studie –, der etwa 500 Punkte höher lag.

In der Diskussion und der Bewertung der Leitlinie, die wir gerade fertiggestellt haben, führt das dazu, dass man sagt, dass die Herzinsuffizienz in dem primären Endpunkt, also time-to-first-event für die Herzinsuffizienzhospitalisierung sensibilisiert wird. Das heißt, man hat die größere Wahrscheinlichkeit, erst wegen einer Herzinsuffizienz hospitalisiert zu werden, als zum Beispiel kardiovaskulär zu versterben. So haben wir das in den Fachgesellschaftskommentaren interpretiert, dass man deshalb beim kardiovaskulären Tod weniger sensitiv ist. Aber Sie haben recht: Man wollte dadurch sozusagen die Diagnose der Herzinsuffizienz zusätzlich absichern. So ist die Diskussion zurzeit über diese zusätzliche Bereitstellung des NT-proBNP-Werts beim Einschlusskriterium.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Böhm. – Möchte das noch jemand von den Klinikern ergänzen? – Nein. Dann frage ich Herrn Marx, ob seine Frage beantwortet worden ist?

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Ich glaube, Herr Wille wollte sich noch dazu äußern.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Das habe ich gesehen, Herr Marx. Ich wollte erst einmal Sie fragen, weil Sie der Fragesteller waren.

Herr Dr. Marx: Genau. Es wurde noch nicht beantwortet, ob die Patienten, insbesondere die mit höheren NT-proBNP-Spiegeln, noch mehr mit ARNis hätten behandelt werden sollen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt Herr Dr. Wille, bitte.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich weiß nicht, ob ich diese Frage genau beantworten kann, meine Klinikzeit ist schon etwas her. Ich wollte kurz ergänzen, dass diese NT-proBNP-Werte nicht für die Therapieentscheidung und die Therapieführung, zumindest nicht laut Leitlinie NVL, zumindest wird davon abgeraten. Es ist sicherlich so, wie Herr Böhm gesagt hat zur Diagnosesicherung, aber im Verlauf der Therapie sind diese Werte abhängig von der Therapie noch sehr stark schwankend. Insofern kann ich Ihre Frage nicht exakt beantworten. Ich wollte nur ergänzen, dass in der NVL zumindest die Routineversorgung nicht empfohlen wird, abgesehen von der Diagnosesicherung selber, nicht die Therapie darauf auszurichten. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Wille. – Es hat sich Frau Brückmann dazu gemeldet. – Frau Brückmann, Sie haben das Wort, bitte.

Frau Prof. Dr. Brückmann (Lilly): Ich wollte kurz zu der Rate der ARNis Stellung nehmen. In der Tat lag die Rate der ARNis in der EMPEROR-Reduced-Studie durchaus etwas höher als in der DAPA-HF-Studie, bereits zu Beginn der Studie, als auch die zusätzlichen Initiierungen über die Zeit. Innerhalb der Studie hat am Ende etwa ein Viertel aller Patienten die ARNis mit den bereits genannten Einschränkungen bekommen, dass einige Länder die Substanz noch nicht zugelassen hatten, keine Wiedererstattung geplant war usw., dass das durchaus den deutschen Versorgungsstandard widerspiegelt oder sogar die Zahlen etwas höher liegen als das, was man vom Versorgungsstandard erwarten darf.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Brückmann. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann hätten wir 65 Minuten Fragerunde hinter uns. Ich würde Herrn Dr. Henschel die Möglichkeit geben, diese Befragung aus seiner Sicht zu kommentieren, wie das hier üblich ist. Bitte schön, Herr Dr. Henschel, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die gemeinsame Diskussion. Ich möchte kurz zusammenfassen: Wir haben heute über den Einsatz von Empagliflozin bei chronischer Herzinsuffizienz gesprochen, einer lebensbedrohlichen, fortschreitenden Erkrankung. Dabei ging es unter anderem um die Punkte Nierenfunktion, Lebensqualität und Interaktion bei der Region. Zur Nierenfunktion: Wir sehen hier eine Verringerung schwerwiegender renaler Morbidität. Aus unserer Sicht ist auch in der Herzinsuffizienz die Nierenfunktion ein patientenrelevanter Endpunkt. Zur besseren Vergleichbarkeit haben wir noch einen Endpunkt nachgereicht – wie bereits erwähnt –, der im Beschluss bei Dapagliflozin berücksichtigt wurde. Hier sehen wir auch signifikante Vorteile. Zur Lebensqualität hat Frau Schepers erwähnt, dass wir eine weitere Analyse durchgeführt haben, in der wir auch positive Ergebnisse bei der Verbesserung sehen. Diese Daten können wir sehr gerne nachreichen.

Vielleicht noch ein kurzer Punkt zur Region: Wie gesagt, im primären Endpunkt in der Studie sehen wir keine Interaktion bei der Region.

Lassen sie mich abschließend festhalten: Unter der Behandlung mit Empagliflozin zeigen sich deutliche Vorteile bei der Vermeidung des schwerwiegenden Ereignisses Krankenhauseinweisung. Auch bei der Verbesserung der Nierenfunktion sowie bei der Lebensqualität sehen wir patientenrelevante Vorteile. Ebenso ergeben sich bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen – darüber haben wir heute nicht gesprochen – ausschließlich positive Effekte für Empagliflozin. In der Gesamtschau sehen wir in diesem neuen Anwendungsgebiet deshalb einen Zusatznutzen von Empagliflozin mit dem Ausmaß beträchtlich. – Herzlichen Dank und Ihnen alles Gute.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Henschel. Wenn Sie die Lebensqualitätsdaten nachreichen wollen, sollten Sie das bis Freitag tun. Sie wissen, dass wir im AMNOG-Verfahren immer unter großem Zeitdruck stehen.

Im Übrigen möchte ich mich bei Ihnen allen ganz herzlich für diese Fragerunde bedanken, insbesondere wie immer bei den Klinikern, dass Sie dabei waren. – Die nächste Anhörung findet bereits in drei Minuten statt. Sie können sicher sein, dass das, was hier in der letzten Stunde diskutiert wurde, in die weiteren Debatten einfließen wird. Mit diesen Worten möchte ich diese Anhörung schließen und Ihnen allen eine gute und erfolgreiche Woche wünschen. Vielen Dank und auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 13:08 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2020-B-125-z Empagliflozin

Stand: Mai 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Empagliflozin

zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:
 - o Sacubitril/Valsartan vom 16. Juni 2016 (Patienten ohne Diabetes mellitus: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen; Patienten mit Diabetes mellitus: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Weitere Beschlüsse des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet:

- DMP Herzinsuffizienz (Beschluss vom 19.04.2018, In Kraft getreten am: 24.08.2018)
- DMP Koronare Herzkrankheit (Beschluss vom 19.06.2008)
- Erprobungs-Richtlinie Messung und Monitoring des pulmonalarteriellen Drucks bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III (Beschluss vom 19.10.2017, In Kraft getreten am: 13.01.2018; letzte Änderung vom 21.02.2019, in Kraft getreten am: 04.05.2019)
- Spezialisierte Diagnostik und Therapie der schweren Herzinsuffizienz (NYHA Stadium 3-4) gemäß 116b SGB V (Erkrankungen mit besonderen Krankheitsverläufen, ambulante Behandlungen im Krankenhaus)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Empagliflozin	Empagliflozin wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet
ACE-Hemmer	
Benazepril C09AA07 (Cibacen®)	<ul style="list-style-type: none"> – Essenzielle Hypertonie. – Herzinsuffizienz – zusätzlich zu Diuretika und insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz auch zu Digitalis. (Siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1). (FI Cibacen® 2019-11)
Quinapril C09AA06 (Accupro®)	<ul style="list-style-type: none"> – Essenzielle Hypertonie. – Herzinsuffizienz – zusätzlich zu Diuretika und insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz auch zu Digitalis. (Siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1). (FI Accupro ® 2019-07)
Enalapril C09AA02 (Enalapril Abz®)	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der Hypertonie – Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz – Prävention der symptomatischen Herzinsuffizienz bei Patienten mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF] ≤ 35 %) (FI Enalapril Abz ® 2019-07)
Fosinopril C09AA09 (Fosinorm®)	<ul style="list-style-type: none"> – Essenzielle Hypertonie. – Herzinsuffizienz – zusätzlich zu Diuretika und insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz auch zu Digitalis. (Siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1). (FI Fosinorm ® 2019-01)
Ramipril C09AA05 (Delix®)	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der Hypertonie. – Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz. (FI Ramipril Abz® 2019-05)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Lisinopril C09AA03 (Lisinopril Heumann®)	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung einer Hypertonie. – Behandlung einer symptomatischen Herzinsuffizienz. (FI Lisinopril Heumann® 2019-04)
Perindopril C09AA04 (Coversum®)	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der Hypertonie – Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz (FI Coversum® 2019-02)
Cilazapril C09AA08 (Dynorm®)	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung von Hypertonie. – Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz. (FI Dynorm® 2019-03)
Captopril C09AA01 (Captopril AbZ®)	Hypertonie <ul style="list-style-type: none"> – Captopril AbZ ist zur Behandlung der Hypertonie angezeigt Herzinsuffizienz <ul style="list-style-type: none"> – Captopril AbZ ist indiziert zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit Reduktion der systolischen ventrikulären Funktion, in Kombination mit Diuretika und, wenn erforderlich, mit Digitalis und Betablockern. (FI Captopril® 2019/07)
AT1-Antagonisten	
Valsartan C09CA03 (Valsartan Abz ®)	<u>Hypertonie</u> Behandlung der Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren <u>Herzinsuffizienz</u> Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden oder bei Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber Betablockern als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern, wenn Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten nichtangewendet werden können (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1). (FI Valsartan Abz ® 2017-11)
Candesartan C09CA06 (CandesartanAbz)	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der primären Hypertonie bei Erwachsenen – Behandlung erwachsener Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion (linksventrikuläreEjektionsfraktion ≤ 40 %), wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden, oder als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern bei Patienten, die trotz optimaler Therapie eine symptomatische Herzinsuffizienz aufweisen, wenn Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten nicht vertragen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1 (FI Candesartancilexetil AbZ® 2018-02)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Losartan C09DA01 (Losartan Abz®)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen – Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten, wenn die Behandlung mit einem „Angiotensin-Converting-Enzyme“ (ACE)-Hemmer wegen Unverträglichkeit, oder Gegenanzeige als nicht geeignet erachtet wird. Patienten mit insbesondere Husten, Herzinsuffizienz, die mit einem ACE-Hemmer stabil eingestellt sind, sollten nicht auf Losartan umgestellt werden. Die Patienten sollen eine erniedrigte linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 40\%$ aufweisen sowie unter bestehender Therapie der chronischen Herzinsuffizienz klinisch stabil sein. <p>(FI Losartan Abz ® 2019-08)</p>
<p>Eprosartan C09CA02 (Eprosartan-ratiopharm®)</p>	<p>zur Behandlung des essentiellen Bluthochdrucks (FI Eprosartan-ratiopharm® 2018-03)</p>
<p>Irbesartan C09C A04 (Irbesartan Hennig®)</p>	<p>bei Erwachsenen zur Behandlung der essenziellen Hypertonie. (FI Irbesartan Hennig® 2019-02)</p>
<p>Olmesartan C09CA08 (Olmesartan Heumann®)</p>	<p>Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen (FI Olmesartan Heumann® 2019-09)</p>
<p>Telmisartan C09DA07 (Telmisartan ratiopharm®)</p>	<p>Behandlung der essentiellen Hypertonie (FI Telmisartan ratiopharm® 2018-10)</p>
<p>Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor</p>	
<p>Sacubitril/Val-sartan C09DX04 (Entresto®)</p>	<p>Entresto wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet (siehe Ab-schnitt 5.1). (FI Entresto ® 2019-11)</p>
<p>Betablocker</p>	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Carvedilol C07AG02 (Carvedilol- Teva®)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Essentielle Hypertonie – Chronisch stabile Angina pectoris – Unterstützende Behandlung mittelschwerer bis schwerer stabiler chronischer Herzinsuffizienz <p>(FI Carvedilol-Teva® 2013-12)</p>
<p>Nebivolol C07AB12 Generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der essentiellen Hypertonie – Behandlung der stabilen leichten und mittelschweren chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zur Standardtherapie bei älteren Patienten ≥ 70 Jahren <p>(FI Nebivolol Heumann® 2018-10)</p>
<p>Atenolol C07AB03 generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> – chronische stabile Angina pectoris oder instabile Angina pectoris (falls gleichzeitig Tachykardie oder Hypertonie bestehen) – arterielle Hypertonie <p>(FI Atenolol-CT® 2019-11)</p>
<p>Bisoprolol C07AB07 generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der essenziellen Hypertonie – Behandlung der stabilen chronischen Angina pectoris – Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion, zusätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika sowie optional Herzglykosiden (weitere Informationen siehe 5.1). <p>(FI Bisopropol Heumann® 2013-06)</p>
<p>Metoprolol C07AB02 Generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> – arterielle Hypertonie – koronare Herzkrankheit – hyperkinetisches Herzsyndrom (funktionelle Herzbeschwerden) – tachykarde Herzrhythmusstörungen – Akutbehandlung des Herzinfarkts und Reinfarktprophylaxe <p>(FI Metoprolol Heumann® 2017-11)</p>
<p>Propranolol C07AA05 generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> – arterielle Hypertonie – koronare Herzkrankheit – hyperkinetisches Herzsyndrom (funktionelle Herzbeschwerden) – tachykarde Herzrhythmusstörungen <p>(FI Propra-Ratiopharm® 2014-02)</p>
<p>Sotalol C07AA07 generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Lebensbedrohende symptomatische tachykarde ventrikuläre Herzrhythmusstörungen – Symptomatische und behandlungsbedürftige tachykarde supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen, wie <ul style="list-style-type: none"> ○ Prophylaxe von chronischem Vorhofflimmern nach DC-Kardioversion

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

- Prophylaxe von paroxysmalem Vorhofflimmer

(FI Sotalol-ratiopharm® 2014-09)

Digitalis

Digoxin
C01AA05.
Lenoxin®

- Manifeste chronische Herzinsuffizienz (aufgrund systolischer Dysfunktion).
- Tachyarrhythmia absoluta bei chronischem Vorhofflimmern/Vorhofflattern.

(FI Lenoxin® 2019-09)

Digitoxin
C01AA0
Generisch

- manifeste chronische Herzinsuffizienz (auf Grund systolischer Dysfunktion)
- Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern/Vorhofflattern
- paroxysmales Vorhofflimmern/Vorhofflattern

(FI Digitoxin Teva® 2018-02)

Diuretika

Hydrochlorothiazid
C03AA03
generisch

Adjuvante symptomatische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu ACE-Hemmern. Hinweis: Insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz sollte zusätzlich auch die Anwendung von Digitalis erwogen werden

(FI HCT AbZ 2014-05)

Triamteren/
Hydrochlorothiazid
C03EA01
Generisch

- Arterielle Hypertonie
- Kardiale, hepatogene oder nephrogene Ödeme
- Chronische Herzinsuffizienz

(FI Triamteren comp.-ratiopharm® 2018-10)

Chlortalidon
C03BA04
(Hygroton®)

- Behandlung von kardialen, hepatischen und nephrogenen Ödemen
- Hypertonie
- Manifeste Herzinsuffizienz

(FI Hygroton® 2018-11)

Spironolacton
C03DA01
generisch

Ödeme und/oder Aszites bei Erkrankungen, die mit einem sekundären Hyperaldosteronismus einhergehen

(FI Spironolacton Heumann® 2016-06)

Torasemid
C03CA04
generisch

Behandlung und Vorbeugung des Wiederauftretens kardialer Ödeme und/oder Ergüsse aufgrund einer Herzinsuffizienz

(FI Torasemid Heumann 2016-04)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Piretanid C03CA03 Arelix®	Zur Ausscheidung von Ödemen, bei Herzinsuffizienz zur Herzentlastung (FI Arelix® 2018-11)
Xipamid C03BA10 generisch,	Kardiale, renale und hepatogene Ödeme (FI 2014-09)
Furosemid C03CA01 generisch	Ödeme infolge Erkrankungen des Herzens oder der Leber (FI 2016-05)
Spironolacton + Furosemid C03EB01	Ödeme und/oder Lungenstauung infolge Herzinsuffizienz (FI 2016-10)
Amilorid + Hydrochlorothiazid C03EA4	<ul style="list-style-type: none"> – Hypertonie – kardial bedingte Ödeme (FI Amilorid comp.-ratiopharm® 2018-10)
If-Kanal-Hemmer	
Ivabradin C01EB17 Ivabradin-AbZ®	<ul style="list-style-type: none"> – Ivabradin ist indiziert bei chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV mit systolischer Dysfunktion, bei Patienten im Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz ≥ 75 Schläge pro Minute (bpm), in Kombination mit Standardtherapie einschließlich Betablocker oder wenn Betablockerkontraindiziert sind oder eine Unverträglichkeit vorliegt (siehe Abschnitt 5.1) (FI Ivabradin-AbZ® 2017-10)
Calciumkanal-blocker	
Amlodipin C08CA01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> – Hypertonie – Chronisch stabile Angina pectoris – Vasospastische (Prinzmetal-)Angina (FI Amlodipin [besilat] AbZ® 2019-09)
Verapamil C08DA01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> – Symptomatische koronare Herzkrankheit: <ul style="list-style-type: none"> ○ chronisch stabile Angina pectoris (Belastungsangina) ○ instabile Angina pectoris (Crescendo-angina, Ruheangina)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none">○ vasospastische Angina pectoris (Prinzmetal-Angina, Variant-Angina)○ Angina pectoris bei Zustand nach Myokardinfarkt bei Patienten ohne Herzinsuffizienz, wenn Betarezeptorenblocker nicht angezeigt sind.– Störungen der Herzschlagfolge bei:<ul style="list-style-type: none">○ paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardie○ Vorhofflimmern/Vorhofflattern mit schneller AV-Überleitung (außer bei WPW-Syndrom oder Lown-Ganong-Levine-Syndrom, siehe unter Abschnitt 4.3)– Hypertonie <p>(FI Verapamil Hennig® 2019-01)</p>
Diltiazem C08DB01 generisch	<ul style="list-style-type: none">– Symptomatische koronare Herzkrankheit:<ul style="list-style-type: none">○ chronisch stabile Angina pectoris (Belastungs-Angina)○ instabile Angina pectoris (Crescendo-Angina, Ruhe-Angina)○ vasospastische Angina pectoris (Prinz-metal-Angina, Variant-Angina)– Hypertonie <p>(FI Diltiazem-ratiopharm® 2015-08)</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-125-z (Empagliflozin)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 21. April 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	10
3.3 Systematische Reviews.....	10
3.4 Leitlinien.....	34
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	72
Referenzen	86
Anhang	88

Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmer
AMSTAR	Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews
ARB	Angiotensinrezeptorblocker
ARNI	Angiotensin Rezeptor Neprilysin Inhibitor
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BB	Betablocker
CHF	Chronic Heart Failure
CPG	Committee for Practice Guidelines
CrI	Credible Intervals
ECRI	ECRI Guidelines Trust
eGFR	estimated by Gomerular Filtration Rate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDG	Guideline Development Group
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HF	Heart Faillure
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction
HFmrEF	Heart Failure with imd-range Ejection Fraction
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
MRA	Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-Analysis
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RR	Relatives Risiko
SCD	Sudden Cardiac Death
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
WRF	Worsening Renal Function

1 Indikation

Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:

Jardiance ist indiziert bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener (HFpEF) oder reduzierter (HFrEF) Ejektionsfraktion zusätzlich zum Therapiestandard (Standard of Care).

Indikation für die Synopse:

Herzinsuffizienz bei Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF).

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Herzinsuffizienz durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.03.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1962 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 17 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2016 [8].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Sacubitril/Valsartan

Anwendungsgebiet

Entresto® wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

ACE-Hemmer, und sofern angezeigt, Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber ACE-Hemmer (Enalapril) in Kombination mit einem Betablocker

Patienten ohne Diabetes mellitus:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Patienten mit Diabetes mellitus:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2019 [6].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Drucks mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III (MM-pul-art-Druck-Herzinsuff); zuletzt geändert am 21. Februar 2019

Anwendungsgebiet

Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III (Population) die Messung und das Monitoring des pulmonalarteriellen Drucks mittels implantierten Sensors (Intervention) gegenüber einem nicht-invasiven Monitoring (Vergleichsintervention) durch eine optimierte Therapie zu einer Verbesserung patientenrelevanter Zielgrößen führt (Endpunkte).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

(1) Für die Intervention wird den Patientinnen und Patienten ein Sensor in der Pulmonalarterie platziert, mit dem ein telemedizinisches Monitoring des pulmonalarteriellen Drucks durchgeführt wird.

(2) Als Vergleichsintervention kommt ein Monitoring ohne pulmonalarterielle Druckmessung zum Einsatz, das allein die regelmäßige Selbstmessung von mindestens Körpergewicht und

Blutdruck sowie die Erfassung von Symptomen umfasst.² Den Patientinnen und Patienten, die die Vergleichsintervention erhalten, wird kein Pulmonaldrucksensor implantiert.

G-BA, 2020 [7].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL); zuletzt geändert am 27. März 2020

Anlage 13: Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

- 1 Behandlung nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft unter Berücksichtigung von evidenzbasierten Leitlinien oder nach der jeweils besten, verfügbaren Evidenz sowie unter Berücksichtigung des jeweiligen Versorgungssektors (§ 137f Abs. 2 Satz 2 Nr. 1 SGB V)

1.2 Diagnostische Kriterien zur Abgrenzung der Zielgruppe

Zur Zielgruppe gehören Patientinnen und Patienten mit gesicherter Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz bei systolischer Dysfunktion, bei denen eine Einschränkung der linksventrikulären Auswurfleistung (Ejektionsfraktion, LVEF) $\leq 40\%$ festgestellt wurde. Die LVEF muss durch ein bildgebendes Verfahren bestimmt worden sein.

Auch asymptomatische Patientinnen und Patienten können am DMP teilnehmen, wenn eine Einschränkung der LVEF $\leq 40\%$ bereits nachgewiesen wurde.

1.4 Therapeutische Maßnahmen

1.4.2 Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz

1.4.2.1 Allgemeine Grundsätze der medikamentösen Therapie

Unter Berücksichtigung der Kontraindikationen sollen vorrangig Medikamente zur Behandlung der Herzinsuffizienz verwendet werden, deren positiver Effekt und deren Sicherheit im Hinblick auf die Erreichung der in Nummer 1.3 genannten Therapieziele in randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) nachgewiesen wurden.

Um die nachgewiesene Morbiditäts- und Mortalitätsreduktion zu erreichen, soll eine vorsichtige Aufdosierung unter engmaschiger Kontrolle der subjektiven Verträglichkeit, der Vitalparameter und der laborchemischen Befunde erfolgen.

Die Titration soll in kleinen Schritten und mit der gebotenen Wartezeit zur Beobachtung der Wirkung erfolgen. Insbesondere bei bestehender Komorbidität sollten Blutdruck, Herzfrequenz, Herzrhythmus und der Elektrolythaushalt (Natrium und Kalium) sowie die Nierenfunktion kontrolliert werden.

1.4.2.2 Spezifische medikamentöse Therapieempfehlungen

Empfohlene medikamentöse Therapie für potentiell alle symptomatischen Patientinnen und Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz:

Therapie mit Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmern (ACE-Hemmer):

Für alle Patientinnen und Patienten mit einer LVEF $\leq 40\%$ wird, unabhängig vom Schweregrad der Herzinsuffizienz, eine Therapie mit einem ACE-Hemmer empfohlen. Eine Behandlung mit ACE-Hemmern verbessert die Prognose und Symptomatik der Erkrankung. Es sollen insbesondere ACE-Hemmer verwendet werden, für die eine Wirksamkeit in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz belegt ist.

Die jeweilige Zieldosis ist durch eine langsame Steigerung der Dosierung anzustreben. Wenn die optimale Zieldosis nicht erreicht wird, erfolgt die Behandlung in der maximal von der Patientin oder vom Patienten tolerierten Dosis.

Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern (Betablocker):

Alle klinisch stabilen Patientinnen und Patienten sollten einen Betablocker erhalten. Es sollen nur Betablocker verwendet werden, für die eine Wirksamkeit in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz belegt ist (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol succinate (CR/XL), Nebivolol für Patientinnen und Patienten > 70 Jahre).

Die jeweilige Zieldosis ist durch eine langsame Steigerung der Dosierung anzustreben. Wenn die optimale Zieldosis nicht erreicht wird, erfolgt die Behandlung in der maximal von der Patientin oder vom Patienten tolerierten Dosis.

Die Dosierung von ACE-Hemmern und von Betablockern ist bei symptomatischer Hypotonie entsprechend anzupassen, so dass die Behandlung von der Patientin oder vom Patienten toleriert wird. Dabei ist zu beachten, dass vor einer Dosisreduktion aufgrund einer symptomatischen Hypotonie zunächst die Dosierung der übrigen blutdrucksenkenden Begleitmedikation reduziert wird.

Therapie mit Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA):

Patientinnen und Patienten mit einer LVEF $\leq 30\%$, die trotz optimaler Therapie mit ACE-Hemmer und Betablocker und Diuretikum im Stadium NYHA II-IV sind, sollten additiv mit MRA in niedriger Dosierung behandelt werden. Voraussetzungen bei Therapiebeginn sind eine ausreichende Nierenfunktion und der Ausschluss einer Hyperkaliämie. Es ist zu beachten, dass mit steigender Dosierung die Gefahr einer Hyperkaliämie zunimmt. Daher sind in diesem Fall in der Einstellungsphase in der Regel vierwöchentliche Kontrollen des Serum-Kaliums in den ersten drei Monaten erforderlich, danach in regelmäßigen Abständen.

Empfohlene medikamentöse Therapie für ausgewählte Patientengruppen mit systolischer Herzinsuffizienz:

Therapie mit Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten (Angiotensinrezeptorblocker - ARB):

Bei Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung mit ACE-Hemmern nicht tolerieren (z.B. aufgrund eines ACE-Hemmer bedingten Hustens), kann der Wechsel auf einen ARB zur Beschwerdebesserung oder zur Beschwerdefreiheit führen.

Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem ARB (duale Renin-Angiotensin-Aldosteron-System - RAAS-Blockade) wird aufgrund des ungünstigen Nutzen-Schaden-profils nicht empfohlen.

Therapie mit Ivabradin:

Bei Patientinnen und Patienten mit einer LVEF $\leq 35\%$ und persistierenden Symptomen (NHYA II-IV), trotz einer Behandlung mit einer evidenzbasierten Betablockerdosierung (oder maximal

tolerierte Dosis oder Betablocker-Unverträglichkeit/-Kontraindikation), einem ACE-Inhibitor (oder ARB) und einem MRA (oder ARB), die einen stabilen Sinusrhythmus und eine Ruheherzfrequenz ≥ 75 Schläge/Minute aufweisen, sollte eine ergänzende Medikation mit Ivabradin erwogen werden. Liegt kein stabiler Sinusrhythmus vor, soll die Therapie mit Ivabradin beendet werden.

Therapie mit einem Angiotensin Rezeptor Neprilysin Inhibitor (ARNI):

Bei Patientinnen und Patienten, die unter einer optimalen Therapie mit einem ACE-Hemmer/ARB, einem Betablocker und einem MRA weiterhin symptomatisch sind, wird eine Umstellung des ACE-Hemmers/ARB auf ARNI (Sacubitril/Valsartan) empfohlen. Langzeitdaten mit Blick auf seltenere mögliche Nebenwirkungen mit dieser Therapie liegen bislang nicht vor.

Therapie mit Diuretika:

Alle Patientinnen und Patienten, die Stauungszeichen aufweisen, sollen mit Diuretika behandelt werden, da Diuretika die wichtigste Therapieoption zur Kontrolle des Volumenstatus darstellen. Der Nutzen ist belegt für Schleifendiuretika und Thiaziddiuretika. In Kombination mit der mortalitätssenkenden Therapie soll die zur Symptomkontrolle niedrigste erforderliche Dosis verwendet werden.

Therapie mit Herzglykosiden (Digitalis):

Alle Patientinnen und Patienten, die trotz Therapie mit einem Betablocker ein chronisches therapierefrakteres tachykardes Vorhofflimmern aufweisen, kann eine zusätzliche Therapie mit Digitalis erwogen werden. Für Patientinnen und Patienten mit Sinusrhythmus stellt Digitalis lediglich ein Reservemedikament dar und sollte bei diesen Patientinnen und Patienten nur gegeben werden, wenn sie trotz Ausschöpfung der vorgenannten medikamentösen Therapie weiterhin im Stadium NYHA III-IV sind.

Orale Antikoagulationstherapie:

Bei Vorhofflimmern besteht ein besonders hohes Risiko für thrombembolische Ereignisse, sodass hier in der Regel eine effektive orale Antikoagulation (bei Vitamin-K-Antagonisten INR 2-3) durchzuführen ist. In diesem Fall sollte eine ggf. bestehende Thrombozytenaggregationshemmung in der Regel beendet und auf die orale Antikoagulation umgestellt werden. Über eine in besonderen Situationen (z. B. Stent-Implantation) dennoch indizierte Kombinationstherapie ist in Kooperation mit der qualifizierten Fachärztin oder dem qualifizierten Facharzt bzw. der qualifizierten Einrichtung zu entscheiden. Die Herzinsuffizienz allein ist keine Indikation für eine orale Antikoagulation.



G-BA, 2011 [5].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V: Anlage 3 Erkrankungen mit besonderen Krankheitsverläufen im Katalog gem. § 116b Abs. 3 SGB V; zuletzt geändert am 15. Dezember 2011

4. Spezialisierte Diagnostik und Therapie der schweren Herzinsuffizienz (NYHA Stadium 3 - 4)	
Konkretisierung der Erkrankung und des Behandlungsauftrages mittels Angabe von Diagnosen (mit ICD-Kodifizierung) mit diagnostischen und therapeutischen Prozeduren	<p>Konkretisierung der Erkrankung: Patienten und Patientinnen mit schwerer Herzinsuffizienz der Stadien NYHA 3 (I50.13) oder NYHA 4 (I50.14) oder entsprechender Stadien einer Rechtsherz- oder Globalinsuffizienz (ICD I50.0-, I50.9) oder Patienten und Patientinnen, die innerhalb der letzten 12 Monate mindestens einmal vollstationär wegen einer Herzinsuffizienz der Stadien NYHA 3 oder NYHA 4 behandelt worden sind.</p> <p>Konkretisierung des Behandlungsauftrages: Spezialisierte Diagnostik und Therapie von Patientinnen und Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz</p> <p>Zur spezialisierten Diagnostik und Therapie werden im Allgemeinen folgende Leistungen erbracht, sie sind Teil der vertragsärztlichen Versorgung, z. T. existieren Qualitätsvereinbarungen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Anamnese• körperliche Untersuchung• Beratung• Laboruntersuchungen (z. B. BNP, Troponin T / I, Digitalis-spiegel, genetische Analysen bei fam. CMP)• bildgebende Untersuchungen z. B.<ul style="list-style-type: none">-Röntgenuntersuchungen-CT-Untersuchungen-MRT• Sonographie, z. B. Duplexsonographie• Echokardiographie• Stressechokardiographie• transösophageale Echokardiographie EKG-Untersuchungen, inkl. 24 Std. EKG• 24 Std. Blutdruckmessung• Ergometrie, Spiroergometrie• Herzkatheter-Untersuchungen• Blutgasanalyse• Lungenfunktionsmessungen• Myokardszintigraphie,• medikamentöse Therapie• Diagnostik und Therapie von Herzrhythmusstörungen (einschließl. interventioneller Verfahren), soweit im EBM enthalten• Versorgung mit Herzschrittmachern• Funktionsanalysen von Herzschrittmachern, implantierten Kardiovertem und/oder implantierten Defibrillatoren• Hypertonieschulung / INR-Patientenschulung• Herzsportgruppen <p>Bei progredientem Krankheitsverlauf oder Komplikationen sowie bei besonderen Fragestellungen können noch weitere Maßnahmen notwendig werden.</p>
Sächliche und personelle Anforderungen	Hinsichtlich der fachlichen Befähigung, der Aufrechterhaltung der fachlichen Befähigung, den apparativen, organisatorischen, räumlichen Voraussetzungen einschließlich der Überprüfung der Hygienequalität gelten die
	<p>Qualitätssicherungs-Vereinbarungen nach § 135 Abs. 2 SGB V entsprechend.</p> <p>Darüber hinaus gilt: Krankenhäuser verfügen über eine kardiologische Fachabteilung oder über eine Abteilung für Innere Medizin mit einem Schwerpunkt Kardiologie zur stationären Versorgung der Patientinnen und Patienten sowie eine Intensivstation.</p> <p>Die Betreuung von Patientinnen und Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz erfolgt in einem interdisziplinären Team, das durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Schwerpunkt Kardiologie geleitet wird.</p> <p>In die interdisziplinäre Zusammenarbeit sollen folgende Fachabteilungen und/oder Fachärzte oder Fachärztinnen bzw. Disziplinen bei Bedarf einbezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none">• Labormedizin• Radiologie• Nephrologie• Nuklearmedizin• Kardiochirurgie• Transplantationsmedizin <p>Diese Fachdisziplinen können auch durch vertraglich vereinbarte Kooperationen mit externen Leistungserbringern, mit niedergelassenen Vertragsärztinnen oder Vertragsärzten oder anderen nach § 108 SGB V zugelassenen Krankenhäusern eingebunden werden.</p> <p>Eine 24-Stunden-Notfallversorgung mindestens in Form einer Rufbereitschaft muss für die Fachdisziplin Kardiologie gewährleistet sein.</p> <p>Das Krankenhaus muss mindestens 500 dieser Patienten pro Jahr behandeln.</p> <p>Qualifikationsvoraussetzungen an das Behandlungsteam: Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Behandlungsteams müssen über ausreichende Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz verfügen und sollen regelmäßig an spezifischen Fortbildungsveranstaltungen sowie interdisziplinären Fallkonferenzen teilnehmen, sowie Kompetenz in der Hypertonieschulung / INR -Patientenschulung erwerben.</p> <p>Verpflichtung zur Dokumentation und Auswertung: Das Krankenhaus führt eine Dokumentation durch, die eine ergebnisorientierte und qualitative Beurteilung der Behandlung ermöglicht.</p> <p>Leitlinienorientierte Behandlung: Die Behandlung soll sich an medizinisch wissenschaftlich anerkannten und möglichst qualitativ hochwertigen Leitlinien orientieren, die auf der jeweils besten verfügbaren Evidenz basieren.</p>
Überweisungserfordernis	Bei Erstzuweisung besteht ein Überweisungserfordernis durch einen Vertragsarzt oder eine Vertragsärztin (im Ausnahmefall im stationären Bereich als Konsil oder hausinterne Überweisung).

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Al-Gobari M et al., 2018 [1].

Effectiveness of drug interventions to prevent sudden cardiac death in patients with heart failure and reduced ejection fraction: an overview of systematic reviews

Fragestellung

To summarise and synthesise the current evidence regarding the effectiveness of drug interventions to prevent sudden cardiac death (SCD) and all-cause mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).

Methodik

Population:

- HF patients with an ejection fraction $\leq 45\%$

Intervention/Komparator:

- Beta-blockers (BBs) vs. placebo ,usual care‘
- Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-i) vs. Placebo
- Angiotensin receptor blockers (ARBs) vs. Placebo or ACE-i.
- Antialdosterones or mineralocorticoid receptor antagonists vs. Placebo, ,usual care‘
- Sacubitril; valsartan/ACE-i
- Combined ARB/neprilysin inhibitors vs. placebo
- [Amiodarone, statins or fish oil supplementation vs. Placebo: nicht zugelassen für AWG]
- we categorised the evidence of the included interventions into three categories: (1) effective interventions; (2) ineffective interventions; and (3) uncertain evidence (conflicting or inconclusive evidence).

Endpunkte:

- sudden cardiac death (SCD) and/or all-cause mortality

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, ISI Web of Science and Cochrane Library from inception to May 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR) & Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 41 trials

Charakteristika der Population:

- population of the included reviews consisted of HF patients with an ejection fraction $\leq 45\%$ in most studies and a corresponding New York Heart Association classification ranging from I to IV.
- All reviews were systematic, except two reviews for antiarrhythmic drugs (AADs).
- At the time of their publication, 15 out of 41 reviews (37%) had corresponding authors based in the USA, 7 (17%) in Canada, 6 (15%) in China, 3 in Chile, 2 in France, 2 in the UK and the 6 remaining in other countries.

Qualität der Studien:

- AMSTAR scores for quality assessment of the included reviews widely ranged from 2 to 10 (out of 11).
- The quality of evidence for BBs and antialdosterone agents obtained a high quality on the GRADE scale, while ACE-i, amiodarone and statins obtained a moderate quality. However, combined ARB/neprilysin inhibitors had a moderate and high quality for SCD and all-cause mortality outcomes, respectively, whereas ARBs had a low quality of evidence (table 2).

Studienergebnisse:

- Beta-blockers, antialdosterones and combined ARB/neprilysin inhibitors appeared effective to prevent SCD and all-cause mortality (table 2).
- ACE-i significantly reduced all-cause mortality but not SCD events (table 2)..
- ARBs and statins were ineffective where antiarrhythmic drugs and omega-3 fatty acids had unclear evidence of effectiveness for prevention of SCD and all-cause mortality (table 2).



Table 2 Summary of findings and GRADE evaluation for sudden cardiac death (SCD) and all-cause mortality prevention

Drug interventions for SCD and all-cause mortality prevention in heart failure patients

Outcome	Intervention/comparison	Assumed risk with comparator	Corresponding risk with intervention	Relative effect (95% CI)	Number of participants (no. of studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
SCD							
	Beta-blockers/placebo	77 per 1000	54 per 1000 (49–60)	OR 0.69 (0.62 to 0.77)	24 779 (26 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High*	I ² =0% (p=0.57)
	Antialdosterone inhibitor/ placebo; †usual care‡	61 per 1000	49 per 1000 (41–60)	RR 0.81 (0.67 to 0.98)	8301 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High*	I ² =8% (p=0.36)
	ARB; neprilysin inhibitor/ACE-i	74 per 1000	60 per 1000 (51–70)	RR 0.81 (0.69 to 0.95)	8399 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ Moderate†	
	ACE-i/placebo	59 per 1000	54 per 1000 (43–65)	OR 0.91 (0.73 to 1.11)	6988 (30 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate‡	I ² =0% (p=0.94)
	ARB (or ARB+ACE i)/Placebo; ACE-i	See comment	See comment	Not estimable	13 884 (5 RCTs)	⊕⊕⊖⊖ Low†§	I ² =78% (p=0.010). Overall, we did not pool the studies because of heterogeneity
	Statins/placebo; †usual care‡	108 per 1000	100 per 1000 (76–131) (99 per 1000 (72–131))	RR 0.92 (0.7 to 1.21) (OR 0.90 (0.64 to 1.24))	10 077 (8 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate¶	I ² =42.6% (p=0.094)
	Amiodarone/placebo; †usual care‡	118 per 1000	93 per 1000 (79–110)	RR 0.79 (0.67 to 0.93)	5006 (11 RCTs)	⊕⊕⊖⊖ Low†‡	
	Omega 3 fatty acids/placebo; †usual care‡	93 per 1000	88 per 1000 (77–102)	RR 0.94 (0.82 to 1.09)	6975 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ Moderate†	
All-cause mortality							
	Beta-blockers/placebo	178 per 1000	127 per 1000 (113–141)	OR 0.67 (0.59 to 0.76)	24 779 (26 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High*	I ² =40 % (p = 0.02)
	Antialdosterone inhibitor / placebo; †usual care‡	200 per 1000	162 per 1000 (146–176)	RR 0.81 (0.74 to 0.88)	9019 (10 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	I ² = 0% (p= 0.56)
	ARB; neprilysin inhibitor /ACE -i	183 per 1000	158 per 1000 (145–172)	RR 0.86 (0.79 to 0.94)	14 742 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	I ² = 0% (p = 0.42)
	ACE-i/placebo	219 per 1000	178 per 1000 (158–198)	OR 0.77 (0.67 to 0.88)	7105 (32 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate	I ² =0% (p= 0.95)
	ARB (or ARB+ACE -i)/ placebo; ACE-i.	183 per 1000	177 per 1000 (161–197)	RR 0.97 (0.88 to 1.08)	19 510 (27 RCTs)	⊕⊕⊖⊖ Low†**	I ² = 24% (p = 0.14)
	Statins/placebo; †usual care‡	273 per 1000	240 per 1000 (205–278) (233 per 1000 (199–273))	RR 0.88 (0.75 to 1.02) OR 0.81 (0.66 to 1)	11 024 (13 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate¶	I ² = 37.7% (p =0.063)
	Amiodarone/placebo; †usual care‡	264 per 1000	237 per 1000 (211–266)	RR 0.90 (0.80 to 1.01)	5006 (11 RCTs)	⊕⊕⊖⊖ Low†‡	
	Omega 3 fatty acids/ placebo; †usual care‡	291 per 1000	274 per 1000 (253–294)	RR 0.94 (0.87 to 1.01)	6975 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ Moderate	

*Although graded high, this might be downgraded into moderate if we strictly consider the risk of bias of primary studies other than an overall estimation.

†Estimation comes from one single clinical trial. No data obtained from other relevant studies for this outcome.

‡The studies reported to generally have a moderate to high risk of bias due to allocation concealment and blinding reporting.

¶Likelihood of publication bias presence with an asymmetric funnel plot.

§Inconsistent results ranged from no effect to insignificant increase of events (I² = 71%).

**Most studies have small sample and wide CIs including no effect with appreciable harm or benefit.

ACE-i, ACE inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; GRADE, Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; I², between-study variance due to heterogeneity; RR, risk ratio.

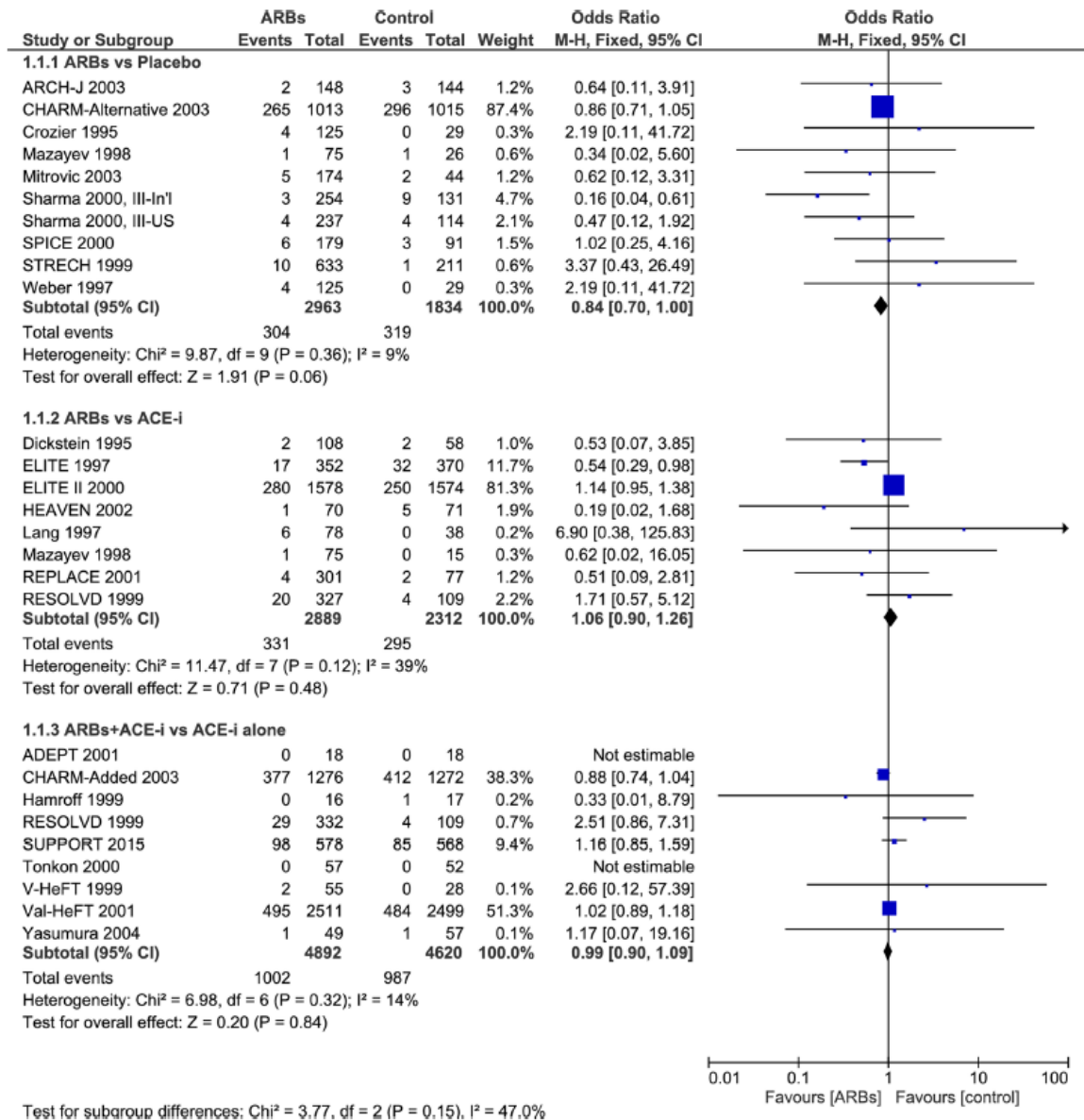
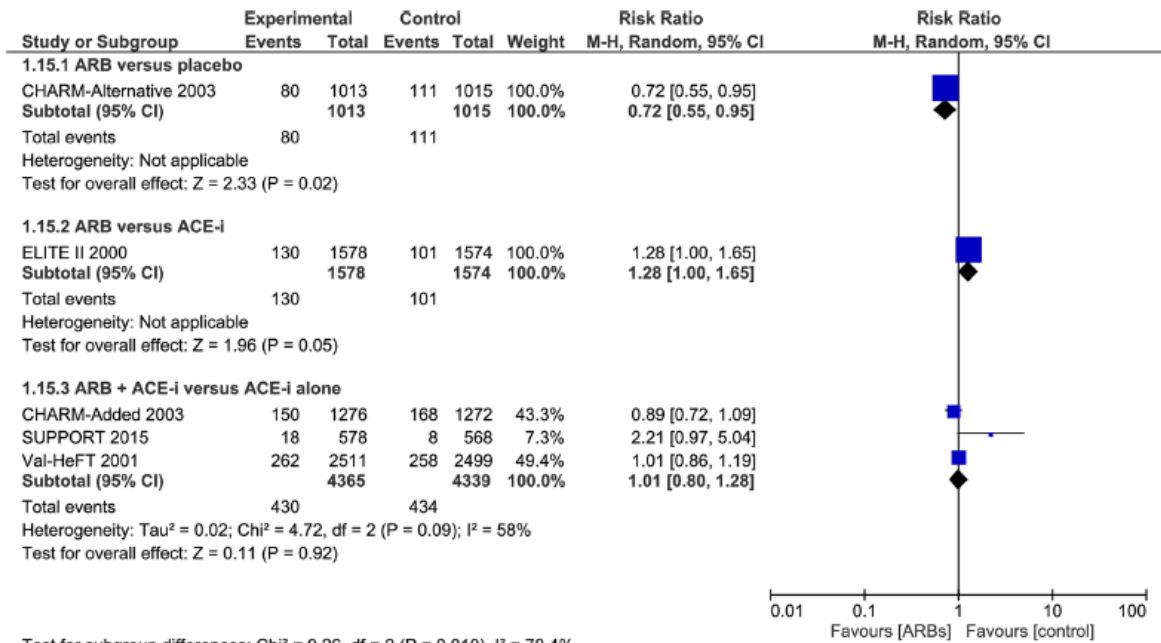


Figure 2 Efficacy of angiotensin receptor blockers (ARBs) compared with placebo, angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE-i) or combined in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) for the prevention of all-cause mortality.



Test for subgroup differences: Chi² = 9.26, df = 2 (P = 0.010), I² = 78.4%

Figure 3 Efficacy of angiotensin receptor blockers (ARBs) compared with placebo, angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE-i) or combined in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) for the prevention of sudden cardiac death (SCD).

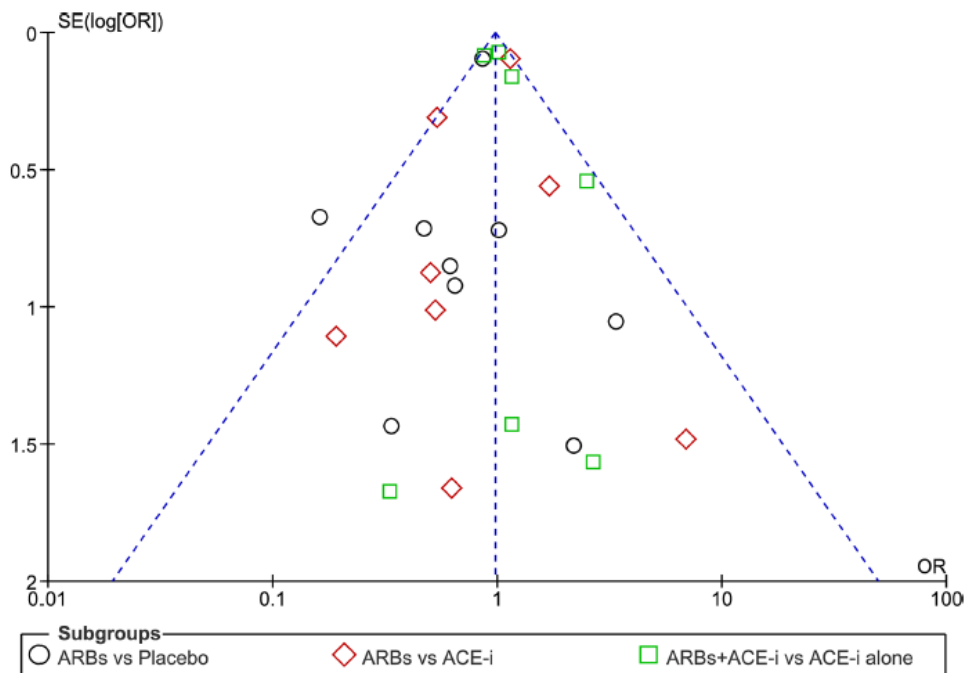


Figure 4 Funnel plot of SE (log OR) by OR to evaluate publication bias for the efficacy of angiotensin receptor blockers (ARBs) compared with control in heart failure and reduced ejection fraction (HFrEF) for the prevention of all-cause mortality.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our overview indicates that only three drug interventions (BBs, antialdosterones, combined ARB/nepriylsin inhibitors) significantly reduce SCD and improve overall survival among individuals with HF and reduced ejection fraction. However, there is no evidence of effectiveness of ARBs to reduce neither all-cause mortality nor SCD (with a low quality of evidence), and ACE-

i do not significantly reduce SCD events. When the goal of drug therapy is to reduce SCD, especially in high-risk patients, our synthesis supports the use of the most effective regimen.

Kommentare zum Review

We did not assess the AMSTAR score for six studies, of which two ^{46 47} were narrative reviews, two ^{25 44} were individual participant or patient data meta-analyses and the other two ^{26 32} were overviews of reviews.

Hartmann C et al., 2018 [9].

The effect of ivabradine therapy on heart failure patients with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To study the additional effect of therapy with ivabradine in terms of cardiovascular death, all-cause mortality, hospitalization due to HF, heart rate and functional status in studies reporting those effects in HFrEF populations.

Methodik

Population:

- Adult patients with chronic HFrEF and with the majority using beta-blockers

Intervention/Komparator:

- Ivabradine vs. carvedilol/bisoprolol/placebo

Endpunkte:

- cardiovascular death, all-cause mortality, hospitalization due to HF, heart rate and functional status outcomes before and after therapy

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase, Medline, Pubmed, Cochrane Library, CINAHL, Web of Science, Scopus, SciELO and LILACS databases for studies published up to June 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven trials (n= 17,747 participants)

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of included studies

Study, year	Reference number	Location	N	Male	Age (years)	Population	LVEF (%)	Ischemic HF	Baseline HR (beats/min)	Beta-blocker use	≥50% beta-blocker target dose	Beta-blocker target dose (%)	Intervention	Control	Duration (months)
Tsutsui et al. (2016)	[15]	Japan	103	85.7	59.0 (13.1)	Chronic HF, LVEF ≤ 35% and HR ≥ 75 beats/min	28.4 (5.1)	42.9	82.7 (7.4)	92.9	63.3	35	Ivabradine 7.5 mg BID	Placebo	1.5
Volterrani et al. (2011)	[14]	Italy	80	68	66.8 (9.5)	Chronic HF and NYHA II and III	27 (4.9)	81	76.7 (12.8)	100	100	Not reported	Ivabradine 5 mg BID	Carvedilol	3
Amosova et al. (2011)	[11]	Italy	29	89.7	59.0 (5.4)	Ischemic HF and LVEF < 45%	39.1 (5.5)	100	75.9 (2.97)	100	100	41.4	Ivabradine 7.5 mg BID	Bisoprolol	2
Mansour et al. (2011)	[12]	Egypt	53	60	49.0 (13)	Idiopathic dilated cardiomyopathy, LVEF < 40% and HR > 70 beats/min	30.2 (5.6)	0	84 (10)	100	19	Not reported	Ivabradine 7.5 mg BID	Carvedilol	3
Sarullo et al. (2010)	[13]	Italy	60	75	52.7 (5.3)	Chronic HF, LVEF ≤ 40% and HR > 70 beats/min	29.8 (6.0)	100	75 (3)	60	Not reported	Not reported	Ivabradine 7.5 mg BID	Placebo	3
Swedberg et al., 2010	[8]	37 countries	6505	76	60.4 (11.4)	Chronic HF, LVEF ≤ 35% and HR ≥ 70 beats/min	29 (5.1)	68	79.9 (9.6)	89	56	26	Ivabradine 7.5 mg BID	Placebo	22.9
Fox et al., 2008	[7]	33 countries	10,917	83	65 (8.4)	Stable coronary artery disease and LVEF < 40%	32.4 (5.5)	100	71.6 (9.9)	87	Not reported	Not reported	Ivabradine 7.5 mg BID	Placebo	19

Data are shown as n (%) or mean ± SD. HF heart failure, LVEF left ventricular ejection fraction, NYHA New York Heart Association, HR heart rate, BID twice daily

Qualität der Studien:

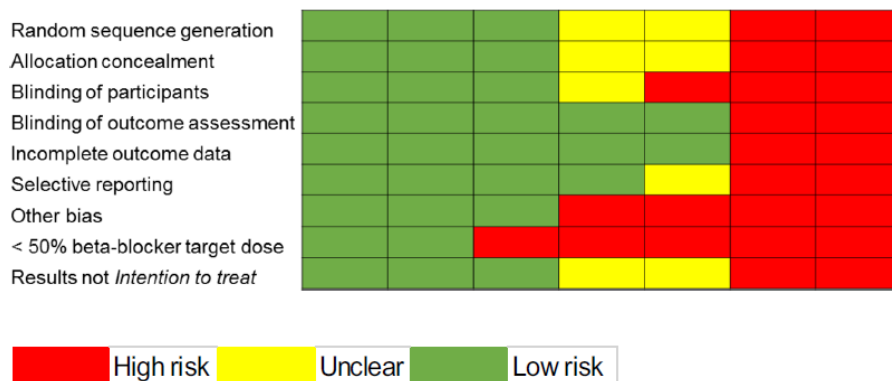
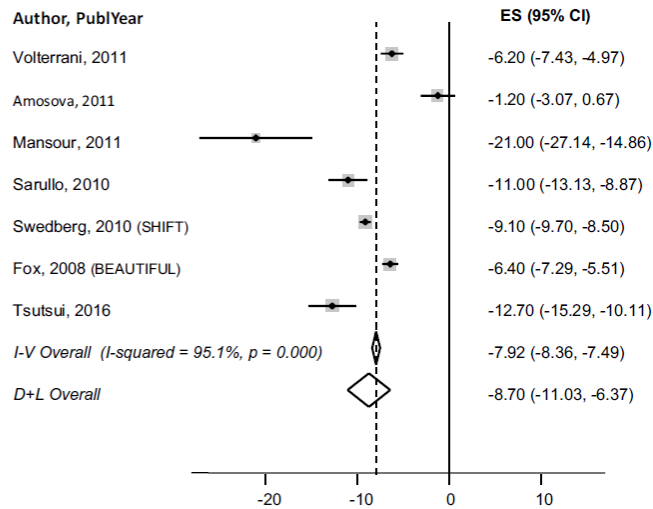


Fig. 2 Quality of included studies by the Cochrane risk of bias tool

Studienergebnisse:

- Pooled relative risks RR (95%) for HF:
 - all-cause mortality = 0.98 (0.90–1.06), ($I^2 = 57.8\%$, $p = 0.124$)
 - cardiovascular death for HF = 0.99 (0.91–1.08), ($I^2 = 65.8\%$, $p = 0.087$)
 - hospitalization for HF = 0.87 (0.68–1.12), ($I^2 = 89.1\%$, $p = 0.002$)
- Heart rate analysis (CI 95%) showed a decrease of 8.7 (6.37–11.03) beats/ min with ivabradine compared to the control group (Fig. 4), with high heterogeneity between the studies ($I^2 = 95.1\%$, $p < 0.001$).

Fig. 4 Effect of ivabradine on heart rate outcome



- The subgroup analysis by beta-blocker dose showed that, in studies reporting all of the studied population on recommended treatment (at least 50% of the beta-blocker target dose), heart rate (CI 95%) decreased by 4.70 (3.67–5.73). On the other hand, within groups or studies which reported < 100% of the studied population on recommended treatment or which did not report the dose, heart rate decreased by 8.60 (8.13–9.08). This indicates ivabradine had a significantly smaller effect on heart rate when the beta-blocker dose was optimum. Metaregression by beta-blocker target dose was prevented by the lack of sufficient beta-blocker usage information in the included studies.
- The pooled relative risk RR (95%) of cardiac disorders was 0.86 (0.67–1.11); of respiratory disorders, 0.80 (0.66–0.97); of neurological disorders, 0.84 (0.73–0.97); and of renal disorders, 1.24 (0.95–1.63)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Ivabradine significantly reduces heart rate, and the heart rate effect size is smaller when beta-blocker dose was optimum. Therefore, the additional effect of ivabradine on heart rate appears to be inversely correlated with the dose of beta-blocker. The use of ivabradine shows no significant changes on hospitalization due to HF, cardiovascular death and all-cause mortality outcomes. Unreported beta-blocker doses and beta-blocker doses lower than recommended limit the conclusions on the additional effect of ivabradine. Further well-designed prospective studies are warranted to study the additional effects of ivabradine, especially on final outcomes.

Kommentare zum Review

The magnitude of the effect of ivabradine in HFrEF cannot be known with certainty since the beta-blocker dose was not achieved or not reported in all studies. Therefore, it remains unclear whether ivabradine has an isolated effect or if the effects reported in the included studies could be attributed to the beta-blocker target doses and their primary reduction in heart rate.

Tai C et al., 2017 [16].

Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on cardiovascular events in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

To assess the efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin II receptor blockers (ARBs) on all-cause and cardiovascular (CV) mortality in patients with heart failure.

Methodik

Population:

- HF patients with reduced ejection fraction (HFrEF, left ventricular ejection fraction $\leq 45\%$)

Intervention/Komparator:

- ACEIs and ARBs treatment with placebo treatment, no treatment, or other anti-HF drugs treatment;

Endpunkte:

- All-cause mortality and CV mortality

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials for randomized clinical trials (RCTs) from November 1977 to June 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 38 studies:
 - six trials (n = 8404) compared ARBs with placebo,
 - 32 trials (n = 39,254) compared ACEIs with various control therapies, (13 arms (n = 10,134) compared with placebo treatment; 10 arms (n = 8714) in which the comparator was active treatment
 - nine trials (n = 20,406) compared ACEIs with ARBs.

Charakteristika der Population:

Table 1 Study characteristics

Study, year	No of patients	Drugs		Baseline characteristics			Follow-up, w	Cause of heart failure					Risk factors			Jadad Score
		Treatment	Control	Men, %	Age, y	LVEF, %		MI, %	HTN, %	ICM, %	NICM, %	VHD, %	DM, %	HTN, %	AF, %	
ARBs vs Controls																
Havranek [43], 1999	218	Irbesartan	Placebo	82	60	≤0.40	12	–	–	67	–	–	–	–	–	2
STRETCH [45], 1999	844	Candesartan	Placebo	68	62	0.35–0.45	12	–	29	71	2	2	–	–	–	4
SPICE [44], 2000	270	Candesartan	Placebo	69	66	<0.35	12	–	4	71	16	11	48	34	24	5
ARCH-J [47], 2003	292	Candesartan	Placebo	78	64	≤0.45	24	25	7	–	57	8	–	–	–	4
Val-HeFT [46], 2001	5010	Valsartan	Placebo	80	63	≤0.40	100	–	7	57	31	–	26	–	12	5
CHARM-Alternative [13], 2003	2028	Candesartan	Placebo	68	67	≤0.40	135	–	6	68	–	–	27	50	25	5
ARBs vs ACEIs																
REPLACE [42], 2001	378	Telmisartan	Enalapril	89	64	≤0.40	12	–	–	–	–	–	–	–	–	4
HEAVEN [40], 2002	141	Valsartan	Enalapril	75	67	≤0.45	12	–	–	87	–	–	–	–	–	3
Dickstein [39], 1995	166	Losartan	Enalapril	78	64	<0.35	12	–	–	69	3	12	–	23	–	3
ELITE [14], 1997	722	Losartan	Captopril	67	73	≤0.40	48	–	–	68	–	–	25	57	23	4
ELITE II [10], 2000	3152	Losartan	Captopril	70	71	≤0.40	72	–	–	–	–	–	24	49	30	5
RESOLVD [12], 1999	768	Candesartan	Enalapril	84	63	<0.40	43	–	–	72	–	–	–	–	–	5
OPTIMAAL [9], 2002	5477	Losartan	Captopril	71	67	<0.35	130	100	0	0	0	0	17	36	10	5
VALIANT [11], 2003	14,703	Valsartan	Captopril	69	65	≤0.35–0.45	107	100	0	0	0	0	23	55	–	5
Lang [41], 1997	116	Losartan	Enalapril	78	58	≤0.45	12	–	4	47	44	3	–	–	–	3
ACEIs vs Controls																
AIRE [2], 1993	1986	Ramipril	Placebo	74	65	–	60	–	–	–	–	–	12	28	–	5
Balplitt [23], 1998	169	Captopril	Placebo	–	–	–	24	–	–	–	–	–	–	–	–	2
CASSIS [24], 1995	96	Enalapril	Placebo	83	58	<0.40	12	–	–	70	30	–	23	–	–	3
Chalmers [25], 1987	130	Lisinopril	Placebo	69	58	–	12	–	13	48	30	8	–	–	–	2
Colfer [26], 1992	172	Benazepril	Placebo	–	–	≤0.35	12	–	–	–	–	–	–	–	–	2
CONSENSUS [3], 1987	253	Enalapril	Placebo	70	71	–	27	–	–	73	15	26	23	25	58	3
FEST [27], 1995	308	Fosinopril	Placebo	74	63	≤0.35	12	–	–	–	–	–	–	–	–	4
FHFSG [28], 1995	241	Fosinopril	Placebo	80	62	≤0.35	24	–	–	–	–	–	–	–	–	3
Lechat [29], 1993	125	Perindopril	Placebo	–	–	–	12	–	–	–	–	–	–	–	–	3
Newman [30], 1988	105	Captopril	Placebo	–	–	–	12	–	–	–	–	–	–	–	–	2
SAVE [4], 1992	2231	Captopril	Placebo	82	59	≤0.40	144	100	–	–	–	–	21	43	–	5
SOLVD [5], 1991	2569	Enalapril	Placebo	80	61	≤0.35	166	–	–	–	–	–	26	42	10	5
TRACE [6], 1995	1749	Trandolapril	Placebo	72	68	≤0.35	96–200	100	–	–	–	–	14	23	–	5
Aguilar [31], 1999	345	Captopril	Digoxin	68	63	–	216	–	–	–	–	–	–	–	–	3

Table 1 Study characteristics (Continued)

Study, year	No of patients	Drugs		Baseline characteristics			Follow-up, w	Cause of heart failure					Risk factors			Jadad Score
		Treatment	Control	Men, %	Age, y	LVEF, %		MI, %	HTN, %	ICM, %	NICM, %	VHD, %	DM, %	HTN, %	AF, %	
CARMEN [32], 2008	381	Enalapril	Carvedilol	80	62	<0.40	72	–	–	–	–	–	14	32	17	4
CIBIS III [33], 2011	217	Enalapril	Bisoprolol	71	73	≤0.35	96	–	25	61	12	12	21	59	54	5
Cowley [34], 1994	209	Captopril	Flosequinan	–	–	–	48	–	–	–	–	–	–	–	–	3
Dohmen [35], 1997	266	Captopril	Ibopamine	84	62	<0.40	24	–	6	67	27	–	8	–	15	3
Hy-C [36], 1992	104	Captopril	Hydralazine	86	52	0.2(m)	32	–	–	59	34	4	–	–	17	3
IMPRESS [37], 2007	573	Lisinopril	Omapatrilat	89	64	–	>40	–	4	66	24	3	–	–	–	5
Northridge [38], 1999	45	Captopril	Candoxatril	87	63	<0.40	12	–	–	–	–	–	–	–	–	2
OVERTURE [7], 2002	5770	Enalapril	Omapatrilat	79	63	≤0.30	58	–	–	56	–	–	31	–	–	5
V-HeFT II [8], 1991	804	Enalapril	Nitrates	–	61	<0.45	96	–	–	–	–	–	20	48	14	3

Data was absent in the original article

No number, LVEF left ventricular ejection fraction, MI myocardial infarction, HTN hypertension, DM diabetes mellitus, AF atrial fibrillation, ACEI angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARB angiotensin II Receptor Blockers, ICM ischemic cardiomyopathy, NICM non-ischemic cardiomyopathy, VHD valvular heart disease, m mean

Qualität der Studien:

- There were 32 studies of good quality (Jadad score ≥ 3) with low risk of bias and six studies of low quality (Jadad score < 3) with high risk of bias.

Studienergebnisse:

Effect of ACEIs and ARBs on all-cause mortality:

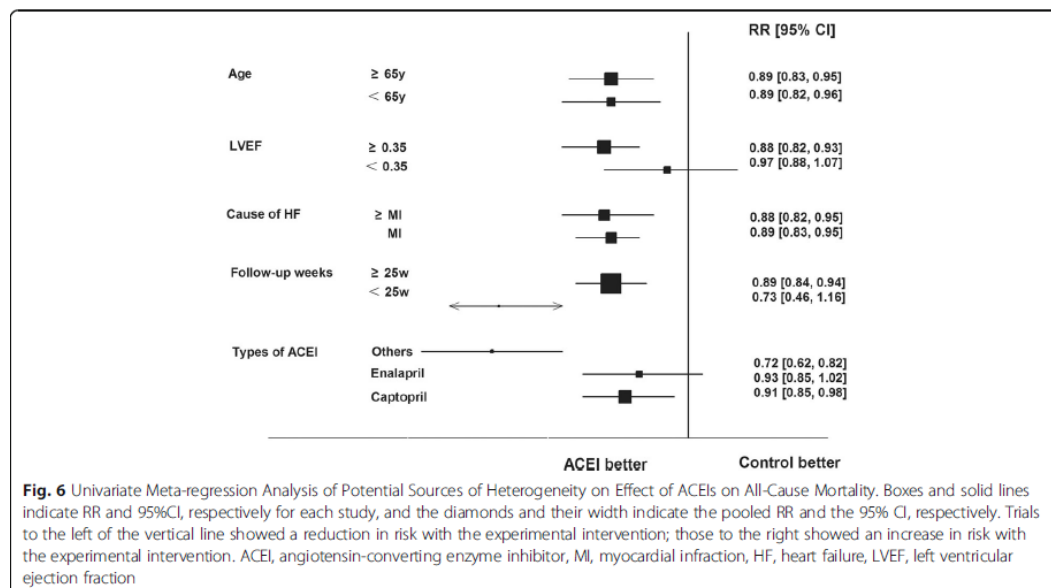
- Thirty-two studies reported the effect of ACEIs on all-cause mortality in a total of 39,254 HF patients with moderate heterogeneity in overall analysis ($I^2 = 44\%$, $p = 0.005$). ACEIs were associated with a statistically significant 11% reduction in all-cause mortality (RR: 0.89, 95% CI: 0.83–0.96, $p = 0.001$, Fig. 2). Similar findings were observed when ACEIs were compared

with placebo treatment ($p < 0.001$). However, when ACEIs were compared with active treatment or ARBs, ACEIs did not significantly reduce all-cause mortality. There was no evidence of publication bias ($p = 0.833$).

- Moreover, 15 studies [9–14, 39–47] reported the effect of ARBs on all-cause mortality in a total of 28,814 HF patients with no significant heterogeneity in overall analysis ($I^2 = 26\%$, $p = 0.17$). ARBs were not associated with a reduction in all-cause mortality (RR: 1.03, 95% CI: 0.98–1.08, $p = 0.28$, Fig. 3). There was no evidence of publication bias ($p = 0.921$).

Effect of ACEIs and ARBs on CV mortality:

- Seventeen studies reported the effectiveness of ACEIs for CV mortality in a total of 28,302 HF patients with moderate heterogeneity in overall analysis ($I^2 = 51\%$, $p = 0.009$). ACEIs were associated with a statistically significant 14% reduction in CV mortality (RR: 0.86, 95% CI: 0.78–0.94, $p = 0.001$, Fig. 5). Similar findings were observed when ACEIs treatment was compared with placebo treatment ($p < 0.001$). However, when ACEIs were compared with active treatment or ARBs, ACEIs did not significantly reduce CV mortality. There was no evidence of publication bias ($p = 0.967$).
- Moreover, 11 studies reported the effectiveness of ARBs for CV mortality in a total of 27,991 HF patients with no significant heterogeneity in overall analysis ($I^2 = 40\%$, $p = 0.08$). ARBs were associated with no reduction in CV mortality (RR: 1.01, 95% CI: 0.92–1.12, $p = 0.78$). Similar findings were observed when ARBs were compared with placebo or ACEIs ($p \leq 0.50$). And there was no evidence of publication bias ($p = 1.000$).



Anmerkung/Fazit der Autoren

In 47,662 subjects, our meta-analysis shows that ACEIs, but not ARBs reduce all-cause mortality and cardiovascular deaths in HF patients. Thus, ACEIs should be considered as first-line therapy to limit excess mortality and morbidity in this population.

Kommentare zum Review

These trials used different ACEIs or ARBs at a different dosage. It is likely that different ACEIs and ARBs may have a total different effect on the cardiac mortality. Moreover, the present study is unable to address whether the efficacy may be varied in HF patients with different ethnic backgrounds.

Pei H et al., 2019 [11].

Ivabradine Improves Cardiac Function and Increases Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure A Systematic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

To systematically review and conduct a meta-analysis of the ivabradine-induced improvement in cardiopulmonary function, exercise capacity, and primary composite endpoints in patients with chronic heart failure (CHF).

Methodik

Population:

- CHF patients whose ejection fraction was decreased or preserved

Intervention/Komparator:

- Ivabradine vs. standard anti-heart failure therapy, including angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin receptor blockers (ARBs), β -blockers, calcium antagonists and diuretics.

Endpunkte:

- Heart rate (HR), left ventricular ejection fraction (LVEF), peak early diastolic mitral flow velocity/late diastolic mitral flow velocity (E/A), peak early diastolic mitral flow velocity/peak early diastolic mitral annular velocity (E/Em), minute ventilation/carbon dioxide production (VE/VCO₂), peak oxygen consumption (peak VO₂), and NYHA class.
- The exercise capability evaluation index included the exercise duration with a submaximal load and the 6-minute walk distance.
- Severe adverse events, cardiac dysfunction, nervous system disorder, and visual disturbance during the treatment and follow-up period.

Recherche/Suchzeitraum:

- Electronic databases, including PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and Clinical Trials and European Union Clinical Trials, were searched from inception until August 2017 for all clinical RCTs

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 22 studies, 12 with 6,526 systematically reviewed patients (qualitative analysis) and 10 studies with 18,036 patients, were subjected to metaanalysis.

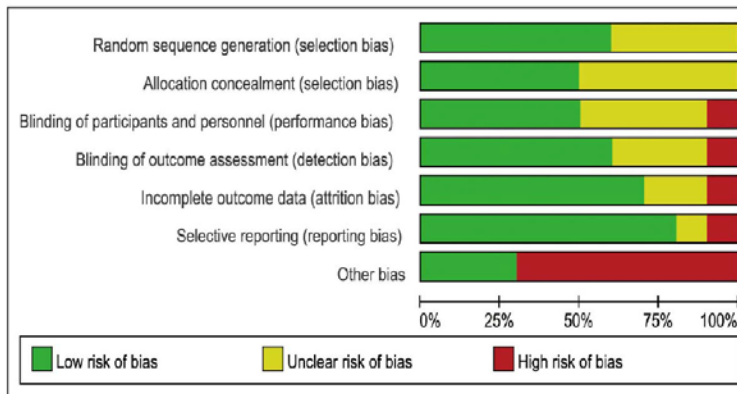
Charakteristika der Population:

Table II. Baseline Characteristics of the Ivabradine Group and the Standard Anti-Heart Failure Treatment Group

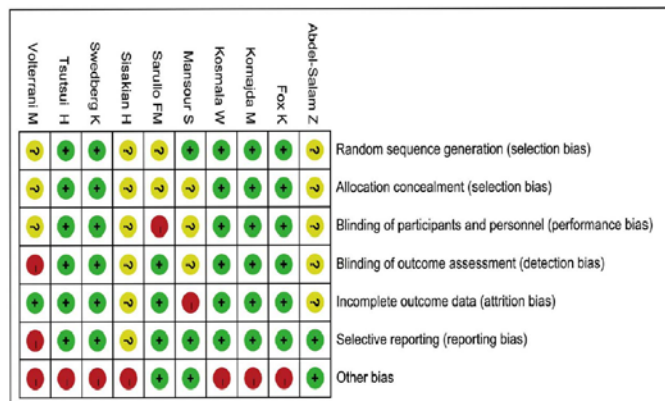
Study	Year	Number of participants	Age (year)	BMI kg/m ²	Males, n	HR, bpm	LVEF, %	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	NYHA class I/II/III/IV
Komajda M	2017	95	72.0 (66.0-78.0)	29.6 (26.4-35.6)	36	75 (72-78)	60 (54-66)	132 (123-142)	76 (69-84)	0/76/19/0
		84	73.0 (67.0-79.0)	28.8 (26.8-32.8)	27	74 (71-79)	61 (55-67)	133 (120-145)	80 (70-85)	0/69/15/0
Sisakian H	2016	27	58.2 ± 12.2	N/A	22	81.3 ± 7.9	30.6 ± 6.66	120.2 ± 15.59	76.2 ± 10.98	0/6/21/0
		27	61.4 ± 9.67	N/A	22	76.4 ± 4.95	30.3 ± 5.76	118.3 ± 12.33	74.3 ± 7.17	0/5/22/0
Tsutsui H	2016	42	60.0 ± 13.9	24.6 ± 4.6	37	83.4 ± 8.2	28.4 ± 4.9	119.5 ± 16.2	72.5 ± 12.1	0/39/3/0
		42	59.4 ± 12.7	24.3 ± 4.3	34	81.5 ± 7.4	28.5 ± 4.9	113.2 ± 16.9	70.3 ± 10.4	0/38/3/0
Abdel-Salam Z	2015	20	49.1 ± 15.7	N/A	10	85 ± 12	34 ± 4	101 ± 17	69 ± 12	0/6/12/2
		23	52.3 ± 13.5	N/A	13	84 ± 10	30 ± 8	91 ± 5	61 ± 4	0/5/14/4
Kosmala W	2013	30	66.5 ± 8.5	30.3 ± 4.0	7	72 ± 7	67 ± 7	130 ± 18	75 ± 8	N/A
		31	68.0 ± 8.7	29.1 ± 4.4	4	70 ± 6	69 ± 6	133 ± 17	76 ± 7	N/A
Volterrani M	2011	42	66.5 ± 9.2	26.4 ± 3.0	28	75.7 ± 12.5	28 ± 4.7	124.8 ± 12.9	71.9 ± 8.6	0/21/21/0
		38	66.7 ± 10.1	26.8 ± 3.2	26	76.7 ± 12.8	26 ± 5.0	125.4 ± 15.2	74.8 ± 9.1	0/22/16/0
Mansour S	2011	30	47 ± 13	N/A	18	96 ± 15	32.1 ± 6.1	97 ± 15	N/A	0/7/22/1
		23	52 ± 13	N/A	14	84 ± 10	29.0 ± 7.4	91 ± 5	N/A	0/3/14/6
Sarullo FM	2010	30	52.1 ± 6.1	N/A	23	75 ± 3	30.6 ± 6	109 ± 7	N/A	0/17/13/0
		30	52.9 ± 4.9	N/A	22	76.7 ± 12.8	29.9 ± 6	110 ± 9	N/A	0/18/12/0
Swedberg K	2010	3241	60.7 ± 11.2	28.0 ± 5.1	2462	79.9 ± 9.5	29.0 ± 5.1	122.0 ± 16.1	75.7 ± 9.6	0/1585/1605/50
		3264	60.1 ± 11.5	28.0 ± 5.0	2508	80.1 ± 9.8	29.0 ± 5.2	121.4 ± 15.9	75.6 ± 9.4	0/1584/1618/61
Fox K	2008	5479	65.3 ± 8.5	28.4 ± 4.4	4540	71.5 ± 9.8	32.4 ± 5.5	128.1 ± 15.7	77.4 ± 9.3	840/3346/1293/0
		5438	65.0 ± 8.4	28.5 ± 4.4	4507	71.6 ± 9.9	32.3 ± 5.5	127.9 ± 15.5	77.5 ± 9.2	840/3359/1239/0

BMI indicates body mass index; HR, heart rate; LVEF, left ventricular ejection fraction; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; NYHA, New York Heart Association; and N/A, not applicable. Data are the median (IQR, interquartile range) or mean ± SD.

Qualität der Studien:



Supplemental Figure 1. Risk of bias graph.



Supplemental Figure 2. Risk of bias summary.

Studienergebnisse:

Cardiopulmonary function:

- treatment with added ivabradine reduced the heart rate (MD = -17.30, 95% confidence interval (CI): 19.52- -15.08, P < 0.00001),

LVEF:

- treatment with added ivabradine significantly increased the LVEF (MD = 3.90, 95% CI: 0.40-7.40, P < 0.0001) and led to a better New York Heart Association (NYHA) classification.

Lung function:

- Ivabradine significantly reduced the minute ventilation/carbon dioxide production (VE/VCO₂) (MD = -2.68, 95% CI: -4.81- -0.55, P = 0.01) and improved the peak VO₂ (MD = 2.80, 95% CI: 1.05-4.55, P = 0.002) and the exercise capacity, including the exercise duration with a submaximal load (MD = 7.82, 95% CI: -2.57--18.21, P < 0.00001) and the 6-minute walk distance.

Cardiovascular composite endpoint events:

- the result showed that the RRs of all-cause mortality and cardiovascular mortality were not significantly different between the added ivabradine group and the standard antiheart failure therapy group (P = 0.59 and P = 0.79, respectively).
- The RR of cardiovascular death or worsening heart failure was significantly decreased (RR = 0.93, 95% CI: 0.87--0.98, P = 0.01) in the patients treated with ivabradine.
- Additionally, the RRs of heart failure and hospitalization also decreased (RR = 0.91, 95% CI: 0.85--0.97, P = 0.006; RR = 0.86, 95% CI: 0.79--0.93, P = 0.0002).

Side effects and adverse events:

- Treatment with ivabradine did not change the RR of serious adverse events compared to the RR of the standard anti-heart failure therapy group (RR 0.97, 95% CI: 0.90-1.04, P = 0.40).
- adverse events such as cardiac dysfunction and nervous system disorders were also decreased (RR = 0.92, 95% CI: 0.83-1.01, P = 0.07), (RR = 0.81, 95% CI: 0.65-1.00, P = 0.06).
- Notably, the RR of visual symptoms in the ivabradine group was significantly higher than that of the standard anti-heart failure therapy group (RR = 3.82, 95% CI: 1.80-8.13, P = 0.0005).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Unlike the results of a previous meta-analysis and systematic review, ivabradine did not reduce the risk of death and hospitalization for heart failure, and no difference was found in safety between ivabradine and placebo. Our current results are positive and optimistic. Presently, the evidence shows that adding ivabradine led to significant improvements in cardiopulmonary function, such as reduced heart rate, increased LVEF, reduced VE/VCO₂, improved peak VO₂, and increased exercise capacity in patients with CHF. Moreover, using ivabradine with the standard anti-heart failure treatment reduced the mortality and hospitalization and improved the quality of life. In addition, ivabradine significantly increased the RR of visual symptoms, thereby rendering ivabradine relatively safe in patients with CHF.

Kommentare zum Review

RCT von Komajda et al (2017) und Kosmala et al (2013) haben Patienten mit LVEF ≥ 45% eingeschlossen.

Beldhuis IE et al., 2017 [2].

Renin–Angiotensin System Inhibition, Worsening Renal Function, and Outcome in Heart Failure Patients With Reduced and Preserved Ejection Fraction A Meta-Analysis of Published Study Data

Fragestellung

To investigate the interaction between the phenotype of chronic heart failure (HF), treatment with RAAS inhibitors, the occurrence of WRF and association with clinical outcome in a meta-analysis of published studies.

Methodik

Population:

- HF patients with reduced ejection fraction (HFREF) and HF patients with preserved ejection fraction and (HFPEF).

Intervention/Komparator:

- Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi): Enalapril, Captopril vs. placebo
- Angiotensin II receptor blockers (ARB): Valsartan, Candesartan, Irbesartan vs. placebo
- Mineralcorticoid receptor antagonists (MRA): Spironolacton, Eplerenone vs. placebo

Endpunkte:

- worsening renal function (WRF) and mortality

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE was searched to identify eligible studies that were published from inception to December 1, 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Eight RCTs (n= 28,961 patients were included in the individual studies (24,520 in HFREF and 4,441 in HFPEF)
- six investigated solely HFREF patients, one investigated only patients with HFPEF and 1 published information about both HFREF and HFPEF patients.

Charakteristika der Population:

Table 1. Baseline Characteristics of Included Studies for the Primary Analysis

Study	Year	Randomized Treatment	Total No. in Original Study	Follow-Up Time, d	LVEF (%)	Creatinine, mg/dL	eGFR, mL/min per 1.73 m ²	Concomitant Therapy, %						Medical History, %				Baseline Vitals		
								ACEi	ARB	BBL	MRA	Loop Diuretic	Digoxin	AF	HT	DM	Ischemic	SBP, mm Hg	DBP, mm Hg	HR, bpm
HFREF																				
Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi)																				
SOLVD ¹⁸	1991	Enalapril	6377	1230	27	1.20	65.6	50	18	6.1	32	33		38	19	75	119	74	76	
SAVE ¹⁷	1992	Captopril	2231	1278	31	1.19	70	50		35		35	26		43	22	100	113	70	78
Angiotensin II receptor blockers (ARB)																				
Val-HeFT ⁹	2001	Valsartan	5010	1000	27		61.3	93	50	35	4.8	85			7	25	20	124	76	
CHARM-HFREF ⁷	2003	Candesartan	1569	1000	28	1.10	71.5	57	50	56	18	88	64	28	61	36	59	125	73	72
Mineralocorticoid receptor antagonists (MRA)																				
RALES ⁹	1999	Spirolacton	1663	720	26	1.30	64	95	0	11	50	100	73				55	122	75	81
EPHESUS ¹⁰	2003	Eplerenone	5792	480	33		70			76	50	59			61	32	100	118	71	
EMPHASIS-HF ¹¹	2010	Eplerenone	2737	630	26	1.15	71	78	19	87	50	85	27	31	66	31	50	124	75	72
HFPEF																				
Angiotensin II receptor blockers (ARB)																				
CHARM-HFPEF ⁷	2003	Candesartan	836	1000	57	1.00	73.5	24	50	57	10	83	33	31	76	39	41	134	75	70
I-Preserve ⁸	2008	Irbesartan	3595	1380	60	1.00	73	26	50	59	15	83	14	29	89	28	24	137	79	72

*Total number of patients from renal substudy as the definition of HFREF/HFPEF was different in the main trial program. AF indicates atrial fibrillation; BBL, β -blocker; CHARM, Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity; DBP, diastolic blood pressure; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate; EMPHASIS-HF, Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure; EPHESUS, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study; HT, hypertension; I-Preserve, Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study; LVEF, left ventricular ejection fraction; RALES, Randomized Aldactone Evaluation Study; SAVE, Survival and Ventricular Enlargement; SOLVD, Studies of Left Ventricular Dysfunction; SBP, systolic blood pressure; and Val-HeFT, Valsartan Heart Failure Trial.

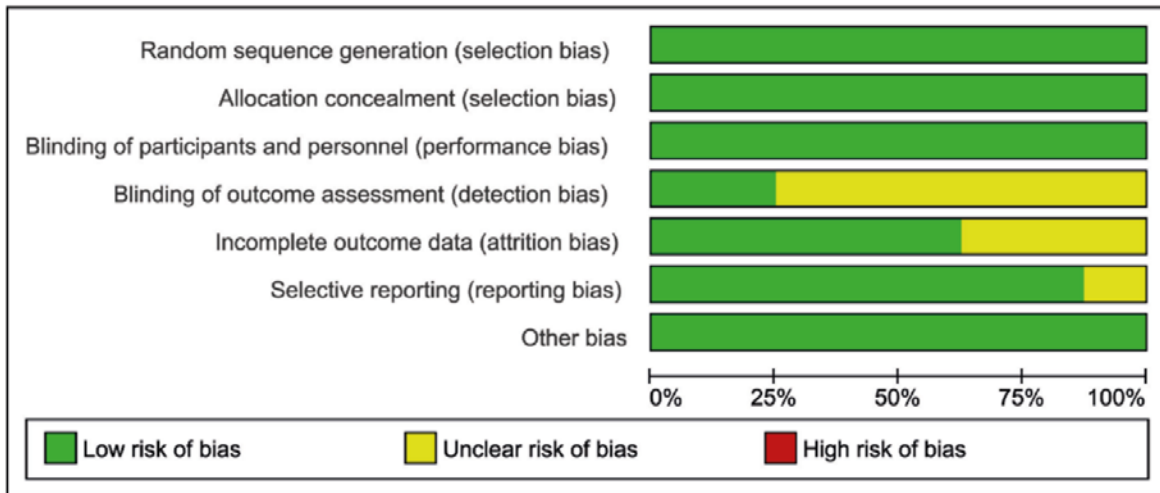
Supplementary Table 1. Definition of Worsening Renal Function in included studies

Study	Change in creatinine/eGFR	During Follow Period
SOLVD ¹	20% decrease in eGFR	2 weeks after randomization
SAVE ²	≥ 0.3 mg/dL increase	2 weeks after randomization
RALES ³	30% decrease in eGFR	12 weeks after randomization
Val-HeFT ⁴	20% decrease in eGFR	4 weeks after randomization
CHARM ⁵	≥ 0.3 mg/dL increase and $\geq 25\%$ increase in serum creatinine	6 weeks after randomization
EPHESUS ⁶	20% decrease in eGFR	2 weeks after randomization
I-PRESERVE ⁷	≥ 0.3 mg/dL increase and $\geq 25\%$ increase in serum creatinine	8 weeks after randomization
EMPHASIS-HF ⁸	20% decrease in eGFR	5 months after randomization

Abbreviations: eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate. CHARM: Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity, EMPHASIS-HF: Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure, EPHESUS: Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study, I-PRESERVE: Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study, RALES: Randomized Aldactone Evaluation Study, SAVE: Survival And Ventricular Enlargement Study, SOLVD: Studies Of Left Ventricular Dysfunction, Val-HeFT: Valsartan Heart Failure Trial

Qualität der Studien:

Figure: Risk of bias of included studies



Studienergebnisse:

Ergebnisse nur für HFREF dargestellt.

Table 2 shows the crude mortality rates stratified for treatment and WRF in each individual study.

Table 2. Incidence of Worsening Renal Function and Clinical Outcome in the Individual Studies

Study	Total No. (Renal Substudy)	Overall		Mortality				HF Hospitalization			
		WRF	No WRF	RAASi		Placebo		RAASi		Placebo	
				Mortality, n (%)	Mortality, n (%)	Mortality, n (%)	Mortality, n (%)	Mortality, n (%)	Mortality, n (%)	HF Hospitalization, n (%)	HF Hospitalization, n (%)
HFREF											
SOLVD ¹⁸	6377	186 (31)	1241 (22)	84 (26)	599 (21)	102 (36)	642 (22)	NA	NA	NA	NA
SAVE ¹⁷	1813	59 (27)	308 (19)	26 (22)	137 (17)	33 (32)	171 (22)	16 (14)	98 (12)	22 (21)	130 (17)
Val-HeFT ⁸	4928	104 (24)	627 (43)	71 (24)	404 (19)	33 (27)	436 (19)	NA	NA	NA	NA
CHARM-HFREF ⁷	1569	49 (26)	31 (25)	31 (24)	152 (23)	18 (33)	189 (26)	47 (36)	151 (23)	27 (50)	204 (28)
RALES ⁹	1663	98 (49)	627 (43)	56 (40)	256 (37)	42 (70)	371 (48)	31 (22)	117 (17)	21 (35)	204 (26)
EPHESUS ¹⁰	5807	133 (15)	532 (11)	66 (13)	256 (11)	67 (16)	276 (11)	82 (17)	248 (10)	79 (19)	307 (12)
EMPHASIS-HF ¹¹	2763	48 (12)	224 (11)	24 (11)	98 (10)	24 (14)	126 (13)	23 (10)	116 (12)	35 (21)	172 (17)
HFPEF											
CHARM-HFPEF ⁷	836	21 (22)	104 (14)	14 (23)	47 (13)	7 (20)	57 (15)	15(24)	66 (19)	9 (26)	87 (22)
I-Preserve ⁶	3595	72 (31)	672 (20)	53 (35)	320 (19)	19 (25)	352 (21)	42 (27)	240 (14)	18 (24)	273 (16)

CHARM indicates Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity; EMPHASIS-HF, Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure; EPHESUS, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study; HF heart failure; I-Preserve, Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study; RAASi, renin-angiotensin aldosterone system inhibition; RALES, Randomized Aldactone Evaluation Study; SAVE, Survival and Ventricular Enlargement; SOLVD, Studies of Left Ventricular Dysfunction; Val-HeFT, Valsartan Heart Failure Trial; and WRF, worsening renal function.

- In the overall study population, WRF developed in 3268 patients (11%) and was more frequent with RAAS inhibition, compared with placebo (13 versus 9%). WRF was overall more frequent with HFREF (12%) compared with HFPEF (7%). However, the excess risk of WRF associated with RAASinhibitor was similar in HFREF (odds ratio, 1.68 [1.25–2.25] and HFPEF [odds ratio, 2.03 [1.60–2.57]; P=0.33).

RAAS Inhibitor–Induced WRF and Mortality in HFREF:

- In HFREF, in patients randomized to RAAS inhibitors, WRF was associated with worse outcomes, compared with patients who experienced no WRF (RR, 1.19 (1.08–1.31); Heterogenität: P=0.81, I²=0%). However, the risk associated with WRF in patients allocated to placebo was larger (RR, 1.48 (1.35–1.62); P<0.001), and significantly different from patients randomized to RAAS inhibitors with WRF (P for interaction=0.005).

RAAS Inhibitor–Induced WRF and HF Hospitalization in HFREF:

- In HFREF, in patients randomized to RAAS inhibitors, WRF was associated with increased risk of HF hospitalization, compared with patients who experienced no WRF (RR, 1.33 (1.07–1.65); Heterogenität: $P=0.07$, $I^2=53\%$). However, the risk did not significantly differ between RAAS and placebo-induced WRF (P for interaction= 0.49).

RAAS Inhibitor–Induced, Investigator Reported, Renal Dysfunction in HFREF:

- In HFREF patients, RAAS inhibitor therapy resulted in higher renal dysfunction compared with placebo (RR, 1.59 (1.14–2.21); Heterogenität: $P=0.04$, $I^2=46\%$).

RAAS Inhibitor–Induced Changes in eGFR in HFREF:

- For change in eGFR, we evaluated change during the entire study period, but for each study this time period differed. In HFREF patients, RAAS inhibitor therapy resulted in a greater decline in eGFR compared with placebo (mean treatment difference -3.47 mL/min per 1.73 m² [$-4.26, -2.68$]; Heterogenität: $P=0.24$, $I^2=26\%$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

RAAS inhibitors cause a significant decline in eGFR and lead to more renal adverse events with similar magnitude in both HFREF and HFPEF patients. Despite this fact, although RAAS inhibitor–induced WRF in HFREF is associated with slightly increased event rates, the prognostic benefit over placebo-induced WRF is maintained. However, in HFPEF, especially WRF that occurs with RAAS inhibition seem detrimental, cautioning the clinician to carefully evaluate these HFPEF patients with increases in creatinine during RAAS inhibitor treatment.

Kommentare zum Review

Another limitation of this meta-analysis is that we pooled different types of RAAS inhibitors: ACE inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and mineralocorticoid receptor antagonists. Because their pharmacological working mechanisms differ, a difference in outcome could be expected as well. Finally, our analyses were carried out in a specific subset of patients, which included post myocardial left ventricular dysfunction, and specifically investigated WRF during initiation of (additional) RAAS-inhibition, not during long-term follow-up.

Burnett H et al., 2017 [4].

Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction A Network Meta-Analysis

Fragestellung

The objective of this study was to systematically identify RCTs evaluating recommended drug classes and combinations for HFREF in terms of all-cause mortality and to perform a valid network meta-analysis (NMA) assessing the comparative efficacy of these therapies.

Methodik

Population:

- Patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFREF)

Intervention:

- Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI), angiotensin II receptor blocker (ARB), β -blocker (BB), mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) and angiotensin receptor–neprilysin inhibitor (ARNI), administered alone or in combination

Komparator:

- Placebo or any intervention of interest of a different class; comparisons within the same class were excluded (eg, ACEI versus ACEI).

Endpunkte:

- All cause mortality

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, EMBASE, and Cochrane CENTRAL were searched to identify studies published between January 1987 and April 28, 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 57 RCTs

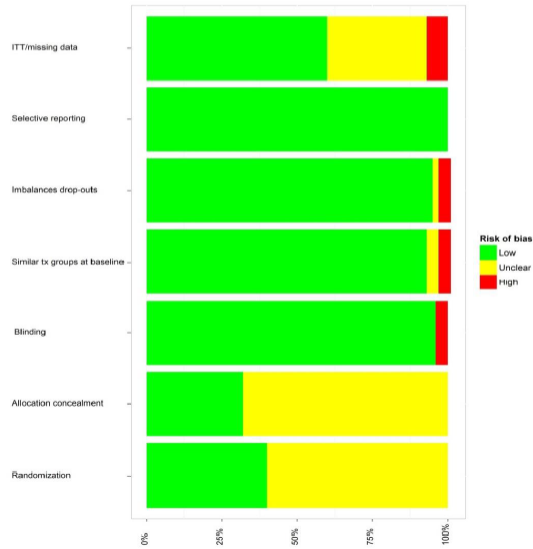
Charakteristika der Population:

- The majority were multicenter, double-blind, placebo-controlled trials, including between 28 and 8399 patients with a mean follow-up duration ranging from 8 weeks to 4 years.
- The treatment classes assessed included ACEI, BB, ARB, MRA, and ARNI.
- Patients were generally allowed concomitant therapies, such as diuretics, digoxin, and nitrates, as well as other permitted concomitant treatment classes.
- Enrolled patients were predominantly male (mean 76%, range 49%–90%) and between the ages of 52 and 73 years (mean 62 years; siehe Anhang).
- Most patients were classified as New York Heart Association class II–III (mean 86%), although 8 (14%) trials included a proportion of patients in class I and 36 (63%) trials included patients in class IV.
- Baseline left ventricular ejection fraction ranged between 15% and 40% (mean 27%)

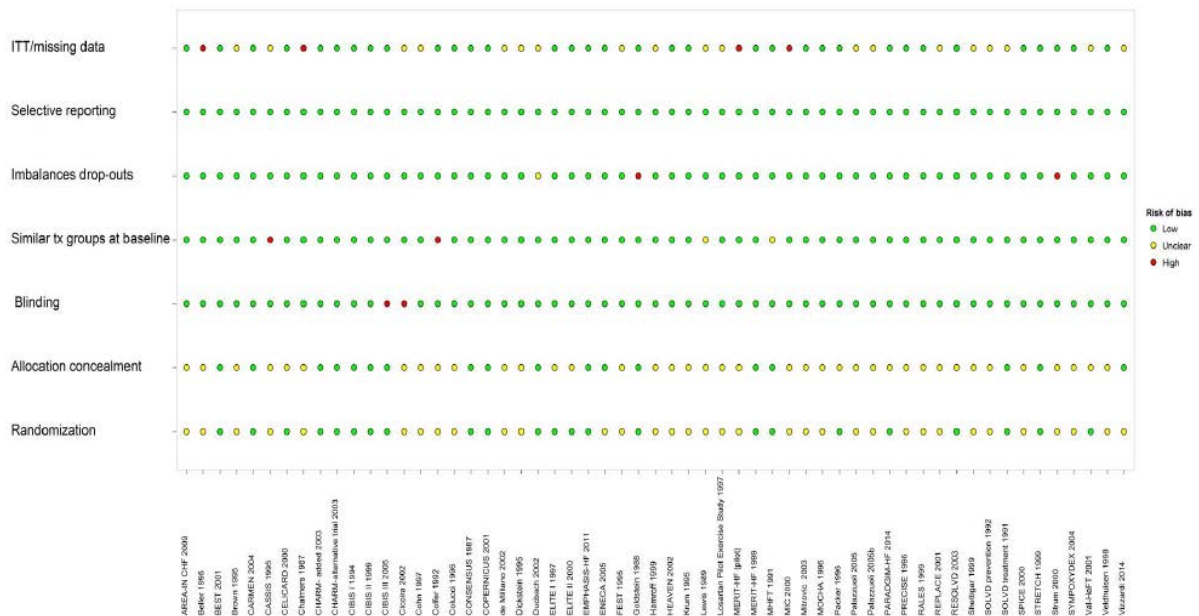
Qualität der Studien:

Supplementary Figure 1: Quality assessment results A) Summary by domain, B) Summary by RCT

A)



B)



Studienergebnisse:

Network of Evidence

In the network of connected RCTs (Figure 2), the thickness of the lines corresponds to the number of trials included per treatment comparison. The evidence was centralized around placebo and ACEI, with most RCTs informing the comparison of ACEI+BB versus ACEI. The treatment combination with ARNI was informed by a single RCT.

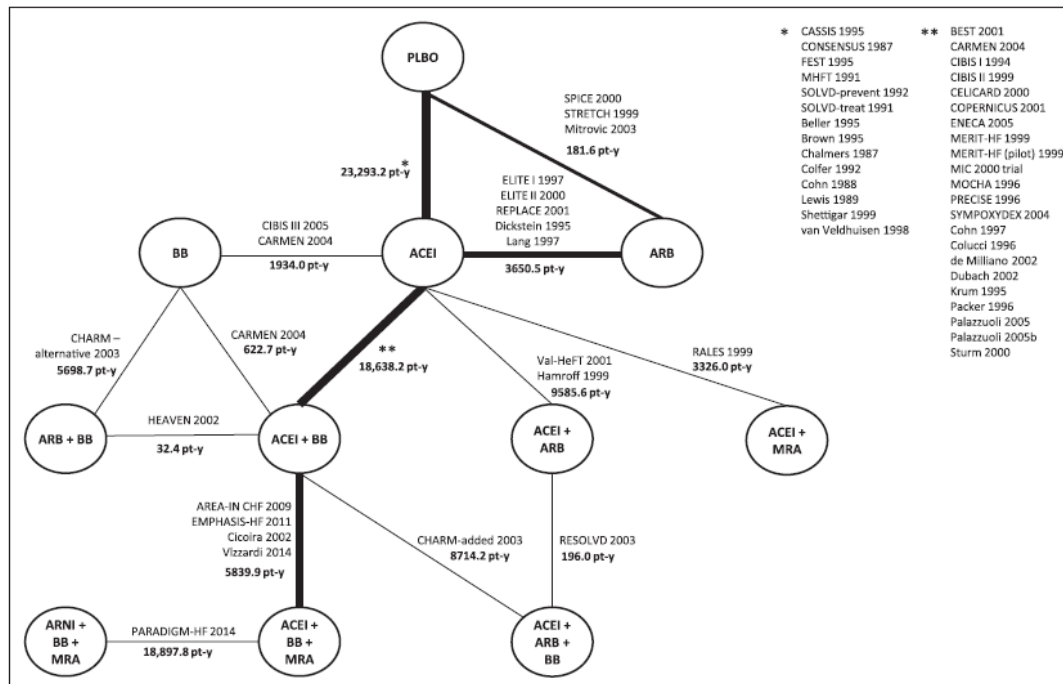


Figure 2. Network diagram of treatment classes and combinations reporting all-cause mortality. ACEI indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-II receptor blocker; AREA-IN CHF, Anti-Remodelling Effect of Canrenone in Patients With Mild Chronic Heart Failure; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BB, beta blocker; BEST, Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial; CARMEN, The Carvedilol and ACE-Inhibitor Remodelling Mild Heart Failure Evaluation Trial; CASSIS, Czech and Slovak Spirapril Intervention Study; CHARM-added, Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Added; CHARM-alternative, Candesartan in Heart Failure-Assessment of Mortality and Morbidity Alternative; CIBIS, Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study; CONSENSUS, Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study; COPERNICUS, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival; ELITE, Evaluation of Losartan in the Elderly Study; EMPHASIS-HF, Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure; ENECA, Efficacy of Nebivolol in the Treatment of Elderly Patients With Chronic Heart Failure as Add-On Therapy to ACE Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers, Diuretics, and/or Digitalis; FEST, Fosinopril Efficacy/Safety Trial; HEAVEN, Heart Failure Valsartan Exercise Capacity Evaluation; MERIT-HF, Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure; MHFT, Munich Mild Heart Failure Trial; MIC, Metoprolol in Patients With Mild to Moderate Heart Failure: Effects on Ventricular Function and Cardiopulmonary Exercise Testing; MOCHA, Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; PARADIGM-HF, Prospective Comparison of ARNI (Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor) With ACEI (Angiotensin–Converting–Enzyme Inhibitor) to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure; PLBO, placebo; PRECISE, Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise; RALES, Randomized Aldactone Evaluation Study; REPLACE, Replacement of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition; RESOLVD, Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction; SOLVD-prevent, Studies of Left Ventricular Dysfunction–Prevention Trial; SOLVD-treat, Studies of Left Ventricular Dysfunction–Treatment Trial; SPICE, Study of Patients Intolerant of Converting Enzyme Inhibitors; STRETCH, Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in Heart Failure; SYMPOXYDEX, Sympathetic and Oxydative Stress Kredex Study; and Val-HeFT, Valsartan Heart Failure Trial.^{7,21–77}

- treatments were categorized to include the concomitant drug when the majority of patients in the study were receiving it at baseline. Specifically, if >50% of the trial patients received a concomitant drug of interest in the systematic review (eg, BB), the treatment was described as a combination therapy (the study drug class+the concomitant drug class(es), eg, ACEI+BB versus BB) in the analysis.

Supplementary Table 4: Proportion of patients taking concomitant ACEI and ARB in RCTs that allow concomitant use of ACEI or ARB

Criteria for ACEI or ARB	n studies	% of studies
ACEI or ARB allowed	9	100%
≥90% patients taking ACEI	3/9	33%
≥75% patients taking ACEI	6/9	67%
Only present pooled % (ACEI or ARB)	2/9	22%
Treatment classification unclear*	1/9	11%

* RESOLVD trial^{51,52}

Abbreviations: ACEI = angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARB = angiotensin-II receptor antagonist

Network Meta-Analysis Results

- All identified RCTs were included in the NMA and provided comparative evidence on all-cause mortality in patients with HFrEF.
- Table 1 presents the results of the random effect NMA for all head-to-head comparisons and illustrates the HRs, the 95% CrIs, and the probability of a treatment being better than the comparator. We found significant between-study heterogeneity in the network of evidence (SD 0.18, 95% CrI 0.06–0.35; Table 1), which was expected given the differences observed in the included studies.

Table 1. Results of Random Effect Network Meta-Analysis for All-Cause Mortality Rates: Difference in Intervention Versus the Comparator, 95% Credible Intervals (CrI), and Probability That the Intervention Is Better Than the Comparator [*P*(better)]

Intervention	Comparator				
	PLBO	ACEI	ARB	BB	ACEI+BB
PLBO					
Estimate (95% CrI)	1 (1,1)	1.203 (0.989–1.512)	1.132 (0.793–1.65)	1.752 (1.067–3.041)	1.758 (1.382–2.424)
<i>P</i> (better)	NA	0.03	0.23	0.01	0.00
ACEI					
Estimate (95% CrI)	0.831 (0.661–1.011)	1 (1–1)	0.941 (0.679–1.292)	1.454 (0.92–2.38)	1.462 (1.255–1.783)
<i>P</i> (better)	0.97	NA	0.66	0.05	0.00
ARB					
Estimate (95% CrI)	0.883 (0.606–1.261)	1.063 (0.774–1.473)	1 (1–1)	1.548 (0.886–2.8)	1.552 (1.103–2.31)
<i>P</i> (better)	0.77	0.34	NA	0.06	0.01
BB					
Estimate (95% CrI)	0.571 (0.329–0.937)	0.688 (0.42–1.087)	0.646 (0.357–1.129)	1 (1–1)	1.008 (0.615–1.633)
<i>P</i> (better)	0.99	0.95	0.94	NA	0.49
ACEI+BB					
Estimate (95% CrI)	0.569 (0.413–0.724)	0.684 (0.561–0.797)	0.644 (0.433–0.906)	0.992 (0.612–1.626)	1 (1–1)
<i>P</i> (better)	1.0	1.0	0.99	0.51	NA
ACEI+ARB					
Estimate (95% CrI)	0.827 (0.505–1.243)	0.994 (0.658–1.448)	0.935 (0.548–1.514)	1.441 (0.789–2.672)	1.448 (0.964–2.232)
<i>P</i> (better)	0.84	0.52	0.62	0.11	0.03
ARB+BB					
Estimate (95% CrI)	0.472 (0.23–0.855)	0.567 (0.293–1.002)	0.534 (0.254–1.021)	0.828 (0.518–1.215)	0.831 (0.435–1.493)
<i>P</i> (better)	0.99	0.97	0.97	0.85	0.74
ACEI+MRA					
Estimate (95% CrI)	0.574 (0.348–0.908)	0.69 (0.448–1.058)	0.648 (0.378–1.103)	1.003 (0.54–1.935)	1.004 (0.653–1.649)
<i>P</i> (better)	0.99	0.96	0.95	0.50	0.49
ACEI+ARB+BB					
Estimate (95% CrI)	0.518 (0.308–0.795)	0.623 (0.397–0.926)	0.586 (0.334–0.97)	0.903 (0.486–1.68)	0.908 (0.614–1.358)
<i>P</i> (better)	1.0	0.99	0.98	0.64	0.72
ACEI+BB+MRA					
Estimate (95% CrI)	0.44 (0.264–0.661)	0.53 (0.342–0.762)	0.498 (0.286–0.804)	0.767 (0.417–1.397)	0.773 (0.535–1.091)
<i>P</i> (better)	1.0	1.0	1.0	0.81	0.94
ARNI+BB+MRA					
Estimate (95% CrI)	0.372 (0.189–0.647)	0.448 (0.24–0.758)	0.421 (0.206–0.774)	0.648 (0.308–1.329)	0.652 (0.371–1.11)
<i>P</i> (better)	1.0	1.0	0.99	0.89	0.95

Table 1. Continued

Intervention	Comparator					
	ACEI+ARB	ARB+BB	ACEI+MRA	ACEI+ARB+BB	ACEI+BB+MRA	ARNI+BB+MRA
PLBO						
Estimate (95% CrI)	1.21 (0.804–1.979)	2.121 (1.169–4.354)	1.744 (1.101–2.874)	1.929 (1.258–3.244)	2.272 (1.513–3.791)	2.689 (1.545–5.303)
P(better)	0.16	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00
ACEI						
Estimate (95% CrI)	1.007 (0.691–1.521)	1.763 (0.998–3.415)	1.45 (0.945–2.232)	1.605 (1.08–2.518)	1.889 (1.312–2.925)	2.235 (1.319–4.166)
P(better)	0.48	0.03	0.04	0.01	0.00	0.00
ARB						
Estimate (95% CrI)	1.07 (0.66–1.824)	1.871 (0.98–3.945)	1.542 (0.907–2.645)	1.707 (1.031–2.997)	2.009 (1.243–3.501)	2.378 (1.291–4.847)
P(better)	0.38	0.03	0.05	0.02	0.00	0.01
BB						
Estimate (95% CrI)	0.694 (0.374–1.267)	1.207 (0.823–1.929)	0.997 (0.517–1.852)	1.107 (0.595–2.058)	1.304 (0.716–2.398)	1.543 (0.752–3.248)
P(better)	0.89	0.15	0.50	0.36	0.19	0.11
ACEI+BB						
Estimate (95% CrI)	0.691 (0.448–1.037)	1.203 (0.67–2.299)	0.996 (0.607–1.532)	1.102 (0.736–1.63)	1.294 (0.917–1.87)	1.533 (0.901–2.696)
P(better)	0.97	0.26	0.51	0.28	0.06	0.05
ACEI+ARB						
Estimate (95% CrI)	1 (1–1)	1.746 (0.883–3.743)	1.441 (0.787–2.537)	1.594 (0.944–2.734)	1.871 (1.111–3.326)	2.217 (1.148–4.567)
P(better)	NA	0.05	0.09	0.04	0.01	0.01
ARB+BB						
Estimate (95% CrI)	0.573 (0.267–1.132)	1 (1–1)	0.824 (0.368–1.655)	0.916 (0.427–1.838)	1.075 (0.517–2.146)	1.277 (0.551–2.847)
P(better)	0.95	NA	0.71	0.60	0.42	0.26
ACEI+MRA						
Estimate (95% CrI)	0.694 (0.394–1.27)	1.213 (0.604–2.715)	1 (1–1)	1.106 (0.621–2.083)	1.299 (0.755–2.439)	1.541 (0.784–3.311)
P(better)	0.91	0.29	NA	0.35	0.15	0.09
ACEI+ARB+BB						
Estimate (95% CrI)	0.627 (0.366–1.059)	1.092 (0.544–2.34)	0.904 (0.48–1.61)	1 (1–1)	1.174 (0.702–2.045)	1.392 (0.724–2.8)
P(better)	0.96	0.40	0.65	NA	0.25	0.13
ACEI+BB+MRA						
Estimate (95% CrI)	0.534 (0.301–0.9)	0.93 (0.466–1.935)	0.77 (0.41–1.325)	0.852 (0.489–1.425)	1 (1–1)	1.187 (0.784–1.799)
P(better)	0.99	0.58	0.85	0.75	NA	0.17
ARNI+BB+MRA						
Estimate (95% CrI)	0.451 (0.219–0.871)	0.783 (0.351–1.814)	0.649 (0.302–1.275)	0.718 (0.357–1.381)	0.843 (0.556–1.276)	1 (1–1)
P(better)	0.99	0.74	0.91	0.87	0.83	NA

ACEI indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-II receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BB, beta blocker; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; and PLBO, placebo.

- Figure 5 illustrates the HRs for each treatment class versus placebo for all-cause mortality. The combination of ACEI+BB+MRA was associated with a 56% reduction in mortality versus placebo (HR 0.44, 95% CrI 0.26–0.66), while ARNI+BB+MRA was associated with the greatest reduction in all-cause mortality versus placebo (HR 0.37, 95% CrI 0.19–0.65).

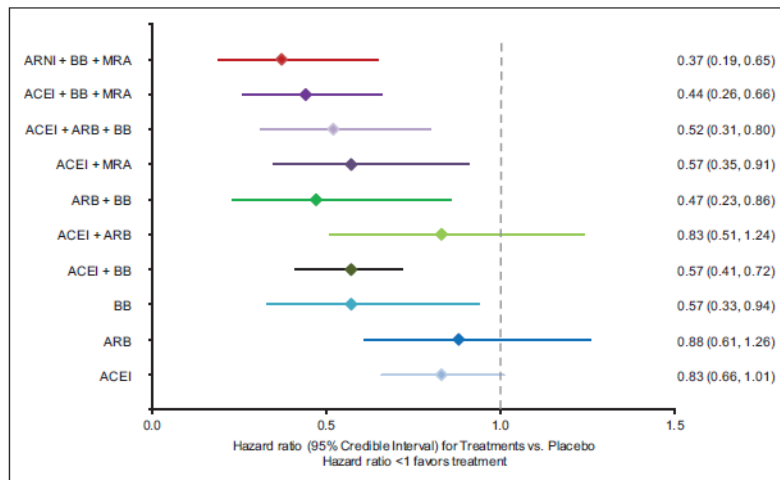


Figure 5. Results of random effect network meta-analysis for all-cause mortality: hazard ratios for intervention versus placebo for all-cause mortality and 95% credible intervals. ACEI indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-II receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BB, beta blocker; and MRA, mineralocorticoid receptor antagonist.

- a sensitivity analysis ignored concomitant therapies and evaluated how ARNI monotherapy was compared with ACEI and ARB monotherapies. The random-effects model suggests that all active treatments are likely to be more efficacious than placebo, although with more uncertainty than the base case analysis.
- The sensitivity analysis showed that in comparison to placebo, ARNI was associated with a 29% reduction in mortality (HR 0.71, 95% CrI 0.39–1.17); ACEI, a 16% reduction (HR 0.84, 95% CrI 0.65–1.01); and ARB, a 12% reduction (HR 0.88, 95% CrI 0.65–1.17).

Anmerkung/Fazit der Autoren

This report provides a comprehensive analysis of the comparative efficacy of the individual drug classes and combinations known to reduce mortality in patients with HFrEF. It was possible to pool and indirectly compare evidence from RCTs published over the last 34 years using NMA, providing insight into treatment comparisons in the absence of head-to-head trials. The threshold approach used to account for concomitant therapy provides a more accurate representation of the treatment comparisons evaluated in RCTs, often reflecting standard of care at the time. Our results show that the most efficacious combinations for reducing all-cause mortality are in line with the most recent guideline recommendations.

Kommentare zum Review

One limitation was the identification of concomitant therapy, which was based on data reported at baseline, which may have differed from treatments used during follow-up and certainly varied across the included trials.

Most notably, differences were identified in terms of study duration, which may imply differences in the study purpose or type of mortality analysis. The length of follow-up in each trial was accounted for in the analysis assuming a proportional hazards model, which allowed for an assessment of the broadest evidence base.

Sources of Funding: This work was supported by Novartis Pharma AG. The publication of this study was not contingent on the sponsor's approval or censorship of the article.

3.4 Leitlinien

Bundesärztekammer (BÄK), 2019 [3].

Leitlinie Herausgegeben von BÄK, Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz, Langfassung, 3. Auflage, 2019, Version 1.

Zielsetzung /Fragestellung

Die NVL Chronische Herzinsuffizienz soll die sektorenübergreifende Versorgung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz verbessern. Die Empfehlungen betreffen daher sowohl die Versorgung im gesamten ambulanten Bereich, als auch in Teilaspekten des stationären Bereichs (Behandlung der akuten Dekompensation, invasive Therapien). Außerdem definiert die NVL die Übergänge zwischen primärärztlicher und spezialfachärztlicher Versorgung sowie zwischen ambulanter und stationärer Versorgung

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu. Diese Leitlinie wurde am 22. Oktober 2019 durch die Träger des NVL-Programms verabschiedet und ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 22. Oktober 2024 gültig. Die Leitlinie wird regelmäßig überprüft und bei Bedarf kapitelweise überarbeitet.

Recherche/Suchzeitraum:

Für die 3. Auflage der NVL Chronische Herzinsuffizienz wurde abhängig von der jeweiligen Fragestellung systematisch und strukturiert nach Leitlinien, systematischen Übersichtsarbeiten und/oder Primärstudien recherchiert.

LoE/GoR

Die jeweilige Evidenzgrundlage wurde kritisch methodisch und klinisch bewertet. Die Graduierung der Empfehlungen folgte dem in Tabelle 1 dargestellten Grundprinzip. Zur besseren Unterscheidung zwischen Negativ- und Positivempfehlungen ergänzen Pfeilsymbole die Empfehlungen

Die Evidenzgraduierung („Level of Evidence“) der einzelnen Quellen folgte dem Schema des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM, www.cebm.net). Die methodische Qualität systematischer Übersichtsarbeiten wurde mithilfe des AMSTAR-Tools bewertet [23]; die methodische Bewertung von Primärstudien erfolgte adaptiert nach den SIGN-Checklisten [24] sowie gegen Ende des Aktualisierungsprozesses nach den Empfeh-

lungen zur „Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung“ [25].

Tabelle 1: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation) [5]

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Positiv-Empfehlung	soll	↑↑↑
B	Abgeschwächte Positiv-Empfehlung	sollte	↑
O	Offene Empfehlung	kann	↔
B	Abgeschwächte Negativ-Empfehlung	sollte nicht	↓
A	Starke Negativ-Empfehlung	soll nicht	↓↓↓

Die in der NVL verwendete Graduierung der Empfehlungen orientiert sich, wie im Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben [6], an GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) [8,9]. Die Vergabe der Empfehlungsgrade berücksichtigt dabei neben der zugrundeliegenden Evidenz z. B. ethische Verpflichtungen, klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, Patientenpräferenzen und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag [1]. Infolgedessen kann es zu einem Auf- oder Abwerten des Empfehlungsgrades gegenüber der Evidenzklasse kommen. Die Gründe werden im Hintergrundtext bei der jeweiligen Empfehlung dargelegt. Auch Expertenmeinungen werden im formalisierten Konsensverfahren gemeinsam formuliert und abgestimmt.

Definition der Herzinsuffizienz mit reduzierter, geringgradig eingeschränkter und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion

Tabelle 2: Definition der Herzinsuffizienz mit reduzierter, geringgradig eingeschränkter sowie erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (nach [13])

Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF)	Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFmrEF)	Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF)
Symptome +/- Zeichen*	Symptome +/- Zeichen*	Symptome +/- Zeichen*
LVEF < 40%	LVEF 40-49%	LVEF ≥ 50%
	<ul style="list-style-type: none"> erhöhte natriuretische Peptide (BNP > 35 pg/ml und/oder NT-proBNP > 125 pg/ml) echokardiografisch objektivierete strukturelle oder funktionelle Störungen des linken Ventrikels 	
* nicht zwingend bei frühen Stadien und bei Patienten unter Diuretika-Therapie		

Empfehlungen

6.2 Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit reduzierter links-ventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF)

Im Mittelpunkt der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF) stehen Arzneimittel, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) beeinflussen, sowie Betarezeptorenblocker und Diuretika. Für einige Wirkstoffe wurde dabei eine Verbesserung der Prognose nachgewiesen, während andere

lediglich symptomverbessernd wirken. Weitere Medikamente sind nur in spezifischen Situationen (siehe Kapitel 6.2.2 Empfohlene Medikamente für ausgewählte Patientengruppen sowie Kapitel 8 Komorbiditäten) oder bei Komplikationen (siehe Kapitel 9 Akute Dekompensation) indiziert.

Tabelle 18: Medikamentöse Stufentherapie nach NYHA-Klassen bei Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF

		NYHA I (asymptomatische LV-Dysfunktion)	NYHA II	NYHA III	NYHA IV (möglichst in enger Kooperation mit Kardiologen)
prognoseverbessernd	ACE-Hemmer	indiziert	indiziert	indiziert	indiziert
	Angiotensinrezeptorblocker	bei ACE-Hemmer-Intoleranz	bei ACE-Hemmer-Intoleranz	bei ACE-Hemmer-Intoleranz	bei ACE-Hemmer-Intoleranz
	Betarezeptorenblocker	nach Myokardinfarkt oder bei Hypertonie	indiziert	indiziert	indiziert
	Mineralokortikoidrezeptorantagonisten		indiziert ¹	indiziert	indiziert
	Ivabradin²		bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz ≥ 75 /min	bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz ≥ 75 /min	bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz ≥ 75 /min
	Sacubitril/Valsartan		als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik ³	als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik ³	als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik ³
symptomverbessernd	Diuretika		bei Flüssigkeitsretention	indiziert	indiziert
	Digitalisglykoside			bei Sinusrhythmus als Reservemittel (mit niedrigem Zielerumspiegel)	bei Sinusrhythmus als Reservemittel (mit niedrigem Zielerumspiegel)
		bei nicht beherrschbarem tachyarrhythmischem Vorhofflimmern			

Diese Übersicht dient der grundsätzlichen Orientierung. Einschränkungen der Indikationen und Empfehlungen für Subgruppen sind in den Kapiteln zu den jeweiligen Medikamenten aufgeführt.


¹ bei persistierender Symptomatik unter leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern/ARB und Betarezeptorenblockern

² nur bei stabilem Sinusrhythmus

³ trotz leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern/Angiotensinrezeptorblockern, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten

6.2.1 Empfohlene Basismedikation

6.2.1.1 ACE-Hemmer

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-5</p> <p>Allen symptomatischen sowie asymptomatischen Patienten mit einer nachgewiesenen reduzierten Ejektionsfraktion und fehlenden Kontraindikationen sollen ACE-Hemmer empfohlen werden.</p>	

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung beruht auf internationalen Leitlinien [13,17]. Nach Prüfung der dort zitierten Evidenz durch die Leitliniengruppe wurden Inhalt und Empfehlungsgrad übernommen.

In RCTs [153–156] und Metaanalysen [157,158] wurde nachgewiesen, dass ACE-Hemmer bei Patienten mit leichter, mäßiger und schwerer HFrEF (NYHA II-IV) die Gesamtsterblichkeit senken, die Progression der Pumpfunktionsstörung verzögern, die Hospitalisierungsrate senken sowie die Symptomatik und Belastungstoleranz verbessern. Bei herzinsuffizienten Patienten nach Myokardinfarkt senken ACE-Hemmer darüber hinaus die Re-Infarktrate [153–155].

Obwohl nur Captopril, Enalapril, Lisinopril und Ramipril in mortalitätsbezogenen Outcomestudien getestet wurden, geht man von einem Klasseneffekt bei ACE-Hemmern aus. Ob ein ACE-Hemmer anderen überlegen ist, lässt sich aus den vorliegenden Daten nicht ableiten. Der Nutzen von ACE-Hemmern hinsichtlich Mortalität und Morbidität steigt mit der Schwere der Herzinsuffizienz [159]. In Abhängigkeit vom Mortalitätsrisiko schwanken die Effektmaße in den ausgewerteten Studien deshalb erheblich:

- CONSENSUS 1987 [160]: NYHA IV, Follow-up 6 Monate, Enalapril vs. Placebo, Mortalität: ARR 15%, NNT 6 Monate = 7;
- SOLVD 1991 [161]: ~ 90% Patienten NYHA II oder III, Follow-up 3,5 Jahre, Enalapril vs. Placebo, Mortalität: ARR 4,5%, NNT 42 Monate = 22;
- SOLVD 1992 [162]: asymptomatische Patienten mit LVEF < 35-40%, NYHA I, Follow-up 40 Monate, Enalapril vs. Placebo, Progression der Erkrankung in NYHA II oder höher: ARR 9%, NNT 40 Monate = 11, NNT 1 Jahr = 37.

Für Patienten mit asymptomatischer HFrEF (NYHA I) ist die Evidenz inkonsistent: In einem RCT (n = 4 228) zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil für asymptomatische Patienten (relative Risikoreduktion 8% (95% KI -8%; 21%), p = 0,30), jedoch reduzierten ACE-Hemmer die Hospitalisierungsrate und die Inzidenz einer symptomatischen Herzinsuffizienz [162].

Der Nutzen von ACE-Hemmern speziell für ältere Patienten mit Herzinsuffizienz kann aus der CONSENSUS-Studie abgeleitet werden, in der das durchschnittliche Alter der Patienten ca. 70 Jahre betrug (s. o.) [160]. Weitere Hinweise auf positive Effekte (Mortalität, Morbidität, kognitiver und funktionaler Status) liegen aus kleinen RCTs [163], retrospektiven Kohortenstudien [164,165] und Subgruppenanalysen [157] vor.


Es gibt Hinweise, dass ACE-Hemmer geschlechtsspezifisch wirken. So zeigte sich in einer Metaanalyse aus sieben großen ACE-Hemmer-Studien für Frauen mit symptomatischer Herzinsuffizienz (n = 1 079) ein geringerer mortalitätsbezogener Vorteil als bei Männern, während Frauen mit asymptomatischer Herzinsuffizienz (n = 1 294) gar nicht profitierten [158].

Bei der Auswahl des Medikaments ist der jeweilige Zulassungsstatus zu beachten, z. B. sind einige ACE-Hemmer nicht für NYHA I, nur in Kombination mit Diuretika und anderen Medikamenten und/oder nur nach Myokardinfarkt zugelassen (CAVE: Off-Label-Use, siehe Hinweis zum Off-Label-Use).

Referenzen:

13. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(16):e147-e239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747642>.
17. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(16):e147-e239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747642>.
153. Cleland JG, Erhardt L, Murray G, et al. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study Investigators. *Eur Heart J* 1997; 18(1):41–51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9049514>.
154. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(25):1670–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7477219>.
155. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327(10):669–77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1386652>.
157. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273(18):1450–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7654275>.

158. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: A meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(9):1529–38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12742294>.
159. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: A systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355(9215):1575–81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821360>.
160. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316(23):1429–35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2883575>.
161. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325(5):293–302. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2057034>.
162. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327(10):685–91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1463530>.
163. Hutcheon SD, Gillespie ND, Crombie IK, et al. Perindopril improves six minute walking distance in older patients with left ventricular systolic dysfunction: A randomised double blind placebo controlled trial. *Heart* 2002; 88(4):373–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12231595>.
186. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003; 361(9372):1843–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12788569>.
164. Gambassi G, Lapane KL, Sgadari A, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and digoxin on health outcomes of very old patients with heart failure. SAGE Study Group. Systematic Assessment of Geriatric drug use via Epidemiology. *Arch. Intern. Med* 2000; 160(1):53–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10632305>.
165. Zuccala G, Onder G, Marzetti E, et al. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and variations in cognitive performance among patients with heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26(3):226–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15618043>.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-6</p> <p>ACE-Hemmer sollten in zweiwöchentlichen Intervallen konsequent bis zur höchsten in Studien ermittelten Zieldosis oder, falls diese nicht erreicht werden kann, bis zur maximal tolerierten Dosis gesteigert werden.</p>	

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung stellt einen Expertenkonsens dar.

Nach der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe ist die Auftitration bis zur Zieldosis entscheidend, um eine möglichst effektive prognoseverbessernde Therapie zu gewährleisten; die Intervalle können dabei über den empfohlenen zweiwöchentlichen Abstand hinaus auch vergrößert werden. Kürzere Intervalle sind bei stationären oder engmaschiger überwachten ambulanten Patienten möglich.

Die Start- und Zieldosen sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen. Ob eine über die Zieldosen hinausgehende Dosierung zu stärkeren Effekten führt, ist nicht eindeutig [166–168].

Salzrestriktion und Diuretika erhöhen den blutdrucksenkenden Effekt von ACE-Hemmern. Bei einer Vorbehandlung der Patienten mit einem Diuretikum oder bei sonstigem Salz- und Volumenmangel wird eine besonders niedrige Startdosis empfohlen. Bei Niereninsuffizienz muss die Dosierung der ACE-Hemmer angepasst werden.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann die Zugabe von ACE-Hemmern zu einer blutzuckersenkenden Medikation (insbesondere Sulfonylharnstoffe, Glinide, Insulin) zu verstärkter Blutzuckersenkung und Hypoglykämie führen.

Sicherheit


Bei etwa 5-10% der Patienten tritt ACE-Hemmer-Husten auf, bei Frauen und Patienten mit asiatischer Herkunft häufiger [169–171]. Da Husten auch andere Ursachen (Lungenödem, bronchiale/pulmonale Erkrankungen) haben kann, sollten diese abklärt werden (siehe Kapitel 8.5 Atemwegserkrankungen und Tabelle 27). Zur Anwendung von ACE-Hemmern bei Patienten mit Niereninsuffizienz siehe Kapitel 8.1 Nierenerkrankungen) In einer Kohortenstudie waren ACE-Hemmer im Vergleich zu Angiotensinrezeptorblockern (ARB) statistisch mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko assoziiert. [172] Da das Ausmaß insgesamt jedoch sehr gering und ein kausaler Zusammenhang durch die Daten nicht zu belegen ist, wird die Empfehlung zur ACE-Hemmer-Therapie bei chronischer Herzinsuffizienz aus Sicht der Autoren nicht infrage gestellt.

Referenzen:

166. The NETWORK Investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure; a dose comparison. *Eur Heart J* 1998; 19(3):481–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9568453>.
167. Nanas JN, Alexopoulos G, Anastasiou-Nana MI, et al. Outcome of patients with congestive heart failure treated with standard versus high doses of enalapril: A multicenter study. High Enalapril Dose Study Group. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(7):2090–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11127445>.
168. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100(23):2312–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10587334>.
169. Mackay FJ, Pearce GL, Mann RD. Cough and angiotensin II receptor antagonists: Cause or confounding? *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47(1):111–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10073748>.

170. Kubota K, Kubota N, Pearce GL, et al. ACE-inhibitor-induced cough, an adverse drug reaction unrecognised for several years: Studies in prescription-event monitoring. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 49(6):431–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8706766>.
171. Strocchi E, Malini PL, Valtancoli G, et al. Cough during treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Analysis of predisposing factors. *Drug Invest* 1992; 4:69–72.
172. Hicks BM, Fillion KB, Yin H, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: Population based co-hort study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2018; 363:k4209. DOI: 10.1136/bmj.k4209. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30355745>.

6.2.1.2 Angiotensinrezeptorblocker (ARB)

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-7</p> <p>Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) und reduzierter Ejektionsfraktion, die ACE-Hemmer nicht tolerieren, sollen Angiotensinrezeptorblocker empfohlen werden.</p>	

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung beruht auf internationalen Leitlinien [13,17]. Nach Prüfung der dort zitierten Evidenz durch die Leitliniengruppe wurden Inhalt und Empfehlungsgrad übernommen.

Die Ergebnisse der Primärstudien zu Angiotensinrezeptorblockern (ARB, auch: AT1-Rezeptorblocker, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, „Sartane“) bei HFREF sind inkonsistent:

- ARB vergleichbar effektiv bezüglich Gesamtmortalität: zwei RCTs zu Candesartan (RESOLVD) bzw. Losartan (ELITE II) im Vergleich zu ACE-Hemmern (Enalapril bzw. Captopril) bei symptomatischen Herzinsuffizienzpatienten [173,174];
- ARB vergleichbar effektiv bezüglich Gesamtmortalität: zwei RCTs zu Losartan (OPTIMAAL) bzw. Valsartan (VALIANT) im Vergleich zu Captopril bei Postinfarktpatienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und/oder Herzinsuffizienzzeichen [175,176];
- ARB effektiver bezüglich des kombinierten Endpunktes kardiovaskuläre Mortalität und herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung: RCT zu Candesartan (CHARM) bei ACE-Hemmer-intoleranten Patienten mit symptomatischer HFREF im Vergleich zu Placebo [177] sowie Subgruppenanalysen der Val-HeFT-Studie [178].

Während eine Metaanalyse einen grenzwertig statistisch signifikanten Mortalitätsbenefit für ARB gegenüber Placebo zeigen konnte (OR 0,83 (95% KI 0,69; 1,00)) [179], ergaben zwei weitere Metaanalysen keinen Benefit bezüglich Mortalität und Hospitalisierungen, verglichen mit Placebo oder ACE-Hemmern [180,181]. Aufgrund dieser Evidenzlage werden ARB von internationalen Leitlinien als Mittel der zweiten Wahl bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit empfohlen [13,17].

Referenzen:

13. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(16):e147-e239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747642>.
17. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(16):e147-e239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747642>.
173. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: Randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100(10):1056–64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10477530>.
174. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: Randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355(9215):1582–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821361>.
175. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: The OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002; 360(9335):752–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241832>.
176. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N. Engl. J. Med* 2003; 349(20):1893–906. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14610160>.
177. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362(9386):772–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13678870>.
178. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345(23):1667–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11759645>.



Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-8 Asymptomatischen Patienten (NYHA I), die ACE-Hemmer nicht tolerieren, können alternativ Angiotensinrezeptorblocker empfohlen werden.	↔

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung stellt einen Expertenkonsens dar.

Die Gabe von Angiotensinrezeptorblockern bei asymptomatischen Herzinsuffizienzpatienten (NYHA I) wurde bis-her nicht in randomisierten kontrollierten Studien untersucht. In die Postinfarkt-Studien zu Valsartan und Losartan waren jedoch zum Teil auch Patienten ohne symptomatische Herzinsuffizienz (Killip-Klasse I) eingeschlossen. Es zeigten sich keine signifikanten Effektivitätsunterschiede zwischen ARB und ACE-Hemmern [175,176]. Zudem sprechen nach Ansicht der Autoren pathophysiologische und klinische Aspekte dafür, ihren Einsatz auch bei dieser Patientengruppe zu erwägen.

Die additive Gabe von ARB zusätzlich zu ACE-Hemmern wird nicht mehr empfohlen [178,182,183].

Sicherheit

Typische Nebenwirkungen von Angiotensinrezeptorblockern resultieren aus der Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Systems, z. B. Nierenfunktionseinschränkungen, Hyperkaliämie sowie Hypotension, insbesondere bei Vorbehandlung mit Diuretika. Vorsicht geboten ist bei einem Wechsel auf ARB nach ACE-Hemmer-induziertem Angioödem, da eine Kreuzreaktivität nicht ausgeschlossen ist. Zur Anwendung von ARB bei Patienten mit Niereninsuffizienz siehe Kapitel 8.1 Nierenerkrankungen.

6.2.1.3 Betarezeptorenblocker

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-9 Allen klinisch stabilen* symptomatischen Patienten (NYHA II-IV) mit nachgewiesener Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und Fehlen von Kontraindikationen sollen Betarezeptorenblocker (Bisoprolol, Carvedilol oder Metoprololsuccinat) empfohlen werden, Patienten über 70 Jahren alternativ auch Nebivolol. *1-2 Wochen konstantes Körpergewicht unter Diuretikatherapie, keine Zeichen einer Dekompensation	↑↑

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung beruht auf internationalen Leitlinien [13,17]. Nach Prüfung der dort zitierten Evidenz durch die Leitliniengruppe wurden Inhalt und Empfehlungsgrad übernommen.

Zum Nutzen von Betarezeptorenblockern bei chronischer Herzinsuffizienz liegen RCTs und Metaanalysen vor [158]. Für die Betarezeptorenblocker Bisoprolol, Carvedilol und Metoprololsuccinat konnte in diesen Studien die Senkung der Gesamtsterblichkeit für Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), die bereits ACE-Hemmer und Diuretika erhielten, gezeigt werden. Außerdem wurden die kardiovaskuläre Sterblichkeit, die Häufigkeit des plötzlichen Herztods, die herzinsuffizienzbedingte Mortalität sowie die Anzahl von Hospitalisierungen reduziert [184–187]. Subgruppenanalysen der CIBIS II-Studie ergaben zudem keine unterschiedlichen Ergebnisse für ausgewertete Subgruppen (z. B. Alter, Geschlecht, NYHA-Stadium, EF) [188].

Zum Nutzen von Betarezeptorenblockern speziell bei älteren Patienten mit Herzinsuffizienz liegt ein RCT vor: Nebivolol wurde bei älteren Patienten > 70 Jahre mit einer herzinsuffizienzbedingten Krankenhauseinweisung oder einer EF < 35% eine Reduktion des kombinierten Endpunktes aus Sterblichkeit und Krankenhauseinweisung nachgewiesen; die Gesamtsterblichkeit war unter Nebivolol jedoch nicht signifikant reduziert [189]. Für Metoprololsuccinat liegen Hinweise aus Subgruppenanalysen eines RCT vor, dass dieser Betarezeptorenblocker auch bei älteren Patienten die Mortalität und Krankenhauseinweisungen reduzieren kann [185,190].

Einen Klasseneffekt gibt es bei Betarezeptorenblockern offenbar nicht, da bei anderen Betarezeptorenblockern keine Mortalitätsreduktion bzw. eine Erhöhung der Sterblichkeit beobachtet wurde [191,192]. Bei asymptomatischen Patienten (NYHA I) nach einem Herzinfarkt führte eine Therapie mit Carvedilol nicht zu einer signifikanten Reduktion des kombinierten Endpunktes aus Tod und Hospitalisierung. Es ergaben sich aber Hinweise auf eine Reduktion der Gesamtsterblichkeit (sekundärer Endpunkt; 12% vs. 15%, HR 0,77 (95% KI 0,60; 0,98); p = 0,03) [193].

Der Nutzen von Betarezeptorenblockern hinsichtlich Mortalität und Morbidität steigt mit der Schwere der Herzinsuffizienz. In Abhängigkeit von dem Mortalitätsrisiko schwanken die Effektmaße in den ausgewerteten Studien deshalb erheblich:

• Bisoprolol (CIBIS-II 1999) [184]: NYHA III-IV, LVEF durchschnittlich 27,5%, Follow-up 1,3 Jahre, Bisoprolol vs. Kontrollen, Basistherapie ACE-Hemmer + Diuretika + Digoxin bei 1/2 der Patienten: ARR = 5,5%, NNT 16 Monate = 18;



- Metoprololsuccinat (MERIT-HF 1999) [185]: NYHA II-IV, LVEF durchschnittlich 28%, Follow-up 12 Monate, Metoprolol vs. Kontrollen, Basistherapie ACE-Hemmer + Diuretika (+ Digoxin bei 2/3 der Pat.): ARR = 3,6%, NNT 12 Monate = 28;
- Carvedilol (COPERNICUS 2001) [187]: NYHA III und IV: schwere HI (≥ 2 Monate Ruhedyspnoe oder bei minimaler Belastung, LVEF < 25%), LVEF durchschnittlich 19,9%, Follow-up 10,4 Mon., Carvedilol vs. Kontrollen, Basistherapie ACE-Hemmer oder ARB + Diuretika + Digoxin: ARR = 5,5%, NNT 10,4 Monate = 18; • Carvedilol (US Carvedilol HF 1996) [194]: NYHA II-III, LVEF durchschnittlich 23%, Follow-up 6,5 Monate, Carvedilol, Basistherapie ACE-Hemmer + Diuretika + Digoxin: ARR = 4,6%, NNT 6,5 Monate = 22; für den kombinierten Endpunkt Tod oder Hospitalisierung: ARR = 8,8%, NNT 6,5 Monate = 11;
- Nebivolol (SENIORS) [189]: HI Einweisung oder LVEF < 35%, NYHA I-IV (NYHA I ~ 3%, NYHA IV ~ 2%), EF durchschnittlich 36%, Follow-up durchschnittlich 21 Monate, Nebivolol vs. Placebo, Basistherapie ACE-Hemmer oder ARB + MRA + Diuretika + Digoxin: für den kombinierten Endpunkt Tod oder Hospitalisierung: ARR = 4,2%, NNT 21 Monate = 24 [195].

In einer Metanalyse von zehn RCTs profitierten Patienten mit Vorhofflimmern (Mortalität: HR 0,97 (95% KI 0,83; 1,14), $p = 0,73$) weniger von einer Therapie mit Betarezeptorenblockern als Patienten mit Sinusrhythmus (HR 0,73 (95% KI 0,67; 0,80); $p < 0,001$, p für Interaktion = 0,002) [196]. Auch wenn kein prognoseverbessernder Effekt zu erwarten ist, bleibt die Fortsetzung der Betarezeptorenblocker-Therapie zur Frequenzkontrolle nach Ansicht der Autoren bei Auftreten von Vorhofflimmern aus symptomatischer Sicht gerechtfertigt.

Bei der Auswahl des Medikaments ist der jeweilige Zulassungsstatus zu beachten (CAVE: Off-Label-Use, siehe Hinweis zum Off-Label-Use). Z. B. ist Nebivolol nicht für NYHA-Klasse IV zugelassen.

Ob die Behandlung zuerst mit ACE-Hemmern oder Betarezeptorenblocker oder mit beiden gleichzeitig begonnen wird, ist individuell zu entscheiden [197].

Referenzen:

184. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9146):9–13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023943>.
185. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283(10):1295–302. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10714728>.
186. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, et al. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: Results from the COPERNICUS Study. *JAMA* 2003; 289(6):712–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12585949>.
187. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344(22):1651–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11386263>.
188. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, et al. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: Effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3(4):469–79. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11511434>.
189. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26(3):215–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15642700>.
190. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353(9169):2001–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10376614>.
196. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: An individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014; 384(9961):2235–43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25193873>.
197. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: Results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 112(16):2426–35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16143696>.

Empfehlungen/Statements

Empfehlungsgrad

6-11

Bei Patienten, deren Herzinsuffizienz sich akut verschlechtert (Übergang NYHA III-IV) sollten Betarezeptorenblocker möglichst beibehalten werden.



Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung stellt einen Expertenkonsens dar. In einem kleinen RCT ([198], zitiert nach 1. Auflage dieser NVL) konnte eine Therapie mit Betarezeptorenblockern auch während einer Episode akuter Dekompensation fortgesetzt werden, ohne sich nachteilig auszuwirken; selektiv eingebrachte neuere Evidenz aus großen Kohortenstudien weist in dieselbe Richtung [199–201]. Nach Ansicht der Leitliniengruppe ist auch die Verschlechterung von Komorbiditäten kein zwingender Grund, Betarezeptorenblocker abzusetzen.


Sicherheit

Als typische Nebenwirkungen von Betarezeptorenblockern können Bradykardie, Hypotension sowie periphere Durchblutungsstörungen auftreten. Obwohl sie mit Bronchuskonstriktion assoziiert sein können, sind Betarezeptorenblocker auch bei herzinsuffizienten Patienten mit COPD indiziert. Auch Asthma bronchiale stellt keine absolute Kontraindikation für eine Therapie mit β_1 -selektiven Betarezeptorenblockern dar (siehe Kapitel 8.5 Atemwegserkrankungen).

Referenzen:

198. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, et al. B-CONVINCED: Beta-blocker CONTinuation Vs. INterruption in patients with Con-gestive heart failure hospitalizED for a decompensation episode. *Eur Heart J* 2009; 30(18):2186–92. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp323. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19717851>.
199. Passos LC, Oliveira MG, Duraes AR, et al. Initiation or maintenance of beta-blocker therapy in patients hospitalized for acute heart failure. *Int J Clin Pharm* 2016; 38(4):802–7. DOI: 10.1007/s11096-016-0265-x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27138843>.
200. Miro O, Muller C, Martin-Sanchez FJ, et al. BETAWIN-AHF study: Effect of beta-blocker withdrawal during acute decom-pensation in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol* 2016; 105(12):1021–9. DOI: 10.1007/s00392-016-1014-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27379611>.
201. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, et al. Effects of Beta-Blocker Withdrawal in Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail* 2015; 3(8):647–53. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.03.008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26251094>.

6.2.1.4 Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA)

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-12</p> <p>Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion, die trotz leitliniengerechter Therapie mit einem ACE-Hemmer und einem Betarezeptorenblocker symptomatisch sind, sollen zusätzlich Mineralokortikoidrezeptorantagonisten empfohlen werden.</p>	

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung zu Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA, auch: Aldosteronantagonisten) beruht auf internationalen Leitlinien [13,17]. Nach Prüfung der dort zitierten Evidenz durch die Leitliniengruppe wurden Inhalt und Empfehlungsgrad übernommen. Der Nutzen von MRA bei chronischer Herzinsuffizienz wurde in mehreren randomisierten Studien belegt:


- Spironolacton 12,5-50 mg/Tag (RALES) [202]: NYHA III/IV, LVEF ≤ 35%, n = 1 663; Follow-up 24 Monate; Gesamtsterblichkeit signifikant reduziert (ARR 11%, NNT = 9); Rate der Krankenhauseinweisungen aufgrund der Herzinsuffizienz signifikant reduziert (ARR 29%, NNT = 4);
- Eplerenon 25-50 mg/Tag (EPHESUS) [203]: Patienten 3-14 Tage nach akutem Myokardinfarkt, LVEF ≤ 40%, mit Herzinsuffizienzsymptomen oder Diabetes mellitus, n = 6 632; Gesamtmortalität signifikant gesenkt (ARR 2,3%, NNT = 43); Komposit-Endpunkt Risiko kardiovaskuläre Sterblichkeit und Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse signifikant reduziert (ARR 3%, NNT = 34);
- Spironolacton [204]: NYHA I/II, LVEF ≤ 40%, Follow-up 6 Monate, n = 168; LVEF signifikant erhöht (p < 0,001), positive Effekte auf Remodeling und diastolische Funktion;
- Eplerenon (EMPHASIS-HF) [205]: NYHA II, EF ≤ 30% (≤ 35% bei QRS > 130ms), Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen < 6 Monate oder erhöhte BNP-Werte, Follow-up 21 Monate, n = 2 737; Komposit-Endpunkt Risiko kardiovaskuläre Mortalität und herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung signifikant reduziert (ARR 7,7%, NNT = 13), Gesamtmortalität reduziert (ARR 3%, NNT = 33);
- Metaanalyse NYHA I/II, n = 3 929 [206]: Gesamtmortalität reduziert (RR 0,79 (95% KI 0,66; 0,95)), Rehospitalisierungen aus kardialen Gründen reduziert (RR 0,62 (95% KI 0,52; 0,74)).

Bezüglich des Nutzens von MRA speziell bei älteren Patienten weisen Subgruppenanalysen darauf hin, dass Patienten mit NYHA III/IV von Spironolacton (RALES [202]) sowie Patienten mit NYHA II von Eplerenon (EMPHASIS-HF [205]) profitieren können. Hingegen war der Effekt von Eplerenon nach akutem Myokardinfarkt bei Patienten ≥ 65 Jahren nicht signifikant (EPHESUS [203]), und für die Studie zu Spironolacton bei NYHA I/II wurden keine gesonderten Auswertungen zum Alter identifiziert (Baseline-Alter im Spironolacton-Arm: 61 ± 13 Jahre) [204].

Bei der Auswahl des MRA ist der jeweilige Zulassungsstatus zu beachten (CAVE: Off-Label-Use, siehe Hinweis zum Off-Label-Use). So besitzt Eplerenon die Zulassung bei Patienten ohne Myokardinfarkt nur für NYHA-Klasse II, und Spironolacton ist nicht explizit für die Behandlung von Herzinsuffizienz zugelassen, sondern nur indirekt (bei Ödemen infolge eines sekundären Hyperaldosteronismus).

Referenzen:

202. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341(10):709–17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10471456>.
203. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348(14):1309–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12668699>.
204. Vizzardi E, D'Aloia A, Giubbini R, et al. Effect of spironolactone on left ventricular ejection fraction and volumes in patients with class I or II heart failure. *Am J Cardiol*. 2010; 106(9):1292–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.06.052. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21029826>.
205. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364(1):11–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1009492. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21073363>.


Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
<p>6-13</p> <p>Auch Patienten mit Diabetes mellitus, eingeschränkter Nierenfunktion oder grenzwertiger Hyperkaliämie sollten Mineralokortikoidrezeptorantagonisten erhalten, wenn Nutzen und Schaden kritisch abgewogen werden.</p>	

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung stellt einen Expertenkonsens dar.

In den oben genannten Studien wurde eine Verbesserung der Prognose durch MRA bei Einschluss von Patienten mit initialen Serum-Kreatininwerten $\leq 2,5$ mg/dl und Serum-Kaliumspiegeln $\leq 5,0$ mmol/l gesehen. Vor dem Hintergrund einer potenziellen MRA-Unterversorgung von Patienten mit Diabetes mellitus und/oder eingeschränkter Nierenfunktion sieht die Leitliniengruppe keine Hinweise, dass diese Patienten nicht von MRA profitieren können und empfehlen deshalb die gründliche Prüfung der Indikation (siehe auch Kapitel 8.1 Nierenerkrankungen).

Sicherheit

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
<p>6-14</p> <p>Das Monitoring von Patienten, die Mineralokortikoidrezeptorantagonisten erhalten, soll aufgrund des Hyperkaliämierisikos in der Einstellungsphase engmaschig, danach mindestens viermonatlich erfolgen.</p>	

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung stellt einen Expertenkonsens dar.


MRA-induzierte Hyperkaliämien wurden in den großen klinischen Studien bei 2-8% (NNH 23-100) [202,203,205], in Zeitreihenuntersuchungen jedoch bei bis zu 36% [152] der Patienten beobachtet und stellen somit unter Alltagsbedingungen eine erhebliche Einschränkung der Therapiesicherheit dar. Insbesondere bei älteren Patienten ist eine engmaschige Kontrolle der Kaliumspiegel erforderlich (siehe Kapitel 3.4 Verlaufskontrolle sowie 8.1 Nierenerkrankungen). Aus Sicht der Leitlinienautoren erfordern geringfügige Anstiege der Serumkaliumspiegel (bis $\leq 5,5$ mmol/l) innerhalb der ersten Wochen der MRA-Therapie keine Intervention. Bei Kaliumspiegeln zwischen 5,5 und 5,9 mmol/l ist es ratsam, die Dosis zu halbieren und ab ≥ 6 mmol/l den MRA abzusetzen, ebenso bei Verschlechterung der Nierenfunktion, einer Episode von Diarrhoe oder Dehydration sowie bei Unterbrechung einer Diuretika-Therapie. Ab einem Serumkalium von $< 5,0$ mmol/l kann eine niedrigdosierte MRA-Therapie wiederaufgenommen werden (nach [205]).

Die unter Spironolacton [202] häufiger zu Therapieabbrüchen führende Gynäkomastie wurde unter Eplerenon nicht häufiger als in der Placebogruppe beobachtet [203,206].

Referenzen:

152. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N. Engl. J Med* 2004; 351(6):543–51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15295047>.
202. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341(10):709–17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10471456>.
203. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J Med* 2003; 348(14):1309–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12668699>.
204. Vizzardi E, D'Aloia A, Giubbini R, et al. Effect of spironolactone on left ventricular ejection fraction and volumes in patients with class I or II heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2010; 106(9):1292–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.06.052. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21029826>.
205. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364(1):11–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1009492. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21073363>.
206. Hu LJ, Chen YQ, Deng SB, et al. Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75(5):1202–12. DOI: 10.1111/bcp.12012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23088367>.

6.2.1.5 Diuretika

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs- grad
6-15 Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion, die Zeichen einer Flüssigkeitsretention aufweisen, sollen Diuretika empfohlen werden.	

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung beruht auf internationalen Leitlinien [13,17]. Nach Prüfung der dort zitierten Evidenz durch die Leitliniengruppe wurden Inhalt und Empfehlungsgrad übernommen.

Diuretika stellen die wichtigste medikamentöse Therapieoption zur Kontrolle des Volumenhaushalts dar. Dennoch wird ihr Stellenwert häufig unterschätzt: zum einen, weil sie sich nicht in das gängige pathophysiologische Modell der Herzinsuffizienz einfügen, das die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie der sympathischen Stimulation als wesentliche therapeutische Elemente beinhaltet; zum anderen, weil für Diuretika keine Studien identifiziert werden können, die eine Reduktion der Mortalität nachweisen. Allerdings basiert ein Großteil der Studien, die eine Verbesserung der Langzeitprognose durch ACE-Hemmer, Betarezeptorenblocker, MRA und ARB zeigten, auf einer diuretischen Basismedikation. Unter dieser Prämisse und aufgrund ihrer symptomverbessernden Eigenschaften sind Diuretika zur symptomatischen Therapie der Herzinsuffizienz aus Sicht der Leitlinienautoren und in Übereinstimmung mit internationalen Leitlinien [13] unverzichtbar.

Die Dosierung der Schleifendiuretika orientiert sich an der Symptomatik und der Nierenfunktion. Zur Durchbrechung einer Diuretika-Resistenz wird international entweder die Aufdosierung der Schleifendiuretika oder eine Kombinationsbehandlung mit Thiazid- und Schleifendiuretikum (sequenzielle Nephronblockade) empfohlen [13,17,34]. Ein direkter Vergleich der beiden Strategien existiert nicht [37,43]. Da die Kombinationsbehandlung jedoch zu starken Kalium- und Magnesiumverlusten führen kann, ist die Indikation für eine dauerhafte Nephron-blockade streng zu prüfen. Die engmaschige Kontrolle der Elektrolytwerte im Verlauf ist wichtig.

Sicherheit

Kaliumsparende Diuretika (Amilorid, Triamteren) erhöhen das Hyperkaliämie-Risiko und sind bei gleichzeitiger Therapie mit ACE-Hemmern, ARB oder MRA nicht empfehlenswert und im Einzelfall nur unter engmaschigen Kontrollen der Kalium-Serumkonzentration einzusetzen. In Fall-Kontroll-Studien war Hydrochlorothiazid statistisch signifikant mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von nichtmelanozytärem Hautkrebs (NMSC) assoziiert; dabei stieg das Risiko mit höherer kumulativer Dosis [207–209]. Eine Therapieumstellung aller mit Hydrochlorothiazid behandelten Patienten (z. B. auf Chlortalidon) ist aus Sicht der Autoren jedoch nicht generell erforderlich, sondern lediglich individuell zu prüfen (z. B. bei Risikopatienten für Hautkrebs und jüngeren Patienten mit voraussichtlich langer Therapiedauer).


Für Informationen zu selbstständiger Gewichtskontrolle und individueller Dosisanpassung von Diuretika siehe Kapitel 5.6 Selbstmanagement.

Referenzen:

- 17. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(16):e147-e239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747642>.
- 34. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol* 2017; 33(11):1342–433. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.08.022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29111106>.
- 37. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Acute heart failure: diagnosing and managing acute heart failure in adults. 2014 (NICE Clinical Guideline; 187) [cited: 2018-11-09]. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg187/resources/acute-heart-failure-diagnosis-and-management-pdf-35109817738693>.
- 43. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Surveillance programme Surveillance proposal consultation document Acute heart failure NICE guideline CG187 – 2017 surveillance review. 2017 (NICE Clinical Guideline; 187) [cited: 2018-11-09].

6.2.2 Empfohlene Medikamente für ausgewählte Patientengruppen

6.2.2.1 Sacubitril/Valsartan

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-16</p> <p>Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch sind, sollte ein Wechsel von ACE-Hemmern auf Sacubitril/Valsartan empfohlen werden, unter Berücksichtigung der Unsicherheiten bezüglich der Langzeitverträglichkeit und des Nebenwirkungsprofils.</p>	

Hintergrundinformationen:

In einer systematischen Recherche wurden zwei randomisierte kontrollierte Studien zu Sacubitril/Valsartan identifiziert, von denen aber nur eine Patienten mit HFrEF einschloss: In der Zulassungsstudie PARADIGM-HF wurde der Angiotensin-Rezeptor-Nephrilysin-Inhibitor (ARNI) mit dem ACE-Hemmer Enalapril verglichen. Die Studie schloss über 8 000 Patienten mit LVEF < 40% (später geändert auf < 35%) und vorwiegend NYHA-Klasse II ein, die trotz mindestens vierwöchiger leitliniengerechter Vorbehandlung u. a. mit ACE-Hemmern oder ARB symptomatisch waren. Der primäre Komposit-Endpunkt – Tod durch kardiovaskuläre Ursachen oder herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung – wurde nach median 27 Monaten Nachbeobachtungszeit mit 21,8% unter Sacubitril/Valsartan gegenüber 26,5% unter Enalapril signifikant verbessert (HR 0,80 (95% KI 0,73; 0,87); $p < 0,001$, ARR 4,7%, NNT 22), zudem ergaben sich signifikante Vorteile bezüglich Gesamtmortalität (ARR 2,8%, NNT 36), kardiovaskulärer Mortalität und herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen [210].

Allerdings wird die Studie aufgrund ihres Designs kritisiert: Zum einen wurde die Patientenpopulation über strenge Ausschlusskriterien (z. B. verringerte GFR, erhöhte Serumkaliumspiegel, Nicht-Toleranz von ACE-Hemmern oder ARB) stark vorselektiert. Zum anderen wurden während einer Run-in-Phase, bei der alle Teilnehmer nacheinander erst Enalapril und dann Sacubitril/Valsartan erhielten, Patienten mit relevanten Nebenwirkungen (12%) ausgeschlossen. Das Studiendesign führt daher zu einer möglichen Unterschätzung von Nebenwirkungen in beiden Armen und begünstigt zum anderen vermutlich bessere Ergebnisse als bei Patienten in der täglichen Praxis.

Die Patienten in PARADIGM-HF waren – wie häufig in klinischen Studien – im Vergleich zur herzinsuffizienten Gesamtpopulation verhältnismäßig jung. In einer Subanalyse ergaben sich aber keine Hinweise auf einen Einfluss des Alters auf den Effekt von Sacubitril/Valsartan [211].

Der G-BA sah im Rahmen des Verfahrens zur Frühen Nutzenbewertung für Sacubitril/Valsartan „Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen“, allerdings nur bei Patienten ohne Diabetes mellitus. Die Einschränkung basiert auf einer Subgruppenanalyse in der Nutzenbewertung: Während Patienten ohne Diabetes mellitus signifikant bezüglich des Gesamtüberlebens profitierten (HR 0,77 (95% KI 0,68; 0,88); $p < 0,001$), ergab sich für Patienten mit Diabetes mellitus kein signifikanter Effekt (HR 0,97 (95% KI 0,83; 1,14); $p = 0,727$; p für Interaktion: 0,025). Bezüglich Lebensqualität und Hospitalisierungsrate ergaben sich jedoch positive Effekte, so dass in dieser Patientengruppe der Zusatznutzen als „gering“ eingeschätzt wird [212].

ARNI als Initialtherapie nach akuter Dekompensation von Patienten mit HFrEF ($n = 881$) führten im Vergleich zu Enalapril zu einer signifikant stärkeren Absenkung von NT-proBNP innerhalb der ersten 8 Wochen (-46,7% vs. -25,3%, $p < 0,001$). Klinische Outcomes wurden nur exploratorisch erhoben; aufgrund der mangelnden statistischen Power (geringe Eventanzahl) kann keine diesbezügliche Aussage abgeleitet werden. Die Leitliniengruppe schätzt die Evidenz daher als noch nicht überzeugend genug ein, um eine Empfehlung zur Initialtherapie auszusprechen. [213]

Sicherheit

Unter Enalapril kam es in der PARADIGM-HF-Studie häufiger zu Hyperkaliämien (Serumkaliumspiegel > 6,0 mmol/l), erhöhten Serumkreatininspiegeln ($\geq 2,5$ mg/dl) und Husten (jeweils $p < 0,05$, NNH 76, 83 bzw. 33) [210]. Das Hypotonierisiko war insgesamt signifikant erhöht unter Sacubitril/Valsartan (24,43% vs. 18,59%, RR 1,31 (95% KI 1,21; 1,43); $p < 0,001$, NNH 17) [214]. Milde und moderate Hypotonien kamen unter Sacubitril/Valsartan häufiger vor, wohingegen schwere Hypotonien eher unter Enalapril auftraten, jedoch jeweils ohne statistische Signifikanz [215]. Statistisch signifikante Nachteile von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril zeigten sich bezüglich der insgesamt aber seltenen (< 2%) Nebenwirkungen Orthostasesyndrom, orthostatischer Schwindel und Stürze [214].

Angioöedeme traten in der Zulassungsstudie häufiger auf als unter Enalapril (RR adjudiziert 1,88, n.s.) [214]. Kontraindiziert ist Sacubitril/Valsartan bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren Therapie mit ACE-Hemmern oder ARB. Aufgrund des erhöhten Angioödem-Risikos darf eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis einer ACE-Hemmer-Therapie begonnen werden [216].

Zur Langzeitverträglichkeit von Sacubitril/Valsartan lassen sich auf Grundlage der vorliegenden Daten keine Aussagen treffen. So bestehen Bedenken zum Einfluss von Nephrilysin-Inhibitoren auf den Abbau von Beta-Amyloid-Peptid in der Retina und im Gehirn, auch wenn eine kleine Studie eher für die zerebrale Sicherheit von Sacubitril/Valsartan spricht [217]. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat daher dem Hersteller auferlegt, die Wirkung von Sacubitril/Valsartan auf kognitive Funktionen bei Patienten mit HFrEF zu untersuchen [218].

Da bislang nur eine Studie zu Sacubitril/Valsartan bei HFref vorliegt und aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten schränken die Autoren die Empfehlung von Sacubitril/Valsartan gegenüber dem Zulassungsstatus auf Patienten ein, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, Betarezeptorenblockern und MRA symptomatisch sind.

Aufgrund der Wirkungsweise von ARNI wird unter Therapie mit Sacubitril/Valsartan der Abbau von BNP gehemmt. Daher verlieren die BNP-Plasmaspiegel ihre diagnostische und prognostische Aussagekraft (nicht aber die Plasmaspiegel von NT-proBNP).

Referenzen:

210. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(11):993–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25176015>.

211. Jhund PS, Fu M, Bayram E, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: Insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J* 2015; 36(38):2576–84. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv330. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26231885>.

212. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sacubitril/Valsartan - Addendum zum Auftrag A15-60. Addendum. Auftrag A16-29. Version 1.0. 2016 (IQWiG-Berichte; 394) [cited: 2019-10-01]. http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1411/Addendum%20zur%20Nutzenbewertung%20des%20IQWiG_Sacubitril_Valsartan.pdf.

213. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-Nepriylisin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2019; 380(6):539–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1812851. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30415601>.

214. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sacubitril/Valsartan - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A15-60. Version: 1.0. 2016 (IQWiG-Berichte; 379) [cited: 2019-10-01]. http://www.iqwig.de/download/A15-60_Sacubitril-Valsartan_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

215. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Sacubitril/Valsartan (Entres-to®) Modul 4 A. Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. 2015 [cited: 2019-10-01]. http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1312/2015-12-21_Modul4A_Sacubitril-Valsartan.pdf.

216. Novartis Pharma, Rote Liste/Fachinfo-Service. Entresto® Filmtabletten. Fachinformation. 2016 [cited: 2017-02-22]. <http://www.fachinfo.de>.

217. Feldman AM, Haller JA, DeKosky ST. Valsartan/Sacubitril for Heart Failure: Reconciling Disparities Between Preclinical and Clinical Investigations. *JAMA* 2016; 315(1):25–6. DOI: 10.1001/jama.2015.17632. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26641736>.

218. Food and Drug Administration (FDA). Entresto Label and Approval History. 2015 [cited: 2019-10-01]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/apletter/2015/207620Orig1s000ltr.pdf.

Patienten mit chronischer Nierenfunktionsstörung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-17</p> <p>Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und chronischer Nierenerkrankung mit eGFR < 30 ml/min/1,73 m² sollte Sacubitril/Valsartan nicht empfohlen werden.</p>	<p style="text-align: center;">↓</p>

Hintergrundinformationen:

Patienten mit eGFR < 30 ml/min/1,73 m² waren aus der Zulassungsstudie ausgeschlossen; dennoch ist Sacubitril/Valsartan formell auch für diese Patienten zugelassen. Die systemische Exposition von Sacubitrilat, dem aktiven Metaboliten von Sacubitril, ist bei Patienten mit leichter bis schwerer Niereninsuffizienz erhöht [216,219]. Wenn Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m² behandelt werden, soll dies laut Fachinformation „mit Vor-sicht“ erfolgen. Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen wird von einer Anwendung abgeraten [216]. Sacubitril/Valsartan kann die Nierenfunktion (weiter) vermindern; laut Fachinformation soll bei klinisch bedeutsamer Abnahme eine schrittweise Dosisreduktion in Betracht gezogen werden [216].

Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung hatten in der Zulassungsstudie ein erhöhtes Hypotonie-Risiko. [216]

Chronische Nierenerkrankungen führen zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel natriuretischer Peptide, die durch die Akkumulation von Sacubitril/Valsartan bzw. Sacubitrilat weiter gesteigert wird. Die klinische Bedeutung dieses Umstandes ist unklar.

Es existieren bislang nur geringe klinische Erfahrungswerte für die Therapie mit Sacubitril/Valsartan bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen. Die Leitliniengruppe plädiert daher mehrheitlich für eine schwache Nega-tiv-Empfehlung bei dieser Patientengruppe. In Ausnahmefällen, insbesondere bei einer eGFR nahe 30 ml/min/1,73 m², ist eine vorsichtige Anwendung in Absprache mit dem behandelnden Nephrologen zu diskutieren (siehe auch Kapitel 8.1 Nierenerkrankungen).

Referenzen:

216. Novartis Pharma, Rote Liste/Fachinfo-Service. Entresto® Filmtabletten. Fachinformation. 2016 [cited: 2017-02-22]. <http://www.fachinfo.de>.

219. Food and Drug Administration (FDA). Entresto. Clinical Pharmacology Review. 2014 [cited: 2018-09-06]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207620Orig1s000ClinPharmR.pdf.

6.2.2.2 Ivabradin

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-18 Symptomatischen Patienten sollte zusätzlich Ivabradin empfohlen werden, wenn sie folgende Voraussetzungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LVEF \leq 35%; • stabiler Sinusrhythmus; • Therapie mit ACE-Hemmern (bzw. Angiotensinrezeptorblockern) und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten; • Ruheherzfrequenz \geq 75/min trotz Zieldosis bzw. maximal tolerierter Betarezeptorenblocker-Dosis. 	
<p>6-19 Symptomatischen Patienten mit Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder -Kontraindikationen sollte Ivabradin empfohlen werden, wenn sie folgende Voraussetzungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LVEF \leq 35%; • stabiler Sinusrhythmus; • Therapie mit ACE-Hemmern (bzw. Angiotensinrezeptorblockern) und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten; • Ruheherzfrequenz \geq 75/min. 	
<p>6-20 Unter Therapie mit Ivabradin soll der Herzrhythmus regelmäßig kontrolliert werden. Liegt kein stabiler Sinusrhythmus vor, soll die Therapie beendet werden.</p>	

Hintergrundinformationen:

Eine systematische Recherche erbrachte drei Metaanalysen, zehn RCTs sowie 24 Subanalysen.

Die SHIFT-Studie untersuchte die Wirksamkeit des If-Kanal-Hemmers Ivabradin additiv zur Standardtherapie bei Patienten mit LVEF \leq 35%, einer Ruheherzfrequenz \geq 70/min und Sinusrhythmus, die innerhalb der letzten 12 Monate aufgrund der Herzinsuffizienz stationär behandelt werden mussten. Der primäre zusammengesetzte Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität oder herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen wurde mit 24% gegenüber 29% signifikant verringert (HR 0,82 (95% KI 0,75; 0,90); $p < 0,0001$, ARR 5%, NNT 20), nicht jedoch bei Patienten, die mindestens 50% der Zieldosis der Betarezeptorenblocker einnahmen [220]. Eine Post-hoc-Analyse bestätigte, dass der Effekt von Ivabradin mit zunehmender Dosis der Betarezeptorenblocker sinkt (bei \leq 25% der Zieldosis: $p = 0,007$; bei 25-50% der Zieldosis: $p = 0,029$; $> 50\%$: kein signifikanter Benefit) [221]. Bezüglich des Nutzens von Ivabradin bei Patienten \geq 65 Jahren deutet eine Subgruppenanalyse auf einen nicht signifikanten Effekt hin (HR 0,89 (95% KI 0,77; 1,02)) [220].

Eine weitere Post-hoc-Analyse [222] sowie eine Metaanalyse [223] zeigten weiterhin, dass nur Patienten mit einer Baseline-Herzfrequenz \geq 75/min signifikant von Ivabradin profitierten. Die EMA-Zulassung für Ivabradin bei Herzinsuffizienz [224] basiert auf diesen Ergebnissen. Die Autoren der ESC-Leitlinie 2016 empfehlen Ivabradin abweichend davon für Patienten mit dem in der SHIFT-Studie vordefinierten Cut-off-Wert der Ruheherzfrequenz von 70/min [13].

Basierend auf der vorliegenden Evidenz befürworten die Autoren den Einsatz von Ivabradin erst nach der konsequenten Aufdosierung von Betarezeptorenblockern bis zur Zieldosis (siehe Kapitel 6.2.1.3 Betarezeptorenblocker) bzw. bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder -Kontraindikationen. Da bislang nicht ausreichend nachgewiesen ist, ob auch Patienten mit permanentem oder intermittierendem Vorhofflimmern von einer Therapie mit Ivabradin profitieren [225–227], ist die Empfehlung auf Patienten mit stabilem Sinusrhythmus eingeschränkt.

Sicherheit

Die Ivabradin-Therapie ist mit einem signifikant häufigeren Auftreten symptomatischer Bradykardien, Sehstörungen (Phosphene, verschwommenes Sehen) und Vorhofflimmern verbunden [223,228]. Eine Metaanalyse von RCTs, die viele nicht publizierte Daten miteinschloss, errechnete ein um relativ 15% erhöhtes Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern (NNH 208 pro Behandlungsjahr) [229]. Eine regelmäßige klinische Überwachung der Patienten bezüglich des Auftretens von Vorhofflimmern und die regelmäßige Kontrolle der Herzfrequenz werden empfohlen [224,230]; zudem erscheint die vorzugsweise Erstverschreibung von Ivabradin durch Kardiologen sinnvoll [231].

Referenzen:

220. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): A randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376(9744):875–85. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20801500>.

221. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: Is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(22):1938–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22617188>.

222. Bohm M, Borer J, Ford I, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: Analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013; 102(1):11–22. DOI: 10.1007/s00392-012-0467-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22575988>.

223. Fox K, Komajda M, Ford I, et al. Effect of ivabradine in patients with left-ventricular systolic dysfunction: A pooled analysis of individual patient data from the BEAUTIFUL and SHIFT trials. *Eur Heart J* 2013; 34(29):2263–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23536611>.

224. Servier Deutschland GmbH, Rote Liste/Fachinfo-Service. Procoralan®. Fachinformation. 2015 [cited: 2016-07-17]. <http://www.fachinfo.de>.

225. Kosiuk J, Lindemann F, Hindricks G, et al. Need for further studies on ivabradine in patients with persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2016; 223:915–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.329. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27589039>.

226. Cowie MR. Ivabradine and atrial fibrillation: What should we tell our patients? *Heart* 2014; 100(19):1487–8. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306287. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24986893>.

227. Kosiuk J, Oebel S, John S, et al. Ivabradine for rate control in atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2015; 179:27–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.062. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25464400>.

228. Cammarano C, Silva M, Comee M, et al. Meta-analysis of Ivabradine in Patients With Stable Coronary Artery Disease With and Without Left Ventricular Dysfunction. *Clin Ther* 2016; 38(2):387–95. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.12.018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26839043>.


229. Martin RI, Pogoryelova O, Koref MS, et al. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2014; 100(19):1506–10. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305482. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24951486>.

230. Servier Deutschland GmbH. Information für medizinisches Fachpersonal. Procoralan (Ivabradin) - Neue Kontraindikation und Empfehlungen zur Risikominimierung von kardiovaskulären Ereignissen und schweren Bradykardien. 2014 [cited: 2016-07-17]. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2014/rhb-procoralan.pdf?__blob=publicationFile&v=3.

231. Verordnungseinschränkungen für Ivabradin (PROCORALAN) in Frankreich. *Arznei-Telegramm* 2016; 48(6):54.

6.2.3 Weitere Medikamente

6.2.3.1 Digitalisglykoside

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-21</p> <p>Patienten im Sinusrhythmus, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern (bzw. Angiotensinrezeptorblockern), Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch bleiben, können nach Zielplasmakonzentration dosierte Digitalisglykoside empfohlen werden.</p>	

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung beruht auf internationalen Leitlinien [13,17]. Nach Prüfung der dort zitierten Evidenz durch die Leitliniengruppe wurden Inhalt und Empfehlungsgrad übernommen.

Bei HFREF und Sinusrhythmus sehen die Autoren Digoxin oder Digitoxin nur als zusätzliches Reservemittel, wenn die Patienten trotz optimaler Therapie im Stadium III-IV bleiben. Digoxin oder Digitoxin wirken nicht lebensverlängernd, können aber die Symptomatik und Lebensqualität verbessern sowie die Belastungstoleranz erhöhen und die Hospitalisierungsrate senken [232,233]. Bei Frauen sollte die Indikationsstellung für Digoxin oder Digitoxin besonders kritisch erfolgen, da die Evidenzlage zum Nutzen dieser Therapie unklar ist [234].

Die Kontrolle der Ruhfrequenz ist ein vorrangiges Therapieziel. Ist dies bei tachyarrhythmischem Vorhofflimmern mit Betarezeptorenblockern allein nicht möglich, können Digoxin oder Digitoxin bei Patienten mit Herzinsuffizienz (alle NYHA-Klassen) zur Kontrolle der Ruhfrequenz gegeben werden [232,235]. Zur Kontrolle der Frequenz unter Belastung ist dagegen die Therapie mit Betarezeptorenblockern besser geeignet [236], zitiert nach [237].

Obwohl sich sämtliche Studiendaten auf Digoxin beziehen, kommen nach Meinung der Leitlinienautoren auch die halbsynthetischen Digoxin-Derivate (Beta-Acetyldigoxin, Metildigoxin) und Digitoxin für die Therapie der Herzinsuffizienz in Betracht.

Referenzen:

232. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997; 336(8):525–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9036306>.

233. Hood WB, Dans AL, Guyatt GH, et al. Digitalis for treatment of heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(4):CD002901. DOI: 10.1002/14651858.CD002901.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24771511>.

234. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N. Engl. J Med* 2002; 347(18):1403–11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12409542>.

235. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: Systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015; 351:h4937. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26374771>.
236. Lewis RV, McMurray J, McDevitt DG. Effects of atenolol, verapamil, and xamoterol on heart rate and exercise tolerance in digitalised patients with chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13(1):1–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2468920>.
237. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(8):803–69. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs105. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22828712>.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-22 Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und chronischer Nierenerkrankung sollte die Erhaltungsdosis von Digoxin reduziert bzw. auf Digitoxin umgestellt werden.	↑↑

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung stellt einen Expertenkonsens dar.

Digoxin wird ausschließlich renal eliminiert und hat nur eine geringe therapeutische Breite. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und generell bei älteren und weiblichen Patienten ist daher besondere Vorsicht geboten, um toxische Dosierungen zu vermeiden [234,238]. Die Leitliniengruppe empfiehlt Zielserumkonzentrationen im unteren therapeutischen Bereich [234,238,239] oder alternativ den Einsatz des bei Nierenfunktionsstörung hepatisch metabolisierten Digitoxins.

Referenzen:

234. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N. Engl. J Med* 2002; 347(18):1403–11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12409542>.
238. Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: A comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J* 2006; 27(2):178–86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16339157>.
239. Bavendiek U, Aguirre DL, Koch A, et al. Assumption versus evidence: The case of digoxin in atrial fibrillation and heart failure. *Eur Heart J* 2017(0):1–5. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw577. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28065909>.

6.2.3.2 Orale Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-23 Patienten mit Herzinsuffizienz ohne weitere Indikation zur Blutgerinnungshemmung sollen keine Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmer erhalten.	↓↓↓

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung stellt einen Expertenkonsens dar.

Obwohl eine Herzinsuffizienz mit einem erhöhten Risiko für Thrombembolien assoziiert ist, stellt eine Herzinsuffizienz aus Sicht der Leitliniengruppe per se keine Indikation zur Gabe von Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern dar:

- Eine orale Antikoagulation ist bei Herzinsuffizienzpatienten nur indiziert, wenn Erkrankungen wie Vorhofflimmern, Zustand nach mechanischem Herzklappenersatz, intrakavitäre Thromben oder Zustand nach Lungenarterienembolie/tiefer Beinvenenthrombose vorliegen [240–242].
- Die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern ist bei Herzinsuffizienz nur indiziert, wenn andere Erkrankungen wie KHK, pAVK oder zerebrovaskuläre Insuffizienz dies notwendig machen. Für die Therapie mit oralen Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern existieren spezifische Leitlinien [243,244].

Referenzen:

240. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012; 366(20):1859–69. DOI: 10.1056/NEJMoa1202299. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22551105>.
241. Lip GY, Ponikowski P, Andreotti F, et al. Thrombo-embolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm. A joint consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(7):681–95. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs073. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22611046>.
242. Lip GY, Shantsila E. Anticoagulation versus placebo for heart failure in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(3):CD003336. DOI: 10.1002/14651858.CD003336.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24683002>.

243. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Encke A, Haas S, et al. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). 2015 [cited: 2016-06-30]. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-0011_S3_VTE-Prophylaxe_2015-12.pdf.

244. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guide-lines. Chest 2012; 141(2 Suppl):e691S-e736S. DOI: 10.1378/chest.11-2300. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315276>.

Empfehlungen für medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit HFmrEF

Für Patienten mit einer geringgradig eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF 40-49%) („heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF“) ist die Evidenzlage zur medikamentösen Therapie ähnlich unzureichend wie bei der HFpEF. Aus Sicht der Leitlinienautoren ist für diese Patienten, insbesondere wenn sie symptomatisch sind, eher die Therapie wie bei einer HFpEF geeignet.

National Guideline Centre and National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [10].

Developed by the National Guideline Centre, hosted by the Royal College of Physicians

Chronic Heart Failure in Adults: Diagnosis and Management.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- 2009 – Dezember 2017

LoE

- The evidence for outcomes from the included RCTs and, where appropriate, non-randomised intervention studies, were evaluated and presented using an adaptation of the ‘Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) toolbox’ developed by the international GRADE working group (<http://www.gradeworkinggroup.org/>). The software (GRADEpro138) developed by the GRADE working group was used to assess the quality of each outcome, taking into account individual study quality and the meta-analysis results.

GoR

Overall quality of outcome evidence in GRADE

Level	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

Overall level of confidence for a review finding in GRADE-CERQual

Level	Description
High confidence	It is highly likely that the review finding is a reasonable representation of the phenomenon of interest.
Moderate confidence	It is likely that the review finding is a reasonable representation of the phenomenon of interest.
Low confidence	It is possible that the review finding is a reasonable representation of the phenomenon of interest.
Very low confidence	It is not clear whether the review finding is a reasonable representation of the phenomenon of interest.

Definitions

The Guideline Development Group (GDG) agreed on the following definitions:

- Heart failure with reduced ejection fraction (HFREF)
 - This group of patients is characterised by heart failure with a left ventricular ejection fraction by echocardiography of less than 40%.
- Heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF)
 - This group of patients with heart failure have a left ventricular ejection fraction greater than 50%,
 - no alternative cause for the syndrome,
 - the presence of a non-dilated left ventricle; evidence of structural remodelling (left ventricular hypertrophy or dilated left atrium); or diastolic dysfunction through imaging
 - and have abnormal biomarkers.

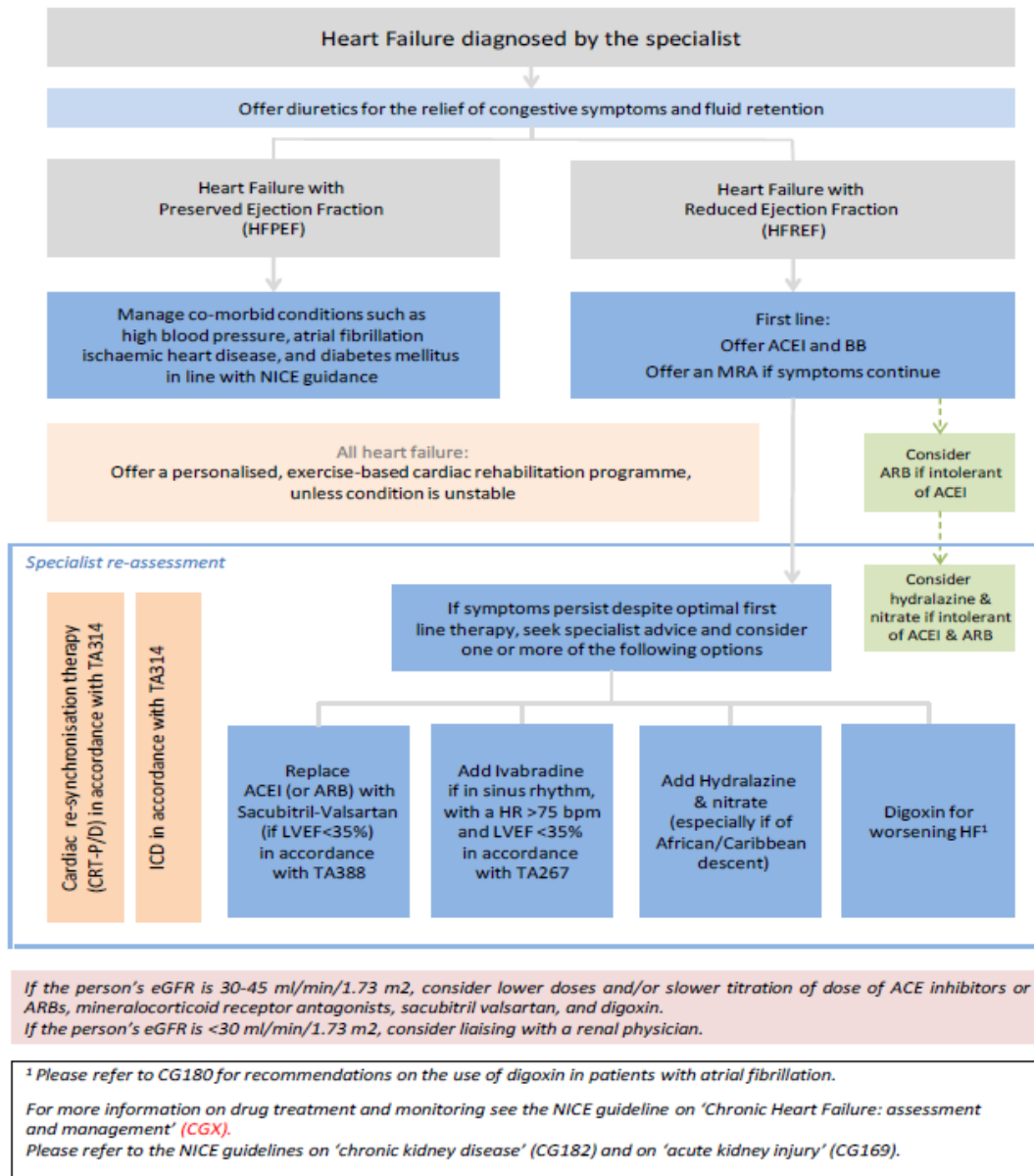
The GDG recognises that the two terms HFREF and HFPEF have several limitations. These include the variability of the left ventricular ejection fraction measured by different imaging modalities, and the lack of universal agreement on the threshold of ejection fraction at which these are defined or the exact definition of HFPEF. The GDG also recognised the proposal of another class as heart failure with mid-range ejection fraction (HFMREF). This proposal has not been fully clinically validated and remains the topic of further research ^{150, 354}

150. Hsu JJ, Ziaeiian B, Fonarow GC. Heart Failure With Mid-Range (Borderline) Ejection Fraction: Clinical Implications and Future Directions. *JACC Heart Fail.* 2017; 5(11):763-771

354. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT et al. Significance of Ischemic Heart Disease in Patients With Heart Failure and Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction: A Nationwide Cohort Study. *Circulation: Heart Failure.* 2017; 10(6)

Empfehlungen

Therapeutic algorithm



6.2.7 All recommendations for the pharmacological treatment of heart failure

6.2.7.1 Diuretics

25. Diuretics should be routinely used for the relief of congestive symptoms and fluid retention in people with heart failure, and titrated (up and down) according to need following the initiation of subsequent heart failure therapies. [2003]

26. People who have heart failure with preserved ejection fraction should usually be offered a low to medium dose of loop diuretics (for example, less than 80 mg furosemide per day). People

whose heart failure does not respond to this treatment will need further specialist advice. [2003, amended 2018]

6.2.7.2 Calcium-channel blockers

27. Avoid verapamil, diltiazem and short-acting dihydropyridine agents in people who have heart failure with reduced ejection fraction. [2003, amended 2018]

6.2.7.6 ACE inhibitors and beta-blockers

33. Offer an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor and a beta-blocker licensed for heart failure to people who have heart failure with reduced ejection fraction. Use clinical judgement when deciding which drug to start first. [2010]

34. Do not offer ACE inhibitor therapy if there is a clinical suspicion of haemodynamically significant valve disease until the valve disease has been assessed by a specialist. [2003]

35. Do not withhold treatment with a beta-blocker solely because of age or the presence of peripheral vascular disease, erectile dysfunction, diabetes, interstitial pulmonary disease or chronic obstructive pulmonary disease. [2010]

6.2.7.6.1 Starting and monitoring ACE inhibitors

36. Start ACE inhibitor therapy at a low dose and titrate upwards at short intervals (for example, every 2 weeks) until the target or maximum tolerated dose is reached. [2010]

37. Measure serum sodium and potassium and assess renal function before and 1 to 2 weeks after starting an ACE inhibitor, and after each dose increment.[2010,amended 2018]

38. Measure blood pressure before and after each dose increment of an ACE inhibitor. Follow the recommendations on measuring blood pressure, including measurement in people with symptoms of postural hypotension, in the NICE guideline on hypertension in adults. [2018]

39. Once the target or maximum tolerated dose of an ACE inhibitor is reached, monitor treatment monthly for 3 months and then at least every 6 months, and at any time the person becomes acutely unwell. [2010, amended 2018]

6.2.7.6.2 Starting and monitoring beta-blockers

40. Introduce beta-blockers in a 'start low, go slow' manner. Assess heart rate, and clinical status after each titration. Measure blood pressure before and after each dose increment of a beta-blocker. [2010, amended 2018]

41. Switch people whose condition is stable and who are already taking a beta-blocker for a comorbidity (for example, angina or hypertension), and who develop heart failure with reduced ejection fraction, to a beta-blocker licensed for heart failure. [2010]

6.2.7.7 Alternative treatments if ACE inhibitors are not tolerated

6.2.7.7.1 Angiotensin II receptor antagonists (ARBs)

42. Consider an angiotensin II receptor blocker (ARB) licensed for heart failure as an alternative to an ACE inhibitor for people who have heart failure with reduced ejection fraction and intolerable side effects with ACE inhibitors. [2010]

43. Measure serum sodium and potassium and assess renal function before and after starting an ARB and after each dose increment.[2010, amended 2018]

44. Measure blood pressure after each dose increment of an ARB. Follow the recommendations on measuring blood pressure, including measurement in people with symptoms of postural hypotension, in the NICE guideline on hypertension in adults. [2018]

45. Once the target or maximum tolerated dose of an ARB is reached, monitor treatment monthly for 3 months and then at least every 6 months, and at any time the person becomes acutely unwell. [2010 amended 2018]

6.2.7.7.2 Hydralazine in combination with nitrate

46. If neither ACE inhibitors nor ARBs are tolerated, seek specialist advice and consider hydralazine in combination with nitrate for people who have heart failure with reduced ejection fraction. [2010]

6.2.7.8 Additional treatments if heart failure remains symptomatic or worsens

6.2.7.8.1 Mineralcorticoid receptor antagonists (MRAs)

47. Offer a mineralcorticoid receptor antagonist (MRA) in addition to an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE) or ARB and beta-blocker, to people who have heart failure with reduced ejection fraction if they continue to have symptoms of heart failure. [2018]

48. Measure serum sodium and potassium and assess renal function before and after starting an MRA and after each dose increment. [2018]

49. Measure blood pressure before and after each dose increment of MRA. Follow the recommendations on measuring blood pressure, including measurement in people with symptoms of postural hypotension, in the NICE guideline on hypertension in adults. [2018]

50. Once the target, or maximum tolerated, dose of an MRA is reached, monitor treatment monthly for 3 months and then at least every 6 months, and at any time the person becomes acutely unwell. [2018]

6.2.7.8.2 Specialist treatment

Ivabradine

6.2.7.8.3 These recommendations are from Ivabradine for treating chronic heart failure (NICE technology appraisal guidance 267).

51. Ivabradine is recommended as an option for treating chronic heart failure for people:

- with New York Heart Association (NYHA) class II to IV stable chronic heart failure with systolic dysfunction and
- who are in sinus rhythm with a heart rate of 75 beats per minute (bpm) or more and
- who are given ivabradine in combination with standard therapy including beta-blocker therapy, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor and aldosterone antagonists, or when beta-blocker therapy is contraindicated or not tolerated and
- with a left ventricular ejection fraction of 35% or less. [2012]

52. Ivabradine should only be initiated after a stabilisation period of 4 weeks on optimised standard therapy with ACE inhibitors, beta-blockers and aldosterone antagonists. [2012]

53. Ivabradine should be initiated by a heart failure specialist with access to a multidisciplinary heart failure team. Dose titration and monitoring should be carried out by a heart failure

specialist, or in primary care by either a GP with a special interest in heart failure or a heart failure specialist nurse. [2012]

Sacubitril valsartan

These recommendations are from Sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction (NICE technology appraisal guidance 388)a.

54. Sacubitril valsartan is recommended as an option for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction, only in people

- With New York Heart Association (NYHA) class II to IV symptoms and
- With a left ventricular ejection fraction of 35% or less and
- Who are already taking a stable dose of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin II receptor-blockers (ARBs) [2016]

55. Treatment with sacubitril valsartan should be started by a heart failure specialist with access to a multidisciplinary heart failure team. Dose titration and monitoring should be performed by the most appropriate team members as defined in NICE's guideline on chronic heart failure in adults: diagnosis and management. [2016]

56. This guidance is not intended to affect the position of patients whose treatment with sacubitril valsartan was started within the NHS before this guidance was published. Treatment of those patients may continue without change to whatever funding arrangements were in place for them before this guidance was published until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop. [2016]

Digoxin

For recommendations on digoxin for people with atrial fibrillation see the section on rate and rhythm control in the NICE guideline on atrial fibrillation

58. Digoxin is recommended for worsening or severe heart failure with reduced ejection fraction despite first line treatment for heart failureb. Seek specialist advice before initiating.[2010, amended 2018]

59. Routine monitoring of serum digoxin concentrations is not recommended. A digoxin concentration measured within 8–12 hours of the last dose may be useful to confirm a clinical impression of toxicity or non-adherence[2003]

60. the serum digoxin concentration should be interpreted in the clinical context as toxicity may occur even when the concentration is within the 'therapeutic range'. [2003]

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2016 [13].

Management of chronic heart failure

Zielsetzung/Fragestellung

The aim of this guideline is to improve the care of patients with heart failure (HF). This guideline provides recommendations, based on current evidence, for best practice in the management of patients with HF. In particular it focuses on the management of patients with stable HF rather than on in-hospital management of an episode of acute decompensation of HF (acute HF).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft teilweise zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: This guideline was first issued in 2016 and revalidated in 2019. Details can be found in the scoping report [14]. It will be considered again for review in 2023. The review history, and any updates to the guideline in the interim period, are noted in the review report.

Recherche/Suchzeitraum:

- Databases searched include Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library. The year range covered was 2006–2014. Internet searches were carried out on various websites including the US National Guidelines Clearinghouse.

LoE

LEVELS OF EVIDENCE	
1 ⁺⁺	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies
2 ⁺⁺	High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁻	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

GoR

RECOMMENDATIONS	
<p>Some recommendations can be made with more certainty than others. The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendation is made (the 'strength' of the recommendation).</p> <p>The 'strength' of a recommendation takes into account the quality (level) of the evidence. Although higher-quality evidence is more likely to be associated with strong recommendations than lower-quality evidence, a particular level of quality does not automatically lead to a particular strength of recommendation.</p> <p>Other factors that are taken into account when forming recommendations include: relevance to the NHS in Scotland; applicability of published evidence to the target population; consistency of the body of evidence, and the balance of benefits and harms of the options.</p>	
R	<p>For 'strong' recommendations on interventions that 'should' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more good than harm. For 'strong' recommendations on interventions that 'should not' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more harm than good.</p>
R	<p>For 'conditional' recommendations on interventions that should be 'considered', the guideline development group is confident that the intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention is therefore more likely to vary depending on a person's values and preferences, and so the healthcare professional should spend more time discussing the options with the patient.</p>
GOOD-PRACTICE POINTS	
<input checked="" type="checkbox"/>	<p>Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.</p>

Definitions

- Heart failure can be defined on the basis of left ventricular ejection fraction (LVEF) as heart failure with reduced ejection fraction (HF-REF) or heart failure with preserved ejection fraction (HF-PEF). Heart failure with reduced ejection fraction (also referred to as HF with systolic dysfunction) is defined as the presence of signs and symptoms of HF with a left ventricular ejection fraction of <40% (although the cut-off level varies from $\leq 35\%$ to $\leq 40\%$ or $\leq 45\%$).
- This guideline will focus on the management of HF-REF. The term HF-REF will be used throughout in preference to other terms such as systolic dysfunction or reduced systolic function to refer to patients with heart failure and an ejection fraction of $\leq 40\%$, the upper limit for inclusion into the trials underpinning the guideline.

Empfehlungen

5. Pharmacological therapies

5.1 Beta Blockers

R	<p>All patients with heart failure with reduced ejection fraction, NYHA class II-IV, should be started on beta blocker therapy as soon as their condition is stable.</p>
<input checked="" type="checkbox"/>	<p>Bisoprolol, carvedilol or nebivolol should be the first choice of beta blocker for the treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction.</p>
<input checked="" type="checkbox"/>	<p>If beta blockers are contraindicated consider using ivabradine (<i>see section 5.6</i>).</p>

Hintergrundinformationen:

Many RCTs of beta blockers have been undertaken in patients with HF-REF. In the CIBIS II,⁶⁷ MERIT-HF,⁶⁸ and COPERNICUS⁶⁹ trials a consistent, approximately one third reduction in total mortality was seen with each of bisoprolol, extended release metoprolol succinate and carvedilol. In the SENIORS trial, nebivolol significantly reduced a composite outcome of death or cardiovascular hospitalisations in patients with heart failure aged 70 or older.⁷⁰

1++
1+

There is consistent evidence for positive benefits from beta blockers in patients with HF, NYHA II-IV, LVEF $\leq 35\%$, as risk of mortality from cardiovascular causes reduced by 29% (95% CI 14% to 42%); mortality due to pump failure reduced by 36% (95% CI 9% to 55%); and all-cause mortality reduced by 23% (95% CI 8% to 35%).⁷¹ Benefits were seen with beta blockers with different pharmacological properties, whether $\beta 1$ selective (bisoprolol, metoprolol, nebivolol) or non-selective (carvedilol).

Two formulations of metoprolol were used in clinical trials of patients with HF. Only long-acting metoprolol succinate has been shown to perform better than placebo in reducing mortality (in the MERIT-HF trial).⁶⁸ Short-acting metoprolol tartrate, given twice daily, was compared to carvedilol in the COMET trial.⁷² Carvedilol reduced mortality over five years by 17% compared with patients treated with metoprolol tartrate (33.8% v 39.5%), hazard ratio (HR) 0.83 (0.74 to 0.93), absolute risk reduction (ARR) 5.7%; $p=0.0017$.

1+

Extended-release metoprolol succinate is not available in the UK and no evidence was identified for the effectiveness of metoprolol tartrate, the preparation that is available in the UK.

Beta blockers produce benefit in the medium to long term. In the short term they can produce decompensation with worsening of heart failure and hypotension. For that reason, they should be initiated at low dose and only gradually increased, with monitoring, up to their target doses shown to be effective in RCTs. Beta blockers are contraindicated in patients with asthma, second- or third- degree atrioventricular heart block or symptomatic hypotension and should be used with caution in those with low initial blood pressure (BP) (systolic BP <90 mm Hg). There is some evidence that cardioselective beta blockers can be used safely in patients with chronic obstructive pulmonary disease and HF.⁷³

1+

A meta-analysis confirms that beta blockers also reduce mortality in patients with diabetes and HF (relative risk (RR) 0.84, 95% CI 0.73% to 0.96%; $p=0.011$).⁷⁴

1++

Referenzen:

67. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353(9146):9-13.
68. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA Intern Med* 2000;283(10):1295-302.
69. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344(22):1651-8.
70. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26(3):215-25.
71. Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, Massie BM, Deedwania P, Follmann D, Kovar D, et al. A comparative analysis of the results from 4 trials of beta blocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF, and COPERNICUS. *J Card Fail* 2003;9(5):354-63.
72. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362(9377):7-13.
73. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE, Poole PJ, Cates CJ. Cardioselective beta blockers for chronic obstructive pulmonary disease: a metaanalysis. *Respir Med* 2003;97(10):1094-101.
74. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are beta blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of largescale clinical trials. *Am Heart J* 2003;146(5):848-53.

5.2 Angiotensin-converting enzyme inhibitors

R Patients with heart failure with reduced ejection fraction of all NYHA functional classes, should be given angiotensin-converting enzyme inhibitors.

Hintergrundinformationen:

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors were first shown to be effective in patients with HF in the 1980s. Since then, many RCTs have confirmed their benefit on mortality and morbidity, not only in HF itself,^{52,53} but also in patients with left ventricular systolic dysfunction, HF or both after myocardial infarction (MI)⁵⁴⁻⁵⁶ and in patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction.⁵⁷ Meta-analysis of these and other major trials (n=7,105 patients) has shown that, in HF, treatment with an ACE inhibitor reduces RR of mortality by 23% (odds ratio (OR) 0.77, 95% CI 67 to 88; ARR 6.1%) and admission for HF is reduced by 35% (95% CI 26 to 43%, ARR 10.2%).⁵⁸ In a further meta-analysis in patients with reduced ejection fraction, heart failure or both after MI, and LVEF ≤40%, the relative risk of mortality was reduced by 26% (95% CI 17 to 34%, ARR 5.7%) and hospital admission by 27% (95% CI 15 to 37%, ARR 3.6%).⁵⁹

1++

Important adverse effects are cough, hypotension, renal impairment and hyperkalaemia.^{5,60} A key but rare adverse effect, which can be life threatening (due to laryngeal involvement), is angioedema. Any patient who experiences angioedema should have the ACE inhibitor withdrawn immediately and be prescribed an alternative agent. Renal impairment is likely to occur in those with unsuspected (bilateral) renovascular disease. ACE inhibitor-induced renal dysfunction is a possible indicator of renovascular disease and may warrant magnetic resonance imaging (MRI) renal scan.

A systematic review of six RCTs of concomitant ACE inhibitor and aspirin use did not show any significant reduction in efficacy of ACE-inhibitor therapy in patients also taking aspirin.⁶¹ A randomised trial of aspirin versus warfarin in patients with HF-REF did not raise any concerns about a detrimental interaction between aspirin and ACE inhibitors.⁶² This combination of drugs can be considered to be safe and effective in reducing cardiovascular disease events in patients with HF.

1++

Annex 2 provides practical guidance on the use of ACE inhibitors.

Referenzen:

5. Joint Formulary Committee. Guidance on prescribing. In: British National Formulary (online) London: BMJ Group and Pharmaceutical Press. [cited 22 Jan 2016]. Available from url: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/PHP97234-guidance-on-prescribing.htm>
52. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316(23):1429-35.
53. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325(5):293-302.
54. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342(8875):821-8.
55. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med* 1995;333(25):1670-6.
56. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327(10):669-77.
57. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327(10):685-91.
58. Garg R, Yusuf S. Overview of randomised trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273(18):1450-6.
59. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or leftventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet* 2000;355(9215):1575-81.
60. McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, Eichhorn E, Erhardt L, Hobbs FD, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail* 2005;7(5):710-21.
61. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, Torp-Pedersen C, Køber L, Hall A, et al. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002;360(9339):1037-43.
62. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012;366(20):1859-69.

5.3 Angiotensin Receptor Blockers

- R** Patients with heart failure with reduced ejection fraction, NYHA class II-IV, who are intolerant of angiotensin-converting enzyme inhibitors should be given an angiotensin receptor blocker.
- R** An angiotensin receptor blocker in addition to an angiotensin-converting enzyme inhibitor should be considered in patients with heart failure with reduced ejection fraction NYHA class II-IV, who are unable to tolerate a mineralocorticoid receptor antagonist.

Hintergrundinformationen:

Angiotensin II type 1 receptor blockers (ARBs) block the biological effect of angiotensin II. Unlike ACE inhibitors they do not produce cough as a side effect and should be used in patients who cannot tolerate an ACE inhibitor due to cough. In the CHARM-Alternative trial, 2,028 patients, NYHA class II-IV, LVEF \leq 40%, intolerant to an ACE inhibitor were randomised to placebo or candesartan, there was a RR reduction of 23% (95% CI 11% to 33%, $p=0.0004$) in the primary composite outcome of cardiovascular death or hospitalisation for HF in patients receiving candesartan (ARR of seven fewer patients experiencing this outcome per 100 treated).⁶³

1++

Angiotensin receptor blockers can also be added to ACE-inhibitor therapy in patients with HF. In the ValHeFT trial, in which 93% of patients were already taking an ACE inhibitor and 35% using a beta blocker, adding the ARB valsartan had no effect on mortality, but it did significantly reduce HF hospitalisation and mortality combined (RR 0.87, 97.5% CI, 0.77 to 0.97, $p=0.009$).⁶⁴ The CHARM-Added trial showed a 15% RR reduction (95% CI 4% to 25%, $p=0.01$, ARR 4.4%; NNT=27) for cardiovascular death or hospitalisation for HF in patients receiving candesartan in addition to an ACE inhibitor.⁶⁵ The overall effect of ARBs on hospitalisations for heart failure was HR 0.81, 95% CI 0.74 to 0.89 in meta-analysis.⁶⁶

1+
1++

The use of ARB in addition to an ACE inhibitor increased the risk of, and elevation in, serum creatinine (7.8% in the candesartan group versus 4.1% in the placebo group, $p=0.0001$) in the CHARM-Added trial. In the ValHeFT trial the use of valsartan increased serum creatinine by 7.8 micromol/l more than placebo ($p<0.001$). Valsartan increased serum potassium by 0.05 mmol/l compared to placebo ($p<0.001$) in ValHeFT. In CHARM-Added hyperkalaemia was more common in the candesartan group (3.4%) than the placebo group (0.7%), $p<0.0001$. Rates of hypotension were not increased by the addition of an ARB in ValHeFT or CHARM-Added.⁶⁶

1++

Referenzen:

63. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362(9386):772-6.

64. Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomised trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345(23):1667-75.

65. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362(9386):767-71.

66. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 4.

5.4 Mineralocorticoid Receptor Antagonists

- R** Patients with heart failure with reduced ejection fraction who have ongoing symptoms of heart failure, NYHA class II-IV, LVEF \leq 35%, despite optimal treatment, should be given mineralocorticoid receptor antagonists unless contraindicated by the presence of renal impairment (chronic kidney disease stage \geq 4-5) and/or elevated serum potassium concentration ($K^+ >5.0$ mmol/l).
- ✓ Eplerenone can be substituted for spironolactone in patients who develop gynaecomastia.

Hintergrundinformationen:

Aldosterone produces many adverse extrarenal effects, for example on vascular function and myocardial fibrosis. The RALES trial demonstrated that adding the mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) spironolactone to an ACE inhibitor reduced all-cause mortality by 30% (RR 0.70, 95% CI 0.60% to 0.82%, p<0.001, ARR 11%; NNT=9) and cardiac mortality by 31% (RR 0.69, 95% CI 0.58% to 0.82%, p<0.001) in patients with HF-REF NYHA class II-IV, LVEF ≤35%.⁷⁵ The frequency of hospitalisation for worsening HF was 35% lower in the spironolactone group than in the placebo group (RR 0.65; 95% CI 0.54 to 0.77, p<0.001). 1++

In the EMPHASIS-HF study, which included patients with less symptomatic but still severe HF (NYHA II and LVEF <30% or ≤35% with a QRS>130) on optimal therapy, who had either been hospitalised in the last six months for a cardiovascular event or had an elevated level of BNP or NT-proBNP, eplerenone reduced the risk of any-cause death by 24% (HR 0.76, 95% CI 0.62 to 0.93) and total hospitalisation by 23% (HR 0.77, 95% CI 0.67 to 0.88) compared to placebo.⁷⁶ 1++

The EPHEsus study, carried out in patients with LVEF ≤40% following MI and either diabetes or clinical signs of HF, on optimal therapy, found a 13% reduction (95% CI 5% to 21%, p=0.002, ARR 3.3%, NNT=30) in the rate of mortality from cardiovascular causes or hospitalisation due to cardiovascular events in patients taking eplerenone.⁷⁷ 1+

A systematic review comparing eplerenone to other MRAs reported the rate of gynecomastia to be lower in patients taking eplerenone (RR 0.74, 95% CI 0.43 to 1.27) than other MRAs (RR 6.26, 95% CI 3.38 to 11.57).⁷⁸ 1+

The SMC reported that the use of eplerenone as adjunctive therapy to standard optimal therapy compared to standard optimal therapy alone in patients with NYHA class II HF and left ventricular systolic dysfunction (LVEF ≤30%) is cost effective. The base case cost-effectiveness ratio was a cost per quality-adjusted life year (QALY) of £3,140 based on a QALY gain of 1.21 and an incremental cost of £3,822.

Referenzen:

75. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomised Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341(10):709-17.
76. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364(1):11-21.
77. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348(14):1309-21.
78. Chatterjee S, Moeller C, Shah N, Bolorunduro O, Lichstein E, Moskovits N, et al. Eplerenone is not superior to older and less expensive aldosterone antagonists. *Am J Med* 2012;125(8):817-25.

5.5 Angiotensin Receptor/Neprilysin Inhibitors

R	<p>Patients with heart failure with reduced ejection fraction who have ongoing symptoms of heart failure, NYHA class II-III, LVEF ≤40% despite optimal treatment should be given sacubitril/valsartan instead of their ACE inhibitor or ARB, unless contraindicated. It may be considered in patients with NYHA class IV symptoms.</p> <p>If the patient is already on an ACE inhibitor, the ACE inhibitor should be stopped for 36 hours before initiating sacubitril/valsartan to minimise the risk of angioedema.</p>
✓	<p>Patients should be seen by a heart failure specialist with access to a multidisciplinary heart failure team before starting treatment with sacubitril/valsartan.</p>

Scoping Report 2019 [14]:

1.4.22 Sacubitril valsartan is recommended as an option for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction, only in people: with New York Heart Association (NYHA) class II to IV symptoms and with a left ventricular ejection fraction of 35% or less and who are already taking a stable dose of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or ARBs. [2016]

Section 5.5
SIGN recommends NYHA class 2-3 (and may be considered in class 4), LVEF 40% or less.
May wish to consider changing wording

Hintergrundinformationen:

A large multicentre RCT (PARADIGM) has reported benefit from sacubitril/valsartan in comparison with enalapril. Patients (n=8,399) had HF-REF with NYHA class II, III or IV with an LVEF \leq 40% (changed to \leq 35% in a protocol amendment). Patients were required to have a plasma BNP level of at least 150 pg/ml (or NT-pro BNP >600 pg/ml), or, if they had been hospitalised for HF within the previous 12 months, a BNP of at least 100 pg/ml (or NT-pro BNP >400 pg/ml). Excluded patients included those with a history of angioedema, low blood pressure, renal dysfunction or an elevated serum potassium.⁷⁹

A run-in phase involved all patients receiving enalapril 10 mg twice daily for two weeks followed by sacubitril/valsartan for four to six weeks (target dose 200 mg twice daily). Patients with no unacceptable side effects were then randomised to either enalapril (10 mg twice daily) or sacubitril/valsartan (200 mg twice daily). To minimise the risk of angioedema caused by overlapping ACE inhibitor and neprilysin inhibition, patients stopped treatment 36 hours before initiating sacubitril/valsartan.

1⁺⁺

The primary outcome was a composite of death from cardiovascular causes or a first hospitalisation for HF. The study was terminated early because of overwhelming benefit with a median follow up of 27 months. During the run-in phase, 12% of patients withdrew with a higher rate of withdrawal in the enalapril group.⁷⁹

The primary outcome occurred in 21.8% of sacubitril/valsartan patients versus 26.5% of enalapril patients (HR 0.80, 95% CI 0.73 to 0.87, p<0.001). Cardiovascular deaths were 13.3% versus 16.5% in sacubitril/valsartan versus enalapril (HR 0.80, CI 0.71 to 0.89, p<0.001). Hospitalisations for HF were 12.8% versus 15.6% for sacubitril/valsartan versus enalapril (HR 0.79, 95% CI 0.71 to 0.89, p<0.001). Total deaths were 17% for sacubitril/valsartan versus 19.8% for enalapril (HR 0.84, 95% CI 0.76 to 0.93, p<0.001). Over the trial duration, the NNT was 21 to prevent one death from cardiovascular causes or hospitalisation for HF and 32 to prevent one cardiovascular death.⁷⁹

A subsequent publication showed that the mortality benefit of sacubitril/valsartan compared to enalapril was the same irrespective of the mode of death; there was a similar reduction in both sudden cardiac deaths (20%) and in deaths due to worsening HF (21%).⁸⁰

The benefit of sacubitril/valsartan over enalapril was consistent over all age subgroups and over all categories of risk.^{81,82} Only 60 patients in the study had HF-REF class IV, so efficacy in this group is less certain.⁷⁹

Reported adverse events of symptomatic hypotension was more common with sacubitril/valsartan than enalapril (14% v 9.2%) whereas cough, serum potassium >6.0mmol/L, and an elevated creatinine (>2.5 mg/dl) were more common with enalapril. Angioedema was non-significantly more common with sacubitril/valsartan (0.45% v 0.24%).⁷⁹

1⁺⁺

SMC has accepted sacubitril/valsartan for use in NHS Scotland in adult patients for treatment of HF-REF (see ...)

Referenzen:

79. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371(11):993-1004.

80. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. Eur Heart J 2015;36(30):1990-7.

5.6 Ivabradine

R	Patients with a diagnosis of heart failure with reduced ejection fraction of NYHA class II-IV, LVEF \leq 35%, who have had a previous hospital admission for heart failure in the preceding 12 months but have stabilised on standard therapy for at least four weeks should be given ivabradine. Patients must have a sinus rhythm heart rate \geq 75 beats/minute despite maximum tolerated dose of beta blockers.
✓	Specialist advice should be sought before initiating ivabradine.

Hintergrundinformationen:

Ivabradine is a new class of drug which targets the sinoatrial node and therefore only acts in patients in sinus rhythm. In a trial of 6,558 participants, when ivabradine was added to usual care for patients with HF-REF, NYHA class II-IV, LVEF \leq 35%, heart rate \geq 70 beats per minute and with a previous hospitalisation for HF in the previous 12 months, stabilised on treatment for at least four weeks, the primary end point of cardiovascular death or hospitalisations for HF was reduced (24% in the ivabradine group compared to 29% in the placebo group had an event over 22.9 months; NNT 24). Cardiovascular deaths and all cause mortality were not significantly reduced with ivabradine but there was a reduction in deaths due to HF (3% with ivabradine v 5% with placebo; HR 0.74, 95% CI 0.58 to 0.94).⁸³ 1++

Ivabradine had an increased risk of symptomatic and asymptomatic bradycardia compared with placebo (5% v 1% for symptomatic; 6% v 1% for asymptomatic), and an increased risk of phosphenes (3% v 1%).⁸³ 1++

An assessment by SMC found that ivabradine, in addition to standard care, was cost effective compared to standard care alone in patients whose resting heart rate remained \geq 75 beats per minute despite optimal standard therapy (see section 10.4). The estimated incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was £6,002 per QALY based on an incremental cost of £1,875 and a QALY gain of 0.3. This result was supported by a further cost-utility analysis undertaken in the UK comparing ivabradine added to standard therapy with standard care which found an ICER of £8,498 for patients whose heart rate remained \geq 75 bpm and £13,764 for those whose heart rate remained \geq 70 bpm.⁸⁴ Probabilistic sensitivity analysis showed a 95% probability that ivabradine would be considered cost effective at a £20,000 per QALY threshold.⁸⁴

Referenzen:

83. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): A randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376(9744):875-85.

84. Griffiths A, Paracha N, Davies A, Branscombe N, Cowie MR, Sculpher M. The cost effectiveness of ivabradine in the treatment of chronic heart failure from the UK National Health Service perspective. *Heart* 2014;100(13):1031-6.

5.7 Diuretics/Loop Diuretics

R Patients with heart failure and clinical signs or symptoms of fluid overload or congestion should be considered for diuretic therapy.

✓ The dose of diuretic should be individualised to reduce fluid retention without overtreating which may cause dehydration or renal dysfunction.

Hintergrundinformationen:

In the majority of patients with heart failure fluid retention occurs, causing ankle oedema, pulmonary oedema or both, contributing to the symptom of dyspnoea. Diuretic treatment relieves oedema and dyspnoea.

A meta-analysis of diuretic therapy found a 75% reduction in mortality (OR 0.25, 95% CI 0.07% to 0.84%, p=0.03, ARR 8.2%, NNT=12) and a 63% improvement in exercise capacity (OR 0.37, 95% CI 0.1% to 0.64%).⁸⁵ Although studies included in this meta-analysis were small and of poor quality they were reasonably consistent. The evidence supports the view that there is benefit in diuretic therapy for patients with dyspnoea or oedema. 1+

In most cases the agent of choice will be a loop diuretic although a thiazide might suffice where the fluid retention is very mild.

Care should be taken to select the dose of the loop diuretic on an individual basis, so that the dose chosen or reached should eliminate ankle or pulmonary oedema without dehydrating the patient and placing them at risk of renal dysfunction or hypotension.

The tendency of loop diuretics to cause hypokalaemia is offset by ACE inhibitors, ARBs and spironolactone. Serum potassium should be monitored to maintain its concentration in the range 4–5 mmol/l and adjustments in therapy should be made to prevent both hypokalaemia and hyperkalaemia.

Referenzen:

85. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82(2):149-58.

5.8 Digoxin

R	Digoxin should be considered as an add-on therapy for patients with heart failure in sinus rhythm who are still symptomatic after optimum therapy.
✓	If excessive bradycardia occurs with concurrent beta blockade and digoxin therapy, digoxin should be stopped.

Scoping Report 2019 [14]:

1.4.26 Digoxin is recommended for worsening or severe heart failure with reduced ejection fraction despite first-line treatment for heart failure. Seek specialist advice before initiating.

Section 5.8
May wish to include 'seek specialist advice before initiating'.

Hintergrundinformationen:

A Cochrane review found a 64% improvement in symptoms (OR 0.31, 95% CI 0.21% to 0.43%, ARR 11.5%, NNT=9) and a 23% reduction in hospitalisation (OR 0.68, 95% CI 0.61% to 0.75%, ARR 5.7%, NNT=18) for patients receiving digoxin (digitalis). Digoxin did not improve survival.⁸⁶ This review is dominated by one large trial (the DIG study) which was carried out before the introduction of beta blockers and spironolactone for the treatment of patients with HF, which may have influenced the conclusions.⁸⁷ Evidence of benefit must be weighed against the possibility of an increase in sudden deaths associated with digoxin. The risk of digoxin toxicity is increased by hypokalaemia.

1++

In patients with HF and atrial fibrillation a beta blocker is preferred for control of the ventricular rate, although digoxin may be used initially while the beta blocker is being introduced. If excessive bradycardia occurs with both drugs, digoxin should be stopped (*see the SIGN guideline on cardiac arrhythmias in coronary heart disease*).⁸⁸

In patients with HF and sinus rhythm, digoxin may reduce symptoms and hospital admission for worsening HF although it has not been tested in addition to optimum therapy and is usually only reserved for patients with severe HF who have not responded to other treatments.⁸⁶ In two smaller and shorter studies of digoxin withdrawal in patients with stable HF, the PROVED and RADIANCE trials, withdrawal of digoxin was associated with a decline in exercise capacity, deterioration in left ventricular systolic function, and significantly increased risk of hospitalisation for worsening HF.^{89,90}

1++
1+

Referenzen:

86. Hood WJ, Dans A, Guyatt G, Jaeschke R, McMurray J. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1.

87. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336(8):525-33.

88. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Cardiac arrhythmias in coronary heart disease*. Edinburgh: SIGN; 2007. (SIGN publication number 94). [cited 21 Jan 2016]. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/94/index.html>

89. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomised study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *PROVED Investigative Group. J Am Coll Cardiol* 1993;22(4):955-62.

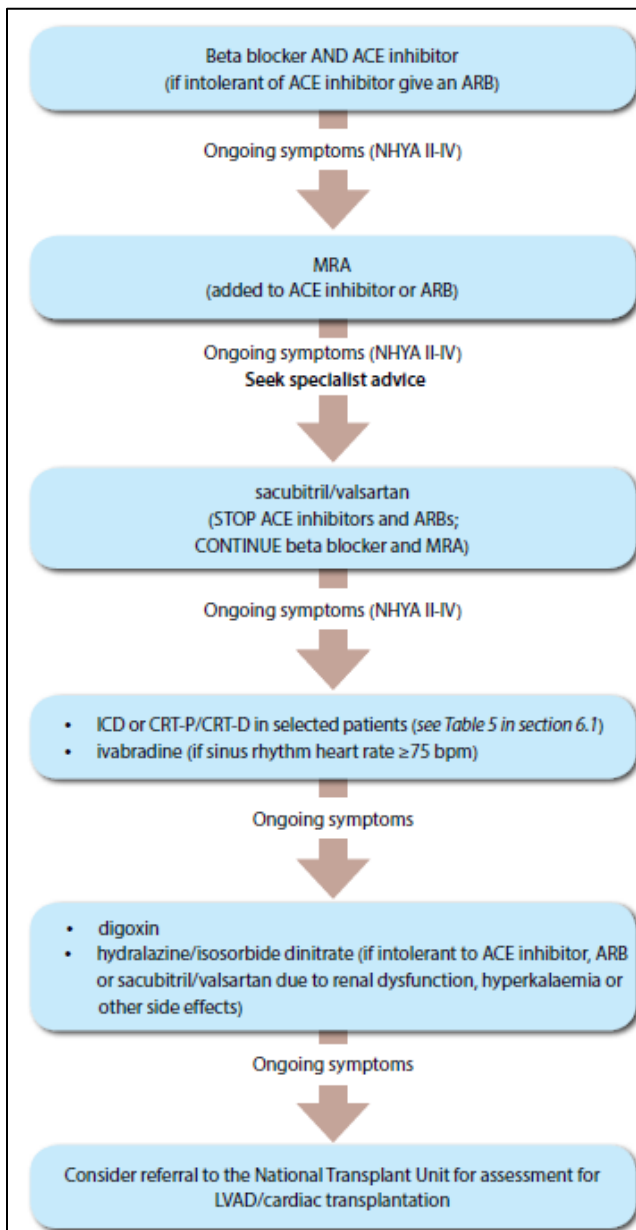
90. Packer M, Gheorghade M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med* 1993;329(1):1-7.

Summary of the use of major drug classes for treatment of heart failure

Unless contraindicated, all patients with HF-REF should be started on an ACE inhibitor and a beta blocker (and a diuretic, in most cases). For those who remain symptomatic, the addition of an MRA may be considered. No patient should receive three drugs which block the renin-angiotensin-aldosterone system as hyperkalaemia and renal dysfunction will be common. Figure 2 provides a flowchart for sequence of therapy.

✓	The safety and efficacy of combining an ACE inhibitor, an ARB and MRA is uncertain and the use of these three drugs together is not recommended.
---	--

Figure 2: Algorithm for pharmacotherapy and device therapy in patients with HF-REF, NYHA class II-IV



Yancy CW et al., 2017 [18].

American College of Cardiology, American Heart Association, Heart Failure Society of America. Developed in Collaboration with the American Academy of Family Physicians, American College of Chest Physicians, and International Society for Heart and Lung Transplantation

ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America

Siehe auch: Yancy CW et al., 2013 [17]. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.

Zielsetzung /Fragestellung

The scope of the focused update includes revision to the sections on biomarkers; new therapies indicated for stage C HF with reduced ejection fraction (HFrEF); updates on HF with preserved ejection fraction (HFpEF); new data on important comorbidities, including sleep apnea, anemia, and hypertension; and new insights into the prevention of HF.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- To identify key data that influence guideline recommendations, the Task Force and members of the 2013 HF guideline writing committee reviewed clinical trials that were presented at the annual scientific meetings of the ACC, AHA, and European Society of Cardiology and other scientific meetings and that were published in peer-reviewed format from April 2013 through November 2016.
- Externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

LoE/GoR

Table 1. Applying Class of Recommendation and Level of Evidence to Clinical Strategies, Interventions, Treatments, or Diagnostic Testing in Patient Care* (Updated August 2015)

CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION	LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE†‡
CLASS I (STRONG) Benefit >>> Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ Is recommended ■ Is indicated/useful/effective/beneficial ■ Should be performed/administered/other ■ Comparative-Effectiveness Phrases†: <ul style="list-style-type: none"> ○ Treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B ○ Treatment A should be chosen over treatment B 	LEVEL A <ul style="list-style-type: none"> ■ High-quality evidence‡ from more than 1 RCT ■ Meta-analyses of high-quality RCTs ■ One or more RCTs corroborated by high-quality registry studies
CLASS IIa (MODERATE) Benefit >> Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ Is reasonable ■ Can be useful/effective/beneficial ■ Comparative-Effectiveness Phrases†: <ul style="list-style-type: none"> ○ Treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B ○ It is reasonable to choose treatment A over treatment B 	LEVEL B-R (Randomized) <ul style="list-style-type: none"> ■ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more RCTs ■ Meta-analyses of moderate-quality RCTs
CLASS IIb (WEAK) Benefit ≥ Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ May/might be reasonable ■ May/might be considered ■ Usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established 	LEVEL B-NR (Nonrandomized) <ul style="list-style-type: none"> ■ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies ■ Meta-analyses of such studies
CLASS III: No Benefit (MODERATE) Benefit = Risk <i>(Generally, LOE A or B use only)</i> Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ Is not recommended ■ Is not indicated/useful/effective/beneficial ■ Should not be performed/administered/other 	LEVEL C-LD (Limited Data) <ul style="list-style-type: none"> ■ Randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution ■ Meta-analyses of such studies ■ Physiological or mechanistic studies in human subjects
CLASS III: Harm (STRONG) Risk > Benefit Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ Potentially harmful ■ Causes harm ■ Associated with excess morbidity/mortality ■ Should not be performed/administered/other 	LEVEL C-EO (Expert Opinion) Consensus of expert opinion based on clinical experience

COR and LOE are determined independently (any COR may be paired with any LOE).
 A recommendation with LOE C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in guidelines do not lend themselves to clinical trials. Although RCTs are unavailable, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective.
 * The outcome or result of the intervention should be specified (an improved clinical outcome or increased diagnostic accuracy or incremental prognostic information).
 † For comparative-effectiveness recommendations (COR I and IIa; LOE A and B only), studies that support the use of comparator verbs should involve direct comparisons of the treatments or strategies being evaluated.
 ‡ The method of assessing quality is evolving, including the application of standardized, widely used, and preferably validated evidence grading tools; and for systematic reviews, the incorporation of an Evidence Review Committee.
 COR indicates Class of Recommendation; EO, expert opinion; LD, limited data; LOE, Level of Evidence; NR, nonrandomized; R, randomized; and RCT, randomized controlled trial.

Sonstige methodische Hinweise

- Keine Angabe zu systematischer Suche.
- Auswahl der Evidenz online verfügbar, Bewertung der Evidenz nicht dargelegt.
- Konsensusprozess nicht dargelegt.

Definitions of HFrEF and HFpEF (aus Yancy CW et al 2013 [17])

Classification	EF (%)	Description
I. Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)	≤40	Also referred to as systolic HF. Randomized controlled trials have mainly enrolled patients with HFrEF, and it is only in these patients that efficacious therapies have been demonstrated to date.
II. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)	≥50	Also referred to as diastolic HF. Several different criteria have been used to further define HFpEF. The diagnosis of HFpEF is challenging because it is largely one of excluding other potential noncardiac causes of symptoms suggestive of HF. To date, efficacious therapies have not been identified.
a. HFpEF, borderline	41 to 49	These patients fall into a borderline or intermediate group. Their characteristics, treatment patterns, and outcomes appear similar to those of patients with HFpEF.
b. HFpEF, improved	>40	It has been recognized that a subset of patients with HFpEF previously had HFrEF. These patients with improvement or recovery in EF may be clinically distinct from those with persistently preserved or reduced EF. Further research is needed to better characterize these patients.

EF indicates ejection fraction; HF, heart failure; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; and HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction.

7.3.2 Pharmacological Treatment for Stage C HF With Reduced Ejection Fraction: Recommendation

7.3.2.10 Renin-Angiotensin System Inhibition With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker or ARNI: Recommendations

Recommendations for Renin-Angiotensin System Inhibition With ACE Inhibitor or ARB or ARNI

COR	LOE	Recommendations	Comment/Rationale
I	ACE-I: A ARB: A ARNI: B-R	The clinical strategy of inhibition of the renin-angiotensin system with ACE inhibitors (Level of Evidence: A) (128–133), OR ARBs (Level of Evidence: A) (134–137), OR ARNI (Level of Evidence: B-R) (138) in conjunction with evidence-based beta blockers (9,139,140), and aldosterone antagonists in selected patients (141,142), is recommended for patients with chronic HFrEF to reduce morbidity and mortality.	NEW: New clinical trial data prompted clarification and important updates.
See Online Data Supplements 1, 2, 18–20.		<p>Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors reduce morbidity and mortality in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). Randomized controlled trials (RCTs) clearly establish the benefits of ACE inhibition in patients with mild, moderate, or severe symptoms of HF and in patients with or without coronary artery disease (128–133). ACE inhibitors can produce angioedema and should be given with caution to patients with low systemic blood pressures, renal insufficiency, or elevated serum potassium. ACE inhibitors also inhibit kininase and increase levels of bradykinin, which can induce cough but also may contribute to their beneficial effect through vasodilation.</p> <p>Angiotensin receptor blockers (ARBs) were developed with the rationale that angiotensin II production continues in the presence of ACE inhibition, driven through alternative enzyme pathways. ARBs do not inhibit kininase and are associated with a much lower incidence of cough and angioedema than ACE inhibitors; but like ACE inhibitors, ARBs should be given with caution to patients with low systemic blood pressure, renal insufficiency, or elevated serum potassium. Long-term therapy with ARBs produces hemodynamic, neurohormonal, and clinical effects consistent with those expected after interference with the renin-angiotensin system and have been shown in RCTs (134–137) to reduce morbidity and mortality, especially in ACE inhibitor-intolerant patients.</p> <p>In ARNI, an ARB is combined with an inhibitor of neprilysin, an enzyme that degrades natriuretic peptides, bradykinin, adrenomedullin, and other vasoactive peptides. In an RCT that compared the first approved ARNI, valsartan/sacubitril, with enalapril in symptomatic patients with HFrEF tolerating an adequate dose of either ACE inhibitor or ARB, the ARNI reduced the composite endpoint of cardiovascular death or HF hospitalization significantly, by 20% (138). The benefit was seen to a similar extent for both death and HF hospitalization and was consistent across subgroups. The use of ARNI is associated with the risk of hypotension and renal insufficiency and may lead to angioedema, as well.</p>	

(continued on next page)



Recommendations for Renin-Angiotensin System Inhibition With ACE Inhibitor or ARB or ARNI (Continued)

COR	LOE	Recommendations	Comment/Rationale
I	ACE-I: A	The use of ACE inhibitors is beneficial for patients with prior or current symptoms of chronic HFrEF to reduce morbidity and mortality (128–133,143). ACE inhibitors have been shown in large RCTs to reduce morbidity and mortality in patients with HFrEF with mild, moderate, or severe symptoms of HF, with or without coronary artery disease (128–133). Data suggest that there are no differences among available ACE inhibitors in their effects on symptoms or survival (143). ACE inhibitors should be started at low doses and titrated upward to doses shown to reduce the risk of cardiovascular events in clinical trials. ACE inhibitors can produce angioedema and should be given with caution to patients with low systemic blood pressures, renal insufficiency, or elevated serum potassium (>5.0 mEq/L). Angioedema occurs in <1% of patients who take an ACE inhibitor, but it occurs more frequently in blacks and women (144). Patients should not be given ACE inhibitors if they are pregnant or plan to become pregnant. ACE inhibitors also inhibit kininase and increase levels of bradykinin, which can induce cough in up to 20% of patients but also may contribute to beneficial vasodilation. If maximal doses are not tolerated, intermediate doses should be tried; abrupt withdrawal of ACE inhibition can lead to clinical deterioration and should be avoided. Although the use of an ARNI in lieu of an ACE inhibitor for HFrEF has been found to be superior, <i>for those patients for whom ARNI is not appropriate, continued use of an ACE inhibitor for all classes of HFrEF remains strongly advised.</i>	2013 recommendation repeated for clarity in this section.
See Online Data Supplement 18.			
I	ARB: A	The use of ARBs to reduce morbidity and mortality is recommended in patients with prior or current symptoms of chronic HFrEF who are intolerant to ACE inhibitors because of cough or angioedema (134–137,145,146). ARBs have been shown to reduce mortality and HF hospitalizations in patients with HFrEF in large RCTs (134–137). Long-term therapy with ARBs in patients with HFrEF produces hemodynamic, neurohormonal, and clinical effects consistent with those expected after interference with the renin-angiotensin system (145,146). Unlike ACE inhibitors, ARBs do not inhibit kininase and are associated with a much lower incidence of cough and angioedema, although kininase inhibition by ACE inhibitors may produce beneficial vasodilatory effects. Patients intolerant to ACE inhibitors because of cough or angioedema should be started on ARBs; patients already tolerating ARBs for other indications may be continued on ARBs if they subsequently develop HF. ARBs should be started at low doses and titrated upward, with an attempt to use doses shown to reduce the risk of cardiovascular events in clinical trials. ARBs should be given with caution to patients with low systemic blood pressure, renal insufficiency, or elevated serum potassium (>5.0 mEq/L). Although ARBs are alternatives for patients with ACE inhibitor–induced angioedema, caution is advised because some patients have also developed angioedema with ARBs. Head-to-head comparisons of an ARB versus ARNI for HF do not exist. <i>For those patients for whom an ACE inhibitor or ARNI is inappropriate, use of an ARB remains advised.</i>	2013 recommendation repeated for clarity in this section.
See Online Data Supplements 2 and 19.			
I	ARNI: B-R	In patients with chronic symptomatic HFrEF NYHA class II or III who tolerate an ACE inhibitor or ARB, replacement by an ARNI is recommended to further reduce morbidity and mortality (138). Benefits of ACE inhibitors with regard to decreasing HF progression, hospitalizations, and mortality rate have been shown consistently for patients across the clinical spectrum, from asymptomatic to severely symptomatic HF. Similar benefits have been shown for ARBs in populations with mild-to-moderate HF who are unable to tolerate ACE inhibitors. In patients with mild-to-moderate HF (characterized by either 1) mildly elevated natriuretic peptide levels, BNP [B-type natriuretic peptide] >150 pg/mL or NT-proBNP [N-terminal pro-B-type natriuretic peptide] ≥600 pg/mL; or 2) BNP ≥100 pg/mL or NT-proBNP ≥400 pg/mL with a prior hospitalization in the preceding 12 months) who were able to tolerate both a target dose of enalapril (10 mg twice daily) and then subsequently an ARNI (valsartan/sacubitril; 200 mg twice daily, with the ARB component equivalent to valsartan 160 mg), hospitalizations and mortality were significantly decreased with the valsartan/sacubitril compound compared with enalapril. The target dose of the ACE inhibitor was consistent with that known to improve outcomes in previous landmark clinical trials (129). This ARNI has been approved for patients with symptomatic HFrEF and is intended to be substituted for ACE inhibitors or ARBs. HF effects and potential off-target effects may be complex with inhibition of the neprilysin enzyme, which has multiple biological targets. Use of an ARNI is associated with hypotension and a low-frequency incidence of angioedema. To facilitate initiation and titration, the approved ARNI is available in 3 doses that include a dose that was not tested in the HF trial; the target dose used in the trial was 97/103 mg twice daily (147). Clinical experience will provide further information about the optimal titration and tolerability of ARNI, particularly with regard to blood pressure, adjustment of concomitant HF medications, and the rare complication of angioedema (14).	NEW: New clinical trial data necessitated this recommendation.
See Online Data Supplements 1 and 18.			
III: Harm	B-R	ARNI should not be administered concomitantly with ACE inhibitors or within 36 hours of the last dose of an ACE inhibitor (148,149). Oral neprilysin inhibitors, used in combination with ACE inhibitors can lead to angioedema and should be avoided. A medication that represented both a neprilysin inhibitor and an ACE inhibitor, omapatrilat, was studied in both hypertension and HF, but its development was terminated because of an unacceptable incidence of angioedema (148,149) and associated significant morbidity. This adverse effect was thought to occur because both ACE and neprilysin break down bradykinin, which directly or indirectly can cause angioedema (149,150). An ARNI should not be administered within 36 hours of switching from or to an ACE inhibitor.	NEW: Available evidence demonstrates a potential signal of harm for a concomitant use of ACE inhibitors and ARNI.
See Online Data Supplement 3.			
III: Harm N/A	C-EO	ARNI should not be administered to patients with a history of angioedema. Omapatrilat, a neprilysin inhibitor (as well as an ACE inhibitor and aminopeptidase P inhibitor), was associated with a higher frequency of angioedema than that seen with enalapril in an RCT of patients with HFrEF (148). In a very large RCT of hypertensive patients, omapatrilat was associated with a 3-fold increased risk of angioedema as compared with enalapril (149). Blacks and smokers were particularly at risk. The high incidence of angioedema ultimately led to cessation of the clinical development of omapatrilat (151,152). In light of these observations, angioedema was an exclusion criterion in the first large trial assessing ARNI therapy in patients with hypertension (153) and then in the large trial that demonstrated clinical benefit of ARNI therapy in HFrEF (138). ARNI therapy should not be administered in patients with a history of angioedema because of the concern that it will increase the risk of a recurrence of angioedema.	NEW: New clinical trial data.

7.3.2.11 Ivabradine: Recommendation

Recommendation for Ivabradine			
COR	LOE	Recommendation	Comment/Rationale
IIa	B-R	Ivabradine can be beneficial to reduce HF hospitalization for patients with symptomatic (NYHA class II-III) stable chronic HF_{rEF} (LVEF ≤35%) who are receiving GDEM*, including a beta blocker at maximum tolerated dose, and who are in sinus rhythm with a heart rate of 70 bpm or greater at rest (154-157).	NEW: New clinical trial data.
See Online Data Supplement 4.		Ivabradine is a new therapeutic agent that selectively inhibits the <i>I_f</i> current in the sinoatrial node, providing heart rate reduction. One RCT demonstrated the efficacy of ivabradine in reducing the composite endpoint of cardiovascular death or HF hospitalization (155). The benefit of ivabradine was driven by a reduction in HF hospitalization. The study included patients with HF _{rEF} (NYHA class II-IV, albeit with only a modest representation of NYHA class IV HF) and left ventricular ejection fraction (LVEF) ≤35%, in sinus rhythm with a resting heart rate of ≥70 beats per minute. Patients enrolled included a small number with paroxysmal atrial fibrillation (<40% of the time) but otherwise in sinus rhythm and a small number experiencing ventricular pacing but with a predominant sinus rhythm. Those with a myocardial infarction within the preceding 2 months were excluded. Patients enrolled had been hospitalized for HF in the preceding 12 months and were on stable GDEM* for 4 weeks before initiation of ivabradine therapy. The target of ivabradine is heart rate slowing (the presumed benefit of action), but only 25% of patients studied were on optimal doses of beta-blocker therapy (9,139,140,155). Given the well-proven mortality benefits of beta-blocker therapy, it is important to initiate and up titrate these agents to target doses, as tolerated, before assessing the resting heart rate for consideration of ivabradine initiation (155).	

*In other parts of the document, the term "GDMT" has been used to denote guideline-directed management and therapy. In this recommendation, however, the term "GDEM" has been used to denote this same concept in order to reflect the original wording of the recommendation that initially appeared in the "2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure" (10).

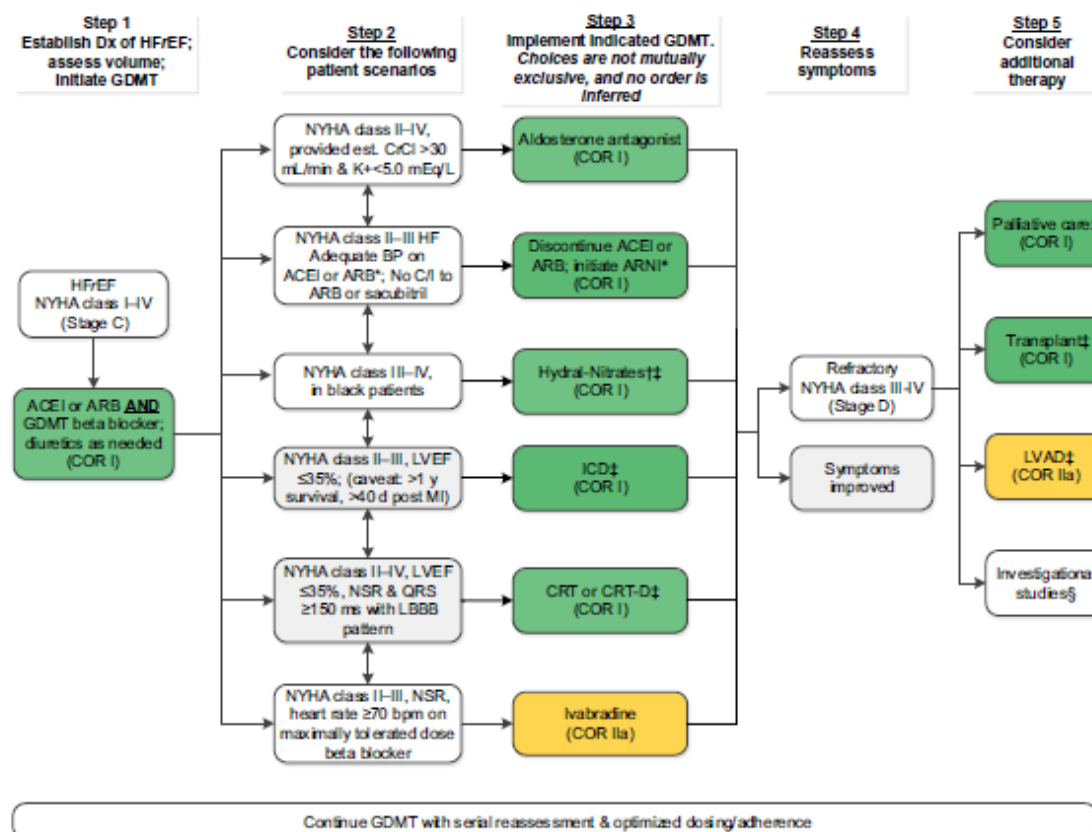


Figure 2. Treatment of HF_{rEF} Stage C and D

Colors correspond to COR in Table 1. For all medical therapies, dosing should be optimized and serial assessment exercised.

*See text for important treatment directions.

‡Hydral-Nitrates green box: The combination of ISDN/HYD with ARNI has not been robustly tested. BP response should be carefully monitored.

‡See 2013 HF guideline (9).

§Participation in investigational studies is also appropriate for stage C, NYHA class II and III HF.

ACEI indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor-blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BP, blood pressure; bpm, beats per minute; C/I, contraindication; COR, Class of Recommendation; CrCl, creatinine clearance; CRT-D, cardiac resynchronization therapy–device; Dx, diagnosis; GDMT, guideline-directed management and therapy; HF, heart failure; HF_{rEF}, heart failure with reduced ejection fraction; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; ISDN/HYD, isosorbide dinitrate hydral-nitrates; K+, potassium; LBBB, left bundle-branch block; LVAD, left ventricular assist device; LVEF, left ventricular ejection fraction; MI, myocardial infarction; NSR, normal sinus rhythm; and NYHA, New York Heart Association.

Referenzen:

128. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;316:1429–35.
129. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293–302.
130. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100:2312–8.
131. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669–77.
132. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993;342:821–8.
133. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1670–6.
134. Cohn JN, Tognoni G, Investigators VHFT. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–75.
135. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893–906.
136. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;374:1840–8.
137. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759–66.
138. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
139. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–7.
140. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194–9.
141. Eschaliér R, McMurray JJV, Swedberg K, et al. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF study subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1585–93.
142. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–17.
143. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:1450–6.
144. Woodard-Grice AV, Lucisano AC, Byrd JB, et al. Sex-dependent and race-dependent association of XPNPEP2 C-2399A polymorphism with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20:532–6.
145. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–59.
146. Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174–83.
147. Entresto [package insert]. Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2015.
148. Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002;106:920–6.
149. Kostis JB, Packer M, Black HR, et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004;17:103–11.
154. Böhm M, Robertson M, Ford I, et al. Influence of cardiovascular and noncardiovascular co-morbidities on outcomes and treatment effect of heart rate reduction with ivabradine in stable heart failure (from the SHIFT Trial). *Am J Cardiol* 2015;116:1890–7.
155. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–85.
156. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:1091–9.
157. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807–16.

Ponikowski P et al., 2016 [12].

The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Members of this Task Force were selected by the ESC to represent professionals involved with the medical care of patients with this pathology;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: erhebliche finanzielle Abhängigkeiten. Diese wurden in Stollberger et al. [15] untersucht und kritisiert: „Of the 21 authors only 2 (10%) indicated no COI in the years 2014–2015. Among the authors, the chairperson of the task force had the second most COIs (33) and the co-chairperson the fourth most COIs (21). Among the 87 reviewers only 18 (21%) were without COIs.”
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: Selected experts in the field undertook a comprehensive review of the published evidence for management (including diagnosis, treatment, prevention and rehabilitation) of a given condition according to ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) policy.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft teilweise zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine Angabe

LoE

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

GoR

Classes of recommendations	Definition	Suggested wording to use
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended/is indicated
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
<i>Class IIa</i>	<i>Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.</i>	Should be considered
<i>Class IIb</i>	<i>Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.</i>	May be considered
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

Sonstige methodische Hinweise

- Keine Angabe zu systematischer Recherche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Konsensusprozess wurde durchgeführt, es liegen aber keine Angaben zu Vorgehen und Formalisierung vor.
- Kein externes Begutachtungsverfahren beschrieben.
- Keine Angaben zur Überprüfung der Aktualität und Gültigkeitsdauer der LL.

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund von Therapieempfehlungen für Patienten mit HFmrEF, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Definition of heart failure with preserved (HFpEF), mid-range (HFmrEF) and reduced ejection fraction (HFrEF)

Table 3.1 Definition of heart failure with preserved (HFpEF), mid-range (HFmrEF) and reduced ejection fraction (HFrEF)

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
	2	LVEF <40%	LVEF 40–49%
	3	–	1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).
			1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).

BNP = B-type natriuretic peptide; HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LAE = left atrial enlargement; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVH = left ventricular hypertrophy; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide.

^aSigns may not be present in the early stages of HF (especially in HFpEF) and in patients treated with diuretics.

^bBNP > 35 pg/ml and/or NT-proBNP > 125 pg/mL.

Empfehlungen

7. Pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction

7.2 Treatments recommended in all symptomatic patients with heart failure with reduced ejection fraction

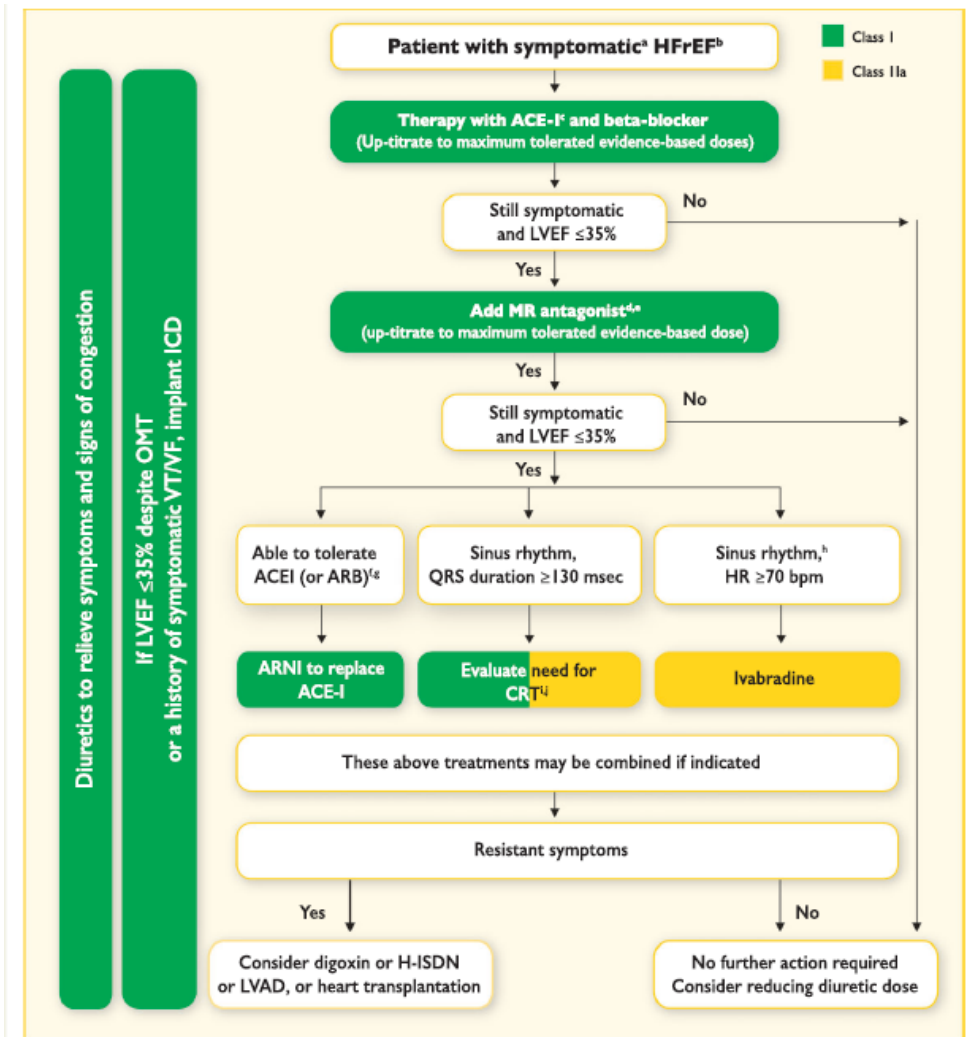


Figure 7.1 Therapeutic algorithm for a patient with symptomatic heart failure with reduced ejection fraction. Green indicates a class I recommendation; yellow indicates a class IIa recommendation. ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; ARNI = angiotensin receptor neprilysin inhibitor; BNP = B-type natriuretic peptide; CRT = cardiac resynchronization therapy; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; H-ISDN = hydralazine and isosorbide dinitrate; HR = heart rate; ICD = implantable cardioverter defibrillator; LBBB = left bundle branch block; LVAD = left ventricular assist device; LVEF = left ventricular ejection fraction; MR = mineralocorticoid receptor; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; OMT = optimal medical therapy; VF = ventricular fibrillation; VT = ventricular tachycardia. ^aSymptomatic = NYHA Class III-IV. ^bHFrEF = LVEF <40%. ^cIf ACE inhibitor not tolerated/contraindicated, use ARB. ^dIf MR antagonist not tolerated/contraindicated, use ARB. ^eWith a hospital admission for HF within the last 6 months or with elevated natriuretic peptides (BNP > 250 pg/ml or NT-proBNP > 500 pg/ml in men and 750 pg/ml in women). ^fWith an elevated plasma natriuretic peptide level (BNP ≥ 150 pg/mL or plasma NT-proBNP ≥ 600 pg/mL, or if HF hospitalization within recent 12 months plasma BNP ≥ 100 pg/mL or plasma NT-proBNP ≥ 400 pg/mL). ^gIn doses equivalent to enalapril 10 mg b.i.d. ^hWith a hospital admission for HF within the previous year. ⁱCRT is recommended if QRS ≥ 130 msec and LBBB (in a sinus rhythm). ^jCRT should/may be considered if QRS ≥ 130 msec with non-LBBB (in a sinus rhythm) or for patients in AF provided a strategy to ensure bi-ventricular capture in place (individualized decision). For further details, see Sections 7 and 8 and corresponding web pages.

Pharmacological treatments indicated in patients with symptomatic (NYHA Class II-IV) heart failure with reduced ejection fraction

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
An ACE-I ^d is recommended, in addition to a beta-blocker, for symptomatic patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A	2, 163–165
A beta-blocker is recommended, in addition an ACE-I ^d , for patients with stable, symptomatic HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A	167–173
An MRA is recommended for patients with HFrEF, who remain symptomatic despite treatment with an ACE-I ^d and a beta-blocker, to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A	174, 175

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA = New York Heart Association.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

^dOr ARB if ACEI is not tolerated/contraindicated

Hintergrundinformationen:

7.2.1 Angiotensin-converting enzyme inhibitors

ACEIs have been shown to reduce mortality and morbidity in patients with HFrEF [2,5,163 – 165] and are recommended unless contraindicated or not tolerated in all symptomatic patients. ACEIs should be up-titrated to the maximum tolerated dose in order to achieve adequate inhibition of the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS). There is evidence that in clinical practice the majority of patients receive suboptimal doses of ACEI. [166] ACEIs are also recommended in patients with asymptomatic LV systolic dysfunction to reduce the risk of HF development, HF hospitalization and death.

7.2.2 Beta-blockers

Beta-blockers reduce mortality and morbidity in symptomatic patients with HFrEF, despite treatment with an ACEI and, in most cases, a diuretic, [167,168,170,172,173] but have not been tested in congested or decompensated patients. There is consensus that beta-blockers and ACEIs are complementary, and can be started together as soon as the diagnosis of HFrEF is made.

There is no evidence favouring the initiation of treatment with a beta-blocker before an ACEI has been started. [176] Beta-blockers should be initiated in clinically stable patients at a low dose and gradually up-titrated to the maximum tolerated dose. In patients admitted due to acute HF (AHF) beta-blockers should be cautiously initiated in hospital, once the patient is stabilized.

An individual patient data meta-analysis of all the major betablocker trials in HFrEF has shown no benefit on hospital admissions and mortality in the subgroup of patients with HFrEF who are in AF. [177] However, since this is a retrospective subgroup analysis, and because beta-blockers did not increase the risk, the guideline committee decided not to make a separate recommendation according to heart rhythm. Beta-blockers should be considered for rate control in patients with HFrEF and AF, especially in those with high heart rate (see Section 10.1 for details).

Beta-blockers are recommended in patients with a history of myocardial infarction and asymptomatic LV systolic dysfunction to reduce the risk of death (see Section 6).

7.2.3 Mineralocorticoid/aldosterone receptor antagonists

MRAs (spironolactone and eplerenone) block receptors that bind aldosterone and, with different degrees of affinity, other steroid hormone (e.g. corticosteroids, androgens) receptors. Spironolactone or eplerenone are recommended in all symptomatic patients (despite treatment with an ACEI and a beta-blocker) with HFrEF and LVEF \leq 35%, to reduce mortality and HF hospitalization. [174,175]

Caution should be exercised when MRAs are used in patients with impaired renal function and in those with serum potassium levels 5.0 mmol/L. Regular checks of serum potassium levels and renal function should be performed according to clinical status.

Referenzen:

2. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429–1435.
5. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685–691.163. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273:1450–1456.
164. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF, Ryde'n L, Thygesen K, Uretsky BF, ATLAS Study Group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100:2312–2318.
165. SOLVD Investigattors. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325: 293–302.
166. Maggioni AP, Anker SD, Dahlstro'm U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, Amir O, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Erglis A, Fazlibegovic E, Fonseca C, Fruhwald F, Gatzov P, Goncalvesova E, Hassanein M, Hradec J, Kavoliuniene A, Lainscak M, Logeart D, Merkely B, Metra M, Persson H, Seferovic P, Temizhan A, Tousoulis D, Tavazzi L. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1173–1184.
167. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, ElAlaf D, Vi'tovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Ja'nosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and wellbeing in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000;283:1295–1302.
168. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–1658.
170. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001–2007.
172. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
173. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bo'hm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA, SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–225.
174. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
175. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.
177. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF, Lip GYH, Coats AJS, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD. Efficacy of b blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014; 384:2235–2243.

7.3 Other treatments recommended in selected symptomatic patients with heart failure with reduced ejection fraction

Other pharmacological treatments recommended in selected patients with symptomatic (NYHA Class II-IV) heart failure with reduced ejection fraction

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Diuretics			
Diuretics are recommended in order to improve symptoms and exercise capacity in patients with signs and/or symptoms of congestion.	I	B	178, 179
Diuretics should be considered to reduce the risk of HF hospitalization in patients with signs and/or symptoms of congestion.	IIa	B	178, 179
Angiotensin receptor neprilysin inhibitor			
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I to further reduce the risk of HF hospitalization and death in ambulatory patients with HFrEF who remain symptomatic despite optimal treatment with an ACE-I, a beta-blocker and an MRA ^d	I	B	162
If-channel inhibitor			
Ivabradine should be considered to reduce the risk of HF hospitalization or cardiovascular death in symptomatic patients with LVEF ≤35%, in sinus rhythm and a resting heart rate ≥70 bpm despite treatment with an evidence-based dose of beta-blocker (or maximum tolerated dose below that), ACE-I (or ARB), and an MRA (or ARB).	IIa	B	180
Ivabradine should be considered to reduce the risk of HF hospitalization and cardiovascular death in symptomatic patients with LVEF ≤35% in sinus rhythm and a resting heart rate ≥70 bpm who are unable to tolerate or have contra-indications for a beta-blocker. Patients should also receive an ACE-I (or ARB) and an MRA (or ARB).	IIa	C	181
ARB			
An ARB is recommended to reduce the risk of HF hospitalization and cardiovascular death in symptomatic patients unable to tolerate an ACE-I (patients should also receive a beta-blocker and an MRA).	I	B	182
An ARB may be considered to reduce the risk of HF hospitalization and death in patients who are symptomatic despite treatment with a beta-blocker who are unable to tolerate an MRA.	IIb	C	-
Hydralazine and isosorbide dinitrate			
Hydralazine and isosorbide dinitrate should be considered in self-identified black patients with LVEF ≤35% or with an LVEF <45% combined with a dilated LV in NYHA Class III-IV despite treatment with an ACE-I a beta-blocker and an MRA to reduce the risk of HF hospitalization and death.	IIa	B	183
Hydralazine and isosorbide dinitrate may be considered in symptomatic patients with HFrEF who can tolerate neither an ACE-I nor an ARB (or they are contra-indicated) to reduce the risk of death.	IIb	B	184
Other treatments with less-certain benefits			
Digoxin			
Digoxin may be considered in symptomatic patients in sinus rhythm despite treatment with an ACE-I (or ARB), a beta-blocker and an MRA, to reduce the risk of hospitalization (both all-cause and HF-hospitalizations).	IIb	B	185
N-3 PUFA			
An n-3 PUFA ^e preparation may be considered in symptomatic HF patients to reduce the risk of cardiovascular hospitalization and cardiovascular death.	IIb	B	186

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; BNP = B-type natriuretic peptide; bpm = beats per minute; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LVEF = left ventricular ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; PUFA = polyunsaturated fatty acid. OMT = optimal medical therapy (for HFrEF this mostly comprises an ACEI or sacubitril/valsartan, a beta-blocker and an MRA).

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

^dPatient should have elevated natriuretic peptides (plasma BNP ≥ 150 pg/mL or plasma NT-proBNP ≥ 600 pg/mL, or if HF hospitalization within the last 12 months, plasma BNP ≥ 100 pg/mL or plasma NT-proBNP ≥ 400 pg/mL) and able to tolerate enalapril 10 mg b.i.d.

^eApplies only to preparation studied in cited trial.

Hintergrundinformationen:

7.3.1 Diuretics

Diuretics are recommended to reduce the signs and symptoms of congestion in patients with HFrEF, but their effects on mortality and morbidity have not been studied in RCTs. A Cochrane meta-analysis has shown that in patients with chronic HF, loop and thiazide diuretics appear to reduce the risk of death and worsening HF compared with placebo, and compared with an active control, diuretics appear to improve exercise capacity. [178,179] Loop diuretics produce a more intense and shorter diuresis than thiazides, although they act synergistically and the combination may be used to treat resistant oedema. However, adverse effects are more likely and these combinations should only be used with care. The aim of diuretic therapy is to achieve and maintain euvoemia with the lowest achievable dose. The dose of the diuretic must be adjusted according to the individual needs over time. In selected asymptomatic euvoaemic/hypovolaemic patients, the use of a diuretic drug might be (temporarily) discontinued. Patients can be trained to self-adjust their diuretic dose based on monitoring of symptoms/signs of congestion and daily weight measurements.

7.3.2 Angiotensin receptor neprilysin inhibitor

A new therapeutic class of agents acting on the RAAS and the neutral endopeptidase system has been developed [angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI)]. The first in class is LCZ696, which is a molecule that combines the moieties of valsartan and sacubitril (neprilysin inhibitor) in a single substance. By inhibiting neprilysin, the degradation of NPs, bradykinin and other peptides is slowed. High circulating A-type natriuretic peptide (ANP) and BNP exert physiologic effects through binding to NP receptors and the augmented generation of cGMP, thereby enhancing diuresis, natriuresis and myocardial relaxation and anti-remodelling. ANP and BNP also inhibit renin and aldosterone secretion. Selective AT1-receptor blockade reduces vasoconstriction, sodium and water retention and myocardial hypertrophy. [187,188]

A recent trial investigated the long-term effects of sacubitril/valsartan compared with an ACEI (enalapril) on morbidity and mortality in patients with ambulatory, symptomatic HFrEF with LVEF $\leq 40\%$ (this was changed to $\leq 35\%$ during the study), elevated plasma NP levels (BNP ≥ 150 pg/mL or NT-proBNP ≥ 600 pg/mL or, if they had been hospitalized for HF within the previous 12 months, BNP ≥ 100 pg/mL or NT-proBNP ≥ 400 pg/mL), and an estimated GFR (eGFR) ≥ 30 mL/min/1.73 m² of body surface area, who were able to tolerate separate treatment periods with enalapril (10 mg b.i.d.) and sacubitril/valsartan (97/103 mg b.i.d.) during a run-in period. [162] In this population, sacubitril/valsartan (97/103 mg b.i.d.) was superior to ACEI (enalapril 10mg b.i.d.) in reducing hospitalizations for worsening HF, cardiovascular mortality and overall mortality. [162] Sacubitril/valsartan is therefore recommended in patients with HFrEF who fit this profile.

Despite the superiority of sacubitril/valsartan over enalapril in the PARADIGM-HF trial, some relevant safety issues remain when initiating therapy with this drug in clinical practice. Symptomatic hypotension was more often present in the sacubitril/valsartan group (in those ≥ 75 years of age, it affected 18% in the sacubitril/valsartan group vs. 12% in the enalapril group), although there was no increase in the rate of discontinuation. [162] The risk of angioedema in the trial was reduced by recruiting only those who tolerated therapy with enalapril 10 mg b.i.d. and an sacubitril/valsartan during an active run-in phase of 5–9 weeks (it resulted in a 0.4% rate of angioedema in sacubitril/valsartan group vs. 0.2% in an enalapril group). Also, the number of African American patients, who are at a higher risk of angioedema, was relatively small in this study. To minimize the risk of angioedema caused by overlapping ACE and neprilysin inhibition, the ACEI should be withheld for at least 36 h before initiating sacubitril/valsartan. Combined treatment with an ACEI (or ARB) and sacubitril/valsartan is contraindicated. There are additional concerns about its effects on the degradation of beta-amyloid peptide in the brain, which could theoretically accelerate amyloid deposition. [189 – 191] However, a recent small 14-day study with healthy subjects showed elevation of the beta-amyloid protein in the soluble rather than the aggregable form, which if confirmed over longer time periods in patients with HFrEF may indicate the cerebral safety of sacubitril/valsartan. [192] Long-term safety needs to be addressed.

7.3.3 If-channel inhibitor

Ivabradine slows the heart rate through inhibition of the If channel in the sinus node and therefore should only be used for patients in sinus rhythm. Ivabradine reduced the combined endpoint of mortality or hospitalization for HF in patients with symptomatic HFrEF or LVEF $\leq 35\%$, in sinus rhythm and with a heart rate ≥ 70 beats per minute (bpm) who had been hospitalized for HF within the previous 12 months, receiving treatment with an evidence-based dose of beta-blocker (or maximum tolerated dose), an ACEI (or ARB) and an MRA. [180] The European Medicines Agency (EMA) approved ivabradine for use in Europe in patients with HFrEF with LVEF $\leq 35\%$ and in sinus rhythm with a resting heart rate ≥ 75 bpm, because in this group ivabradine conferred a survival benefit [193] based on a retrospective subgroup analysis requested by the EMA.

7.3.4 Angiotensin II type I receptor blockers

ARBs are recommended only as an alternative in patients intolerant of an ACEI. [182] Candesartan has been shown to reduce cardiovascular mortality. [182] Valsartan showed an effect on hospitalization for HF (but not on all-cause hospitalizations) in patients with HFrEF receiving background ACEIs. [194] The combination of ACEI/ARB for HFrEF was reviewed by the EMA, which suggested that benefits are thought to outweigh risks only in a select group of patients with HFrEF in whom other treatments are unsuitable. Therefore, ARBs are indicated for the treatment of HFrEF only in patients who cannot tolerate an ACEI because of serious side effects. The combination of ACEI/ARB should be restricted to symptomatic HFrEF patients receiving a beta-blocker who are unable to tolerate an MRA, and must be used under strict supervision.

7.3.5 Combination of hydralazine and isosorbide dinitrate

There is no clear evidence to suggest the use of this fixed-dose combination therapy in all patients with HFrEF. Evidence on the clinical utility of this combination is scanty and comes from one relatively small RCT conducted exclusively in men and before ACEIs or beta-blockers were used to treat HF. [184] A subsequent RCT conducted in self-identified black patients (defined as being of African descent) showed that addition of the combination of hydralazine and isosorbide dinitrate to conventional therapy (ACEI, beta-blocker and MRA) reduced mortality and HF hospitalizations in patients with HFrEF and NYHA Classes III–IV. [183] The results of this study are difficult to translate to patients of other racial or ethnic origins. Additionally, a combination of hydralazine and isosorbide dinitrate may be considered in symptomatic patients with HFrEF who can tolerate neither ACEI nor ARB (or they are contraindicated) to reduce mortality. However, this recommendation is based on the results of the Veterans Administration Cooperative Study, which recruited symptomatic HFrEF patients who received only digoxin and diuretics. [184]

Referenzen:

178. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003838.
179. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149–158.
180. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–885.
184. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Francis JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH, Goldman S, Cobb FR, Shah PM, Saunders R, Fletcher RD, Loeb HS, Hughes VC, Baker B. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986; 314:1547–1552.

187. King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Nephilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2015;35:823–837.
188. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, Cataliotti A, Burnett JC. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J* 2013;34:886–893.
189. Vodovar N, Paquet C, Mebazaa A, Launay J-M, Hugon J, Cohen-Solal A. Nephilysin, cardiovascular, and Alzheimer's diseases: the therapeutic split? *Eur Heart J* 2015;36:902–905.
190. Yasojima K, McGeer EG, McGeer PL. Relationship between beta amyloid peptide generating molecules and nephilysin in Alzheimer disease and normal brain. *Brain Res* 2001;919:115–121.
191. Vepsäläinen S, Helisalmi S, Mannermaa A, Pirttilä T, Soininen H, Hiltunen M, Vepsäläinen S, Helisalmi S, Mannermaa A, Pirttilä T, Soininen H, Hiltunen M. Combined risk effects of IDE and NEP gene variants on Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1268–1270.
192. Langenickel TH, Tsubouchi C, Ayalasomayajula S, Pal P, Valentin M-A, Hinder M, Jhee S, Gevorkyan H, Rajman I. The effect of LCZ696 on amyloid- β concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2015 Dec 12. doi:10.1111/bcp.12861 [Epub ahead of print]
193. Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, Reil J-C, Swedberg K, Tavazzi L. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013;102:11–22.
194. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–1675.

7.4 Other treatments with less certain benefits in symptomatic patients with heart failure with reduced ejection fraction

This section describes treatments that have shown benefits in terms of symptomatic improvement, reduction in HF hospitalizations or both, and are useful additional treatments in patients with HFrEF.

7.4.1 Digoxin and other digitalis glycosides

Digoxin may be considered in patients in sinus rhythm with symptomatic HFrEF to reduce the risk of hospitalization (both all-cause and HF hospitalizations), [185] although its effect on top of betablockers has never been tested. The effects of digoxin in patients with HFrEF and AF have not been studied in RCTs, and recent studies have suggested potentially higher risk of events (mortality and HF hospitalization) in patients with AF receiving digoxin. [195,196] However, this remains controversial, as another recent meta-analysis concluded on the basis of non-RCTs that digoxin has no deleterious effect on mortality in patients with AF and concomitant HF, most of whom had HFrEF.[197]

In patients with symptomatic HF and AF, digoxin may be useful to slow a rapid ventricular rate, but it is only recommended for the treatment of patients with HFrEF and AF with rapid ventricular rate when other therapeutic options cannot be pursued. [196,198 – 201] Of note, the optimal ventricular rate for patients with HF and AF has not been well established, but the prevailing evidence suggests that strict rate control might be deleterious. A resting ventricular rate in the range of 70– 90 bpm is recommended based on current opinion, although one trial suggested that a resting ventricular rate of up to 110 bpm might still be acceptable.[202] This should be tested and refined by further research.

Digitalis should always be prescribed under specialist supervision. Given its distribution and clearance, caution should be exerted in females, in the elderly and in patients with reduced renal function. In the latter patients, digitoxin should be preferred.

Referenzen:

185. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525–533. ESC Guidelines 2199 Downloaded from <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/37/27/2129/1748921> by Charité - Med. Bibliothek user on 31 May 2019
195. Ouyang A-J, Lv Y-N, Zhong H-L, Wen J-H, Wei X-H, Peng H-W, Zhou J, Liu L-L. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015;115:901–906.
196. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* 2015;36:1831–1838.
197. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GYH, Steeds RP, Townend J, Kotecha D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015; 351:h4451.
198. Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkier R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP, RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363–1373.
199. Bavishi C, Khan AR, Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;188:99–101.
200. Freeman JV, Reynolds K, Fang M, Udaltsova N, Steimle A, Pomernacki NK, Borowsky LH, Harrison TN, Singer DE, Go AS. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN Study. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2015; 8:49–58.
201. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, Halperin JL, Breithardt G, Singer DE, Mahaffey KW, Hankey GJ, Berkowitz SD, Nessel CC, Fox KAA, Califf RM, Piccini JP, Patel MR. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Lancet* 2015;385:2363–2370.

202. Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJGM, Tijssen JGP, Hillege HL, Alings M, Rienstra M, Groenveld HF, Van den Berg MP, Van Gelder IC, RACE II investigators. Lenient vs. strict rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure: a post-hoc analysis of the RACE II study. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1311–1318.

9. Treatment of heart failure with preserved ejection fraction

Patients with **HFmrEF** have generally been included in trials of HFpEF. Accordingly, the guidance in this section applies to patients with both HFmrEF and HFpEF. As new data and analyses become available, it might be possible to make recommendations for each phenotype separately.

In clinical practice and clinical trials, compared with HFrEF patients, only slightly fewer patients with HFpEF and HFmrEF currently appear to receive diuretics, beta-blockers, MRAs and ACEIs or ARBs. [166,300–302] This may reflect treatment of cardiovascular co-morbidities, such as hypertension, CAD and AF, or extrapolation of results from trials conducted for these conditions showing a reduction in new-onset HF, [127] or failure to distinguish between guideline recommendations for HFrEF and HFmrEF/HFpEF or a belief that existing clinical trials provide some evidence of benefit with these agents. The pathophysiology underlying HFpEF and HFmrEF is heterogeneous, and they are associated with different phenotypes including diverse concomitant cardiovascular diseases (e.g. AF, arterial hypertension, CAD, pulmonary hypertension) and non-cardiovascular diseases [diabetes, chronic kidney disease (CKD), anaemia, iron deficiency, COPD and obesity]. [303,304] Compared with HFrEF patients, hospitalizations and deaths in patients with HFmrEF/HFpEF are more likely to be non-cardiovascular. [305,306] Therefore patients should be screened for cardiovascular and non-cardiovascular comorbidities, which if present should be managed with interventions that have been shown to improve symptoms, well-being or outcome related to that co-morbidity and not to exacerbate HF.

No treatment has yet been shown, convincingly, to reduce morbidity or mortality in patients with HFpEF or HFmrEF. However, since these patients are often elderly and highly symptomatic, and often have a poor quality of life, [307] an important aim of therapy may be to alleviate symptoms and improve well-being. [308]

Recommendations for treatment of patients with heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with mid-range ejection fraction

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
it is recommended to screen patients with HFpEF or HFmrEF for both cardiovascular and non-cardiovascular comorbidities, which, if present, should be treated provided safe and effective interventions exist to improve symptoms, well-being and/or prognosis.	I	C	
Diuretics are recommended in congested patients with HFpEF or HFmrEF in order to alleviate symptoms and signs.	I	B	178, 179

HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting recommendations.

Hintergrundinformationen:

9.1 Effect of treatment on symptoms in heart failure with preserved ejection fraction

Diuretics will usually improve congestion, if present, thereby improving symptoms and signs of HF. The evidence that diuretics improve symptoms is similar across the spectrum of LVEF. [178,179] Evidence that beta-blockers and MRAs improve symptoms in these patients is lacking. There is inconsistent evidence for an improvement in symptoms in those treated with ARBs (only for candesartan was there an improvement in NYHA class) [309,310] and ACEIs. [311]

9.2 Effect of treatment on hospitalization for heart failure in heart failure with preserved ejection fraction

For patients in sinus rhythm, there is some evidence that nebivolol, [173,312,313] digoxin, [314] spironolactone [301] and candesartan [310] might reduce HF hospitalizations. For patients in AF, beta-blockers do not appear to be effective and digoxin has not been studied. The evidence in support of either ARBs [315] or ACEIs [311] is inconclusive.

9.3 Effect of treatment on mortality in heart failure with preserved ejection fraction

Trials of ACEIs, ARBs, beta-blockers and MRAs have all failed to reduce mortality in patients with HFpEF or HFmrEF. However, in older patients with HFrEF, HFpEF or HFmrEF, nebivolol reduced the combined endpoint of death or cardiovascular hospitalization, 173,312 with no significant interaction between treatment effect and baseline LVEF. [313]

9.4 Other considerations

Patients in AF should receive an anticoagulant to reduce the risk of thromboembolic events (for details, see the ESC guidelines of AF [316]. Antiplatelet agents are ineffective for this purpose. Renal dysfunction, which is common in this population, may contraindicate or increase the risk of haemorrhage with NOACs.

The optimal ventricular rate in patients with HFmrEF/HFpEF and AF is uncertain, and aggressive rate control might be deleterious. Whether digoxin, beta-blockers or rate-limiting CCBs, or a combination of these, should be preferred is unknown. Verapamil or diltiazem should not be combined with a beta-blocker. There are insufficient data to recommend ablation strategies (either pulmonary venous or AV node) for HFpEF and HFmrEF. Circumstantial evidence suggests that treating hypertension, often predominantly systolic, is important in HFmrEF/HFpEF. [127,317]

Diuretics, ACEIs, ARBs and MRAs all appear appropriate agents, but beta-blockers may be less effective in reducing SBP. A recent study suggests that patients with hypertension and HFpEF or HFmrEF should not receive an ARB (olmesartan) if they are receiving ACEIs and beta-blockers. [318]

The first-line oral hypoglycaemic drug for patients with HFpEF and HFmrEF should be metformin [319] Recently, a trial of empagliflozin showed a reduction in blood pressure and body weight, probably by inducing glycosuria and osmotic diuresis. Its use was associated with a reduction in hospitalization for HF and in cardiovascular mortality. [130] However, aggressive management of dysglycaemia may be harmful. [153,320]

Myocardial ischaemia may contribute to symptoms, morbidity and mortality and should be considered when assessing patients. However, there is only anecdotal evidence that revascularization improves symptoms or outcome. Patients with angina should follow the same management route as patients with HFrEF. [112] Patients with HFpEF and HFmrEF have impaired exercise tolerance, commonly accompanied by an augmented blood pressure response to exercise and chronotropic incompetence. Combined endurance/resistance training appears safe for patients with HFpEF and HFmrEF and improves exercise capacity (as reflected by an increase in peak oxygen consumption), physical functioning score and diastolic function. [307,321]

Referenzen:

112. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541–2619.
127. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–1898.
153. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucoselowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:356–366.
166. Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, Amir O, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Erglis A, Fazlibegovic E, Fonseca C, Fruhwald F, Gatzov P, Goncalvesova E, Hassanein M, Hradec J, Kavaliuniene A, Lainscak M, Logeart D, Merkely B, Metra M, Persson H, Seferovic P, Temizhan A, Tousoulis D, Tavazzi L. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1173–1184.
173. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–225.
178. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003838.
179. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149–158.
300. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, Shi V, Bransford T, Takeuchi M, Gong J, Lefkowitz M, Packer M, McMurray JJ. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380:1387–1395.
301. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383–1392.
302. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, LeWinter MM, Rouleau JL, Bull DA, Mann DL, Deswal A, Stevenson LW, Givertz MM, Ofili EO, O'Connor CM, Felker GM, Goldsmith SR, Bart BA, McNulty SE, Ibarra

- JC, Lin G, Oh JK, Patel MR, Kim RJ, Tracy RP, Velazquez EJ, Anstrom KJ, Hernandez AF, Mascette AM, Braunwald E, RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309:1268–1277.
303. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Diez J, Solomon SD, Smiseth OA, Guazzi M, Lam CSP, Maggioni AP, Tschope C, Metra M, Hummel SL, Edelmann F, Ambrosio G, Stewart Coats AJ, Filippatos GS, Gheorghiade M, Anker SD, Levy D, Pfeffer MA, Stough WG, Pieske BM. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J* 2014;35:2797–2815.
304. Ferrari R, Böhm M, Cleland JGF, Paulus WJS, Pieske B, Rapezzi C, Tavazzi L. Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas. *Eur J Heart Fail* 2015;17:665–671.
307. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23:78–85.
308. Lewis EF, Lamas GA, O'Meara E, Granger CB, Dunlap ME, McKelvie RS, Probstfield JL, Young JB, Michelson EL, Halling K, Carlsson J, Olofsson B, McMurray JJV, Yusuf S, Swedberg K, Pfeffer MA. Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *Eur J Heart Fail* 2007;9:83–91.
309. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359: 2456–2467.
310. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ V, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777–781.
311. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338–2345.
312. Mulder BA, van Veldhuisen DJ, Crijns HJGM, Böhm M, Cohen-Solal A, Babalis D, Roughton M, Flather MD, Coats AJS, Van Gelder IC. Effect of nebivolol on outcome in elderly patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from SENIORS. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1171–1178.
313. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, Coats AJS, Poole-Wilson PA, Flather MD. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2150–2158.
314. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF, Gheorghiade M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;114:397–403.
315. McMurray JJ V, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767–771.
316. Kirchhof P, Benussi S et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210. Forthcoming.
317. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–2219.
318. Sakata Y, Shiba N, Takahashi J, Miyata S, Nochioka K, Miura M, et al. Clinical impacts of additive use of olmesartan in hypertensive patients with chronic heart failure: the supplemental benefit of an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial. *Eur Heart J* 2015;36:915–923.
319. Ryde'n L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013;34:3035–3087.
320. Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet* 2015;385:2107–2117.
321. Edelmann F, Gelbrich G, Dungen H-D, Frohling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Topper A, Lashki DJ, Schwarz S, Herrmann-Lingen C, Löffler M, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B. Exercise training improves exercise capacity

Web Table 9.1 Phase II and III clinical trials performed in patients with heart failure with mid-range ejection fraction and heart failure with preserved ejection fraction

Trial	Intervention	Major inclusion criteria	Mean follow-up	Primary endpoints
PEP-CHF ²²⁰	Perindopril vs placebo.	LV wall motion index ≥ 1.4 (corresponding to LVEF $\geq 40\%$), symptomatic HF treated with diuretic, diastolic dysfunction in echocardiography, age ≥ 70 y.	2.1 y	No difference in combined all-cause mortality or cardiovascular hospitalization (36% vs 37%, $P=0.35$).
I-PRESERVE ³¹⁸	Irbesartan vs placebo.	LVEF $\geq 45\%$, NYHA III–IV with corroborative evidence, or NYHA II with HF hospitalization in recent 6 months, age ≥ 60 y.	4.1 y	No difference in combined all-cause mortality or HF hospitalization (24% vs 25%, $P=0.54$).
CHARM-Preserved ³¹⁹	Candesartan vs placebo.	LVEF $>40\%$, NYHA II–IV, history of cardiac hospitalization.	3.0 y	Trend towards a reduction in combined cardiovascular mortality or HF hospitalization by 11% (22% vs 24%, unadjusted $P=0.12$, adjusted $P=0.051$).
Aldo-DHF ³³⁰	Spironolactone vs placebo.	LVEF $\geq 50\%$, NYHA II–III, peak $VO_2 \leq 25$ mL/min/kg, diastolic dysfunction on echocardiography or atrial fibrillation, age ≥ 50 y.	1.0 y	Reduction in E/e' by -1.5 ($P < 0.001$) No change in peak VO_2 ($P=0.81$).
TOPCAT ³¹⁰	Spironolactone vs placebo.	LVEF $\geq 45\%$, ≥ 1 HF sign, ≥ 1 HF symptom, HF hospitalization within recent 12 months, or BNP ≥ 100 pg/mL or NT-proBNP ≥ 360 pg/mL, age ≥ 50 y.	3.3 y	No difference in combined cardiovascular death, aborted cardiac arrest, or HF hospitalization (19% vs 20%, $P=0.14$).
SENIORS ¹⁷³	Nebivolol vs placebo.	HF confirmed as HF hospitalization in recent 12 months and/or LVEF $\leq 35\%$ in recent 6 months, age ≥ 70 y, 36% with LVEF $>35\%$.	1.8 y	Reduction in combined all-cause mortality or cardiovascular hospitalization by 14% (31% vs 35%, $P=0.04$).
DIG-PEF ³²³	Digoxin vs placebo.	HF with LVEF $>45\%$, sinus rhythm.	3.1 y	No difference in combined HF mortality or HF hospitalization (21% vs 24%, $P=0.14$).
PARAMOUNT ³⁰⁹	Sacubitril/valsartan vs valsartan.	HF with LVEF $\geq 45\%$, NYHA II–III, NT-proBNP >400 pg/mL.	12 w	Reduction in NT-proBNP: ratio of change sacubitril/valsartan 0.77, 95% CI 0.64–0.92 ($P=0.005$).
RELAX ³¹¹	Sildenafil vs placebo.	HF with LVEF $\geq 45\%$, NYHA II–IV, peak $VO_2 < 60\%$ of reference values, NT-proBNP >400 pg/mL or high LV filling pressures.	24 w	No change in peak VO_2 ($P=0.90$).

Aldo-DHF = Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure; BNP = B-type natriuretic peptide; CHARM-Preserved = Candesartan Cilexetil in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality; DIG-PEF = ancillary Digitalis Investigation Group trial; HF = heart failure; I-PRESERVE = Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study; LAVI = left atrial volume index; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVMI = left ventricular mass index; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; PARAMOUNT = LCZ696 Compared to Valsartan in Patients With Chronic Heart Failure and Preserved Left-ventricular Ejection Fraction; Peak VO_2 = peak oxygen uptake; PEP-CHF = Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure; RELAX = Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure; SENIORS = Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisations in Seniors with Heart Failure; TOPCAT = Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist; w = week; y = year.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3 of 12, March 2020)
am 26.03.2020**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees
2	((cardiac OR heart OR myocardial) NEAR/3 (failure* OR decompensat*)):ti
3	(HFref):ti,ab,kw OR (HFmrEF):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from Mar 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 26.03.2020

#	Suchfrage
1	"heart failure/therapy"[MeSH Major Topic]
2	((cardiac[ti] OR heart[ti] OR myocardial[ti]) AND (failure*[ti] OR decompensat*[ti]))
3	HFref[tiab] OR HFmrEF[tiab]
4	((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
5	(#2 OR #3) AND #4
6	#1 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND

	(search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
8	(#7) AND ("2015/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 26.03.2020

#	Suchfrage
1	heart failure[MeSH Major Topic]
2	((cardiac[ti] OR heart[ti] OR myocardial[ti]) AND (failure*[ti] OR decompensat*[ti]))
3	HFrEF[tiab] OR HFmrEF[tiab]
4	(#1 OR #2 OR #3)
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2015/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Al-Gobari M, Al-Aqeel S, Gueyffier F, Burnand B.** Effectiveness of drug interventions to prevent sudden cardiac death in patients with heart failure and reduced ejection fraction: an overview of systematic reviews. *BMJ Open* 2018;8(7):e021108.
2. **Beldhuis IE, Streng KW, Ter Maaten JM, Voors AA, van der Meer P, Rossignol P, et al.** Renin-Angiotensin system inhibition, worsening renal function, and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction: a meta-analysis of published study data. *Circ Heart Fail* 2017;10(2).
3. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz, Langfassung, 3. Auflage [online]. AWMF-Registernummer nvl-006. Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin; 2019. [Zugriff: 27.03.2020]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/herzinsuffizienz/herzinsuffizienz-3aufl-vers1-lang.pdf>.
4. **Burnett H, Earley A, Voors AA, Senni M, McMurray JJ, Deschaseaux C, et al.** Thirty years of evidence on the efficacy of drug treatments for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2017;10(1).
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V: Anlage 3 Erkrankungen mit besonderen Krankheitsverläufen im Katalog gem. § 116b Abs. 3 SGB V; zuletzt geändert am 15. Dezember 2011 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2011. [Zugriff: 27.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-576/ABK-RL_2011-12-15_WZ-Seite-38_39_43-45_63_rot.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Drucks mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III (MM-pul-art-Druck-Herzinsuff); zuletzt geändert am 21. Februar 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 27.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1812/Erp-RL_MM-pul-art-Druck-Herzinsuff_2019-02-21_iK-2019-05-04.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL); zuletzt geändert am 27. März 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 27.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1788/DMP-A-RL_2019-01-17_iK-2019-04-01.pdf.

8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Sacubitril/Valsartan [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 07.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-213/2016-06-16_Geltende-Fassung_Sacubitril_Valsartan_D-207.pdf.
9. **Hartmann C, Bosch NL, de Aragao Miguita L, Tierie E, Zytinski L, Baena CP.** The effect of ivabradine therapy on heart failure patients with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pharm* 2018;40(6):1443-1453.
10. **National Guideline Centre, National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Chronic heart failure in adults: Diagnosis and management [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 27.03.2020]. (NICE Guideline; Band 106). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng106/evidence/full-guideline-pdf-6538850029>.
11. **Pei H, Miao W, Xie WZ, Wang W, Zhao D, Su GH, et al.** Ivabradine improves cardiac function and increases exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Int Heart J* 2019;60(4):899-909.
12. **Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al.** 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016;69(12):1167.
13. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of chronic heart failure: A national clinical guideline [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2016. [Zugriff: 27.03.2020]. (SIGN Publication; Band 147). URL: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign147.pdf>.
14. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of chronic heart failure: SIGN 147 (2014) [online]. SIGN Publication: 3-year scoping report. Edinburgh (GBR): SIGN; 2019. [Zugriff: 27.03.2020]. URL: https://www.sign.ac.uk/assets/sign147_scoping_report.pdf.
15. **Stollberger C, Schneider B.** Concerns about the ESC heart failure guidelines. *Int J Cardiol* 2017;228:707-708.
16. **Tai C, Gan T, Zou L, Sun Y, Zhang Y, Chen W, et al.** Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on cardiovascular events in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17(1):257.
17. **Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr., Drazner MH, et al.** 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(16):e147-239.
18. **Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al.** 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail* 2017;23(8):628-651.

Anhang

Al Gobari M et al, 2018 [1].

Abbildung 1: Summary of characteristics of included studies of HF

Table 1 Summary of characteristics of included studies of HF (ordered by intervention)							
Author (year), country	Review type	Intervention/comparator	Population type; ejection fraction (%); NYHA	Study design n; participants n	Mean follow-up/range (months)	Authors' findings summary	AMSTAR score
Al-Gobari <i>et al</i> (2013), France ¹⁶	Systematic review and meta-analysis.	Beta-blockers/placebo; 'usual care'.	HF; <45% except one study <62%; I-IV.	RCTs n=30; n=24779.	Mean: 11.51.	Beta-blockers significantly reduced SCD, cardiovascular death and all-cause mortality.	6
Chatterjee <i>et al</i> (2013), USA ¹⁵	Systematic review and meta-analysis.	Beta-blockers/placebo; beta-blocker; 'usual care'.	HF; <45%; II-IV.	RCTs n=21; n=23 122.	Median: 12.	The study confirmed mortality benefits of BBs compared with placebo or usual care in HF with reduced ejection fraction.	8
Brophy <i>et al</i> (2001), Canada ¹⁷	Meta-analysis.	Beta-blockers/placebo; 'usual care'.	CHF; <45%; I-IV.	RCTs n=22; n=10 135.	Range: 3-23.	This study reported a reduction in mortality and morbidity in CHF.	4
Lee <i>et al</i> (2001), USA ¹⁸	Systematic review and meta-analysis.	Beta-blockers/placebo.	HF; <30%; II-III.	RCTs n=6; n=9335.	Range : 12-23.	The authors recommended use of beta-blockers in HF with reduced ejection fraction and NYHA II-III.	4
Bonnet <i>et al</i> (2000), USA ¹⁹	Meta-analysis.	Beta-blockers/placebo; 'usual care'.	HF; <45%; NA.	RCTs n=21; n=5849.	Median: 6.	Beta-blockers reduce total mortality by reducing pump failure and SCD events. Vasodilating beta-blockers have perhaps greater effects on overall mortality than non-vasodilating agents.	4
Heidenreich <i>et al</i> (1997), USA ²⁰	Meta-analysis.	Beta-blockers/placebo; 'usual care'.	HF; <30%; I-IV	RCTs n=17; n=3039.	Range: 3-24.	Beta-blockers significantly reduced all-cause mortality but showed a trend towards better reduction in non-SCD compared with SCD.	5
Le <i>et al</i> (2016), France ²¹	Systematic review and meta-analysis.	Anti-aldosterone/placebo; 'usual care'.	HF, post-MI; <40%→50%; I-IV.	RCTs n=25; n=19 333.	Range: 3-39.6.	In HF, antialdosterones or mineralocorticoid receptor blockers reduced SCD (subgroup analysis: 5 RCTs), all-cause mortality (subgroup analysis: 10 RCTs) and cardiovascular, all-cause and cardiovascular hospitalisation. Adverse effects (hyperkalaemia, degradation of renal function and gynaecomastia) were, however, significantly higher in the treated group compared with placebo.	7
Bapojee <i>et al</i> (2013), USA ²⁴	Systematic review and meta-analysis.	Antialdosterone/placebo; 'usual care'.	HF; <45%; I-IV.	RCTs n=8; n=11 875.	Range: 3-24.	Mineralocorticoid receptor antagonists (or aldosterone antagonists) reduced the risk of SCD in patients with left ventricular dysfunction.	8
Wei <i>et al</i> (2010), China ²²	Meta-analysis.	Antialdosterone/placebo; 'usual care'.	HF; <45%; NA.	RCTs n=6 (two are not double blind); n=00 000.	Range: 2-24.	Two ^{67,68} of the six included studies showed a significant reduction of SCD in the group of spironolactone versus placebo and the group of eplerenone versus placebo cited respectively.	5
Solomon <i>et al</i> (2016), USA ²³	Meta-analysis.	Sacubitril; valsartan/ACE-i.	HF; <30%; II-IV.	RCTs n=3; n=14 742.	Range: 6-27.	The authors concluded that combined neprilysin/RAS inhibition reduced all-cause mortality in HFEF.	7
Flather <i>et al</i> (2000), Canada ²⁵	Systematic review.	ACE-i/placebo.	CHF; post-MI <45%; NA.	RCTs n=5; n=12 763.	Range: 15-42.	This meta-analysis showed a lower risk of death in ACE-i treated group compared with placebo.	NA
Garg <i>et al</i> (1995), Canada ²⁶	Systematic review and meta-analysis.	ACE-i/placebo.	CHF; <45%; I-IV.	RCTs n=32; n=7 105.	Range: 3-42.	Overall, this study reported a significant reduction of total mortality (attributed mainly to less progressive HF deaths) and hospitalisation for worsening HF.	2



Table 1 Continued							
Author (year), country	Review type	Intervention/comparator	Population type; ejection fraction (%); NYHA	Study design n; participants n	Mean follow-up/ range (months)	Authors' findings summary	AMSTAR score
Rain and Rada (2015), Chile ²⁶	Systematic review.	ARB/ACE-I.	HF; <45%–<35%; II–IV.	RCTs n=8; n=5201.	NA	The authors concluded that ARBs are probably as effective in mortality reduction as ACE-I with probably less withdrawal rate due to adverse effects.	NA
Heran <i>et al</i> (2012), Canada ^{27*}	Systematic review and meta-analysis (Cochrane).	ARB (or ARB+ACE-I)/ placebo; ACE-I.	HF; <40%; II–IV.	RCTs n=24; n=25 051.	Range: 1–49.5.	Compared with placebo or in addition to ACE-I, ARBs did not reduce all-cause mortality.	10
Shibata <i>et al</i> (2008), Canada ²⁸	Systematic review and meta-analysis	ARB/placebo; ACE-I.	HF; <40%; I–IV.	RCTs n=7; n=27 495.	Range: 11–41.	Compared with ACE-I or used in combination, ARBs provided no beneficial effects on mortality. A 17% reduction in hospitalisations was observed.	4
Lee <i>et al</i> (2004), USA ²⁹	Meta-analysis.	ARB/placebo; ACE-I.	CHF, AMI; <45%; II–IV.	RCTs n=24; n=38 080.	Range: 1–41.	Compared with ACE-I, ARBs do not differ in efficacy for reducing all-cause mortality in CHF and AMI patients.	7
Dimopoulos <i>et al</i> (2004), UK ³⁰	Meta-analysis.	ARB/placebo; ACE-I.	CHF; <40%; II–IV.	RCTs n=4; n=7666.	Mean: 31.	ARBs can be used to prevent events in ACE-I-treated HF patients who are not suitable for beta-blockers.	3
Jong <i>et al</i> (2002), Canada ³¹	Systematic review and meta-analysis.	ARB (or ARB+ACE-I)/ placebo ; ACE-I.	HF; <35%–<45%; II–IV.	RCTs n=17; n=12 469.	Range: 1–23.	The authors could not conclude any superiority of ARBs versus controls, stating this might be due to the use of ACE-I as a comparator or background treatment in the majority of included trials.	8
Rain and Rada (2017), Chile ²⁷	Systematic review.	Statins/placebo; 'usual care'.	HF; <45%; I–IV.	RCTs n=25; n=NR.	NA	The authors summarised that statins do not decrease mortality in chronic HF and might lead to a small reduction in hospital admissions for HF.	NA
Al-Gobari <i>et al</i> (2017), Switzerland ^{32*}	Systematic review and meta-analysis.	Statins/placebo; 'usual care'.	HF, ischaemic/non-ischaemic; NA; I–IV NA.	RCTs n=24; n=11 463.	Range: 1–46.8.	Statins do not significantly reduced SCD and all-cause mortality. They may or may not reduce hospitalisations due to worsening HF.	7
Bonsu <i>et al</i> (2015), Malaysia ³³	Meta-analysis.	Statins/placebo; 'usual care'.	HF; <45%; I–IV.	RCTs n=13; n=10 966.	Range: 3–46.8.	Lipophilic statins showed significant decrease in all-cause mortality, cardiovascular mortality and hospitalisation for worsening HF.	8
Wang <i>et al</i> (2014), China ³⁴	Meta-analysis.	Statins/placebo; 'usual care'.	HF; NA; NA.	RCTs n=6 (9: observational studies); n=10 016.	Range: 12–46.8.	The authors concluded that statins reduce SCD and all-cause mortality in HF.	5
Liu <i>et al</i> (2014), China ³⁵	Meta-analysis.	Statins/placebo; 'usual care'.	HF; <45%; I–IV.	RCTs n=13; n=15 32.	Range: 3–35.5.	The authors reported significant decrease in all-cause mortality but recommended cautious interpretation and further research.	7
Rahimi <i>et al</i> (2012), UK ⁴⁰	Meta-analysis.	Statins/placebo; 'usual care'.	HF, MI, primary prevention, diabetes, ACS, CHD; NA; NA.	RCTs n=37; n=155 020.		Statins have a modest effect on SCD but no substantial protective effect on ventricular arrhythmic events.	6
Zhang <i>et al</i> (2011), China ³⁶	Meta-analysis.	Statins/placebo; 'usual care'.	HF; <45%; I–IV.	RCTs n=13; n=10 447.	Range: 2–46.8.	This meta-analysis concluded of no difference between treatment groups but benefits may occur in some specific populations and with a specific statin.	7

Table 1 Continued							
Author (year), country	Review type	Intervention/comparator	Population type; ejection fraction (%); NYHA	Study design n; participants n	Mean follow-up/ range (months)	Authors' findings summary	AMSTAR score
Xu <i>et al</i> (2010), China ³⁷	Meta-analysis.	Statins/placebo; 'usual care'.	HF; <45%; I–IV.	RCTs n=7; n=540.	Range: 3–31.	The authors suggested that atorvastatin treatment is effective and reduce all-cause mortality and hospitalisation for worsening HF.	6
Lipinski (2009), USA ³⁸	Meta-analysis.	Statins/placebo; 'usual care'.	HF; <45%; I–IV.	RCTs n=10; n=10 192.	Range: 3–47.	The authors stated that statins are safe and improve LVEF and decrease hospitalisation for worsening HF.	7
Levantsev <i>et al</i> (2007), Italy ³⁹	Meta-analysis.	Statins/placebo; 'usual care'.	Secondary prevention; NA; NA.	RCTs n=10; n=22 275.	Range: 6–73.2.	Statins were associated with a significant risk reduction for SCD (in secondary prevention settings).	3
Claro <i>et al</i> (2015), Chile ^{41*}	Systematic review and meta-analysis (Cochrane).	Amiodarone/placebo; 'usual care'.	Subanalysis: HF; NA; NA.	RCTs n=11; n=5006.	NA	In HF subpopulation, amiodarone showed a statistically significant reduction for SCD but not for all-cause mortality. Authors judged the quality of the evidence for the whole population (primary prevention) as low to moderate and for secondary prevention population as very low.	10
Santangeli <i>et al</i> (2012), USA ⁴²	Systematic review.	Amiodarone/placebo.	Cardiovascular disease; NA; NA.	NA	NA	Amiodarone has less favourable net clinical benefits for prophylaxis of SCD because of adverse effects.	5
Piccini <i>et al</i> (2009), USA ⁴³	Meta-analysis.	Amiodarone/placebo; 'usual care'.	HF, AMI; <45%; II–IV.	RCTs n=15; n=8522.	Range: 2–12.	In HF subpopulation, amiodarone showed a statistically significant reduction for SCD but not all-cause mortality.	7
ATMA Investigators (1997) ⁴⁴	Meta-analysis.	Amiodarone/placebo; 'usual care'.	Post-MI and CHF; 31%; NA.	NA	Range: 4.8–25.8.	Amiodarone reduced arrhythmic/sudden death in high-risk patients with recent MI or CHF. All-cause mortality decreased by 13%.	NA
Sim <i>et al</i> (1997), USA ⁴⁵	Meta-analysis	Amiodarone/placebo; 'usual care'.	Subgroup: HF; <45%; NA.	RCTs n=5; n=4125.	Range: 6–45.6.	Amiodarone reduced all-cause mortality in high SCD risk groups.	5
Das <i>et al</i> (2010), USA ⁴⁶	Narrative review.	Antiarrhythmics/placebo; 'usual care'.	Subgroup: HF; NA; NA.	NA	NA	Class I antiarrhythmic drugs (AADs) increased all-cause mortality and SCD in post-MI patients. Amiodarone (class III AADs) decreased or have neutral effect on SCD. Caution is warranted to outweigh risks of proarrhythmia and other adverse effects.	NA
Hilleman <i>et al</i> (2001), USA ⁴⁷	Narrative review.	Antiarrhythmics/placebo; 'usual care'.	HF; <45%; NA.	RCTs n=6; n=10 440.	Range: 6.5–45.	Beta-blockers (bisoprolol, carvedilol and metoprolol) reduced total mortality and SCD in HF. Class I antiarrhythmics increased mortality and SCD in a post hoc analysis of SPAF-I study. Amiodarone had mixed results, and dofetilide did not reduce mortality or SCD.	NA
Rizos <i>et al</i> (2012), Greece ⁴⁸	systematic review and meta-analysis.	Omega 3 Fatty acids/ placebo; 'usual care'.	Cardiovascular diseases; NA; NA.	RCTs n=20; n=68 680.	NA	Omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation were not associated with a lower risk of all-cause mortality or SCD.	8
Kotwal <i>et al</i> (2012), Australia ⁴⁹	Systematic review and meta-analysis.	Omega 3 Fatty acids/ placebo; 'usual care'.	Cardiovascular diseases, HF admissions; NA; NA.	RCTs n=20; n=62 851.	Range: 6–72.	The authors concluded that there is no clear effect on total mortality and sudden death outcomes.	7



Table 1 Continued

Author (year), country	Review type	Intervention/comparator	Population type; ejection fraction (%); NYHA	Study design n; participants n	Mean follow-up/range (months)	Authors' findings summary	AMSTAR score
Kwak <i>et al</i> (2012), Korea ⁵⁰	Meta-analysis.	Omega 3 fatty acids/placebo; 'usual care'.	Secondary prevention of cardiovascular disease; NA; NA.	RCTs n=14; n=20485.	NA	This meta-analysis concluded of insufficient evidence.	8
Chen <i>et al</i> (2011), China ⁵¹	Meta-analysis.	Omega 3 fatty acids/placebo; 'usual care'.	Cardiovascular disease; NA; NA.	RCTs n=10; n=33429.	NA	Omega-3 fatty acids did not appear to reduce SCD under guideline-adjusted treatment for CVD secondary prevention.	7
Marik <i>et al</i> (2009), USA ⁵²	Systematic review.	Omega t3 dietary supplements/placebo; olive oil; corn oil, sunflower oil; 'usual care'.	Cardiovascular disease; NA; NA.	RCTs n=11; n=39044.	Range: 12–55.2.	Dietary supplementation with omega-3 fatty acids reduced SCD and all-cause mortality.	4
Wang <i>et al</i> (2006), USA ⁵³	Systematic review.	n-3 Fatty acids/placebo/olive oil; corn oil, sunflower oil; 'usual care'.	Primary and secondary prevention; NA; NA.	RCTs n=12; n=32981.	Range: 12–48.	The authors concluded of a significant reduction in all-cause mortality and SCD with n-3 fatty acids from fish or fish oil supplements but not α -linolenic acid.	6

ACE-I, angiotensin-converting enzyme ACE inhibitors; ACS, acute coronary syndrome; AMI, acute myocardial infarction; AMSTAR, assessing the methodological quality of systematic reviews; ARBs, angiotensin receptor blockers; BBs, beta-blockers; HF, heart failure; CHD, coronary heart disease; CHF, Chronic heart failure; LVEF, left ventricular ejection fraction; MI, myocardial infarction; NR, not reported; NYHA, New York Heart Association classification; RAS, renin-angiotensin system; RCTs, randomized clinical trials; SCD, sudden cardiac death; SPAF-I, stroke prevention atrial fibrillation study



Pei H et al, 2019 [11].

Abbildung 2: Basic characteristics of the Study

Table I. Basic Characteristics of the Study

Study	Year	Patients	Agents used	Ivabradine Dose	Follow-up duration
Komajda M	2017	CHF patients in NYHA classes II and III, in sinus rhythm, with HR \geq 70bpm, NT-proBNP \geq 220 pg/mL (BNP \geq 80 pg/mL) and LVEF \geq 45%.	ACEI and/or ARBs: 88.4%, Beta-blockers: 74.7%, MRAs: 31.6%, Diuretic (excluding MRAs): 58.9%, CCB: 37.9%	7.5-10 mg b.i.d.	8-month
			ACEI and/or ARBs: 85.7%, Beta-blockers: 73.8%, MRAs: 26.2%, Diuretic (excluding MRAs): 70.2%, CCB: 35.7%	0	
Sisakian H	2016	Patients in NYHA classes II and III with moderate to severe CHF and pseudonormal/restrictive type of diastolic dysfunction with LVEF \leq 40% and resting HR \geq 70 beats per minute (bpm) in sinus rhythm	MRAs: 96.3%, ACEI and/or ARBs: 85.2%, Beta-blockers: 81.5%, Diuretic: 77.8%, Digitalis: 25.9%	2.5-7.5 mg b.i.d.	3-month
			MRAs: 92.6%, ACEI and/or ARBs: 85.2%, Beta-blockers: 77.8%, Diuretic: 70.4%, Digitalis: 22.2%	0	
Tsutsui H	2016	Japanese patients resting HR \geq 75 bpm in sinus rhythm, CHF of NYHA class II or higher, LVEF \leq 35%, and under optimal, stable treatment according to the Japanese Guideline for Treatment of Chronic Heart Failure (JCS 2010).	Beta-blockers: 92.9%, ACEI and/or ARBs: 70.2%, Diuretic: 84.5%, MRAs: 54.8%, Digitalis: 9.5%	2.5-5 mg b.i.d.	2-month
			Beta-blockers: 92.9%, ACEI and/or ARBs: 71.4%, Diuretic: 76.2%, MRAs: 54.4%, Digitalis: 0%	0	
Abdel-Salam Z	2015	Patients with dilated cardiomyopathy of no apparent cause, LVEF $<$ 40%, NYHA class \geq II, sinus HR \geq 70 bpm, and symptomatic for at least 4 weeks.	Beta-blockers: 100%, ACEI: 100%, MRAs: 100%,	2.5-7.5 mg b.i.d.	3-month
			Beta-blockers: 100%, ACEI: 100%, MRAs: 100%,	0	
Kosmala W	2013	CHF patients with diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), exercise capacity $<$ 80%, E/e $>$ 13 after exercise, and NYHA class II or III.	ACEI and/or ARBs: 97%, Beta-blockers: 57%, Diuretic: 76%, CCB: 37%, Hypoglycemic: 40%	5 mg b.i.d.	7-day
			ACEI and/or ARBs: 97%, Beta-blockers: 52%, Diuretic: 67%, CCB: 39%, Hypoglycemic: 29%	0	
Volterrani M	2011	HF at least 12 months prior to selection, NYHA functional class II to III, and clinically stable for 3 weeks. Patients were either not receiving β -blockers or were receiving beta-blockers but in combination with a suboptimal dose of ACEI.	ACEI: 93%, Diuretic (excluding MRAs): 83%, Beta-blockers: 55%, MRAs: 45%, Cardiac glycosides: 36%, ARBs: 7%	5 mg b.i.d.	3-month
			ACEI: 100%, Diuretic (excluding MRAs): 84%, Beta-blockers: 58%, MRAs: 37%, Cardiac glycosides: 32%, ARBs: 3%	0	
Mansour S	2011	CHF patients with NYHA class III or IV and LVEF $<$ 40%, HR $>$ 70 bpm in sinus rhythm at rest, as measured on a 12-lead ECG performed after at least a 5-minute rest.	ACEI (% of target): 66.1 \pm 23.7%, Carvedilol (mg/day): 18.0 \pm 13.6	5-7.5 mg b.i.d.	3-month
			ACEI (% of target): 74.0 \pm 25.5%, Carvedilol (mg/day): 12.8 \pm 10.0	0	
Sarullo FM	2010	Patients with documented clinical signs and symptoms of heart failure, LVEF \leq 40%, NYHA classes II to III, and sinus rhythm with a resting HR $>$ 70 bpm were eligible to participate.	Diuretic: 100%, ACEI: 83.3%, Beta-blockers: 56.6%, Nitrates: 46.6%, Amiodarone: 23.3%	5 mg b.i.d.	3-month
			Diuretic: 96.6%, ACEI: 86.6%, Beta-blockers: 63.3%, Nitrates: 50.0%, Amiodarone: 20.0%	0	



Table I. Basic Characteristics of the Study (continued)

Study	Year	Patients	Agents used	Ivabradine Dose	Follow-up duration
Swedberg K	2010	CHF patients with resting HR > 70 bpm in sinus rhythm, as measured on 12-lead ECG after at least a 5-minute rest, with stable symptomatic CHF of 4 or more weeks' duration, a previous admission to a hospital for worsening heart failure within the previous 12 months, and LVEF < 35%.	Beta-blockers: 89%, Diuretic (excluding MRAs): 84%, ACEI: 79%, Antialdosterone: 61%, Cardiac glycosides: 22%, ARBs: 14%	2.5-7.5 mg b.i.d.	32-month
			Beta-blockers: 90%, Diuretic (excluding MRAs): 83%, ACEI: 78%, Antialdosterone: 59%, Cardiac glycosides: 22%, ARBs: 14%	0	
Fox K	2008	Patients with CAD, LVEF < 40% and an end-diastolic short-axis internal dimension of greater than 56 mm by ECG, resting HR > 60 bpm in sinus rhythm, heart failure for at least 3 months and appropriate conventional cardiovascular medication for at least 1 month.	ACEI and/or ARBs: 89%, Beta-blockers: 83%, Diuretic (excluding MRAs): 63%, Antialdosterone: 29%,	5-7.5 mg b.i.d.	24-month
			ACEI and/or ARBs: 90%, Beta-blockers: 84%, Diuretic (excluding MRAs): 63%, Antialdosterone: 30%,	0	

CHF indicates chronic heart failure; NYHA, New York Heart Association; b.i.d., twice a day; BNP, brain natriuretic peptide; LVEF, left ventricular ejection fraction; ECG, electrocardiogram; E/e, peak early diastolic mitral flow velocity/peak early diastolic mitral annular velocity; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitors, ARB, angiotensin receptor blocker; MRAs, mineralocorticoid receptor antagonists; CCB, calcium channel blocker; and CAD, coronary artery disease.

Burnett H et al., 2017 [4].

Abbildung 3: Study design and baseline patient characteristics of included RCTs

Trial/ Author year	Study design	# centers/ location	Study duration	N	Interventions	LVEF inclusion criteria	mean LVEF (%)	% male	mean age	NYHA class 1 (%)	NYHA class 2 (%)	NYHA class 3 (%)	NYHA class 4 (%)	duration of HF (months)	Ischaemic HF (%)	Prior MI (%)
CASSIS 1995 ¹	DB, MC, PC	18/ Czech and Slovak Rep	104 weeks	152 48 48	Spirapril Enalapril Placebo	≤40%	28%	83%	58	0%	25%	56%	19%	NR	70%	46%
CONSENSUS 1987 ²	DB, MC, PC	35/ Finland, Norway, Sweden	52 weeks	126 127	Enalapril Placebo	Reduced	NR	71%	70	0%	0%	0%	100%	NR	NR	48%
FEST 1995 ³	DB, MC, PC	42/ EU (8 countries)	12 weeks	155 153	Fosinopril Placebo	≤35%	26%	75%	63	0%	65%	36%	0%	NR	71%	NR
MHFT 1991 ⁴	DB, SC, PC	1/ Germany	2.7 years (median)	83 87	Captopril Placebo	≤35%	35%	78%	62	26%	50%	24%	0%	NR	58%	69%
SOLVD-prevent 1992 ⁵	DB, MC, PC	23/ US, Canada, Belgium	37.4 months (mean)	2111 2117	Enalapril Placebo	≤35%	28%	89%	59	0%	67%	33%	0%	NR	83%	80%
SOLVD-treat 1991 ⁶	DB, MC, PC	23/ US, Canada, Belgium	48 months	1285 1284	Enalapril Placebo	≤35%	25%	80%	61	11%	57%	30%	2%	NR	71%	66%
Beller 1995 ⁷	DB, MC, PC	12/ US	12 weeks	130 63	Lisinopril Placebo	<45%	28%	75%	60	0%	35%	56%	9%	36	NR	0%
Brown 1995 ⁸	DB, MC, PC	41/ US	24 weeks	116 125	Fosinopril Placebo	≤35%	25%	80%	62	0%	37%	54%	9%	NR	NR	NR
Chalmers 1987 ⁹	DB, MC, PC	13/ 10 countries	12 weeks	87 43	Lisinopril Placebo	<45%	NR	69%	58	0%	22%	65%	13%	45	NR	NR
Colfer 1992 ¹⁰	DB, MC, PC	22/ US	12 weeks	114 58	Benazepril Placebo	≤35%	25%	83%	62	0%	54%	45%	1%	48	56%	NR
Goldstein 1988 ¹¹	DB, SC, PC	NR/ NA	26 weeks	104 100	Captopril Placebo	≤40%	25%	82%	56	4%	85%	11%	1%	35	63%	NR



Lewis 1989 ¹²	DB, MC, PC	13/ AUS, EU, SA, NA, Africa (10 countries)	12 weeks	87 43	Lisinopril Placebo	NR	38%	NR	NR	0%	22%	64%	14%	48	NR	NR
Shettigar 1999 ¹³	DB, MC, PC	28/ US	12 weeks	102 104	Fosinopril Placebo	≤35%	24%	75%	62	0%	39%	52%	31%	NR	43%	34%
Veldhuisen 1999 ¹⁴	DB, MC, PC	25/ Ntherlnds, Germany, Belgium	12 weeks	182 62	Imidapril Placebo	<45%	34%	77%	61	0%	77%	23%	0%	35	63%	NR
SPICE 2000 ¹⁵	DB, MC, PC	270/ NA, EU	12 weeks	179 91	Candesartan Placebo	≤35%	27%	69%	66	0%	54%	41%	6%	NR	71%	62%
STRETCH 1999 ¹⁶	DB, MC, PC	86/ Germany, Czech Rep, Slovenia	12 weeks	633 211	Candesartan Placebo	30-45%	39%	69%	62	0%	81%	19%	0%	39	NR	NR
Mitrovic 2003 ¹⁷	DB, MC, PC	EU	12 weeks	174 44	Candesartan Placebo	≤40%	28%	85%	54	0%	61%	39%	0%	40	NR	NR
ELITE I 1997 ¹⁸	DB, MC	125/ US, SA, EU	48 weeks	352 370	Losartan Captopril	≤40%	30%	67%	73	0%	65%	34%	2%	NR	68%	50%
ELITE II 2000 ¹⁹	DB, MC	289/ NA, SA, EU	700 days	1578 1574	Losartan Captopril	≤40%	31%	70%	71	0%	52%	43%	5%	NR	79%	58%
REPLACE 2001 ²⁰	DB, MC	NR/ EU, Israel	12 weeks	301 77	Telmisartan Enalapril	<40%	26%	89%	64	0%	64%	36%	0%	NR	NR	69%
Dickstein 1995 ²¹	DB, MC	19/ Denmark, Finland, Norway, Sweden	8 weeks	108 58	Losartan Enalapril	≤35%	23%	78%	64	0%	0%	84%	16%	46	69%	63%
Lang 1997 ²²	DB, MC	16/ NA	12 weeks	78 38	Losartan Enalapril	≤45%	25%	78%	58	0%	47%	51%	2%	53	47%	NR
CIBIS III 2008 ²³	OL, MC	128/ EU and AUS and Tunisia	30 months	505 505	Bisoprolol Enalapril	≤35%	29%	68%	72	0%	49%	51%	0%	19	NR	49%
CARMEN 2004 ²⁴	DB, MC, PC	65/ EU	18 months	191 190 191	Carvedilol + Placebo Enalapril + Placebo Carvedilol + Enalapril	<40%	30%	81%	62	8%	65%	27%	0%	NR	67%	52%
CHARM- alternative 2003 ²⁵	DB, MC, PC	618/ NA, EU	3.5 years	1013 1015	Candesartan Placebo	≤40%	30%	68%	67	0%	48%	49%	4%	NR	68%	61%
HEAVEN 2002 ²⁶	DB, MC, PC	NR/ Sweden	12 weeks	70 71	Valsartan Enalapril	≤45%	NR	53%	67	0%	70%	30%	0%	47	43%	NR
RALES 1999 ²⁷	DB, MC, PC	195/ 15 countries	24 months (mean)	822 841	Spirolactone Placebo	≤35%	25%	73%	65	0%	0%	70%	29%	NR	54%	NR
Val-HeFT 2001 ²⁸	DB, MC, PC	302/ US, EU, Africa	23 months (mean)	2511 2499	Valsartan Placebo	<40%	27%	80%	63	0%	62%	36%	2%	NR	NR	NR
Hanroff 1999 ²⁹	DB, MC	4/ NR	6 months	16 17	Losartan Placebo	Reduced	26%	49%	61	NR	NR	NR	NR	NR	30%	NR
BEST 2008 ³⁰	DB, MC, PC	90/ US and Canada	3 years	1354 1354	Bucindolol Placebo	≤35%	23%	78%	60	0%	0%	92%	8%	37	42%	NR
CIBIS I 1994 ³¹	DB, MC, PC	NR/ EU	2 years	320 321	Bisoprolol Placebo	< 40%	17%	83%	60	0%	0%	95%	5%	38	54%	47%
CIBIS II 1999 ³²	DB, MC, PC	47/ Western and Eastern EU	1.3 years (mean)	1327 1320	Bisoprolol Placebo	≤35%	28%	81%	61	0%	0%	83%	17%	43	50%	NR
CELICARD 2000 ³³	DB, MC, PC	NR/ France, Poland	1 year	62 62	Celiprolol Placebo	<40%	26%	90%	57	0%	57%	43%	1%	NR	NR	40%
COPERNICUS 2001 ³⁴	DB, MC, PC	334/ NA, EU, AUS	28.7 months	1156 1133	Carvedilol Placebo	<25%	20%	79%	63	0%	NR	NR	NR	NR	67%	NR
ENECA 2005 ³⁵	DB, MC, PC	70/ NR	48 weeks	134 126	Nebivolol Placebo	≤35%	26%	73%	72	0%	49%	47%	5%	NR	NR	58%



MERIT-HF 1999 ²⁶	DB, MC, PC	14/ US, EU	18 months	1990 2001	Metroprolol Placebo	≤40%	28%	78%	64	0%	41%	55%	4%	NR	66%	49%
MERIT-HF (pilot) 1999 ²⁷	DB, MC, PC	NR	6 months	42 19	Metroprolol Placebo	≤40%	27%	75%	NR	0%	56%	41%	3%	NR	NR	NR
MIC 2000 ²⁸	DB, MC, PC	NR/ Germany, Sweden	6 months	26 26	Metroprolol Placebo	<40%	28%	71%	54	0%	58%	42%	0%	NR	NR	NR
MOCHA 1996 ²⁹	DB, MC, PC	NR/ US	6 months	261 84	Carvedilol Placebo	≤35%	23%	76%	60	0%	53%	60%	2%	57	52%	NR
PRECISE 1996 ⁴⁰	DB, MC, PC	31/ US	6 months	133 145	Carvedilol Placebo	≤35%	22%	73%	60	0%	40%	56%	4%	NR	52%	NR
SYMPOXYDEX 2004 ⁴¹	DB, MC, PC	NR/ France	6 months	28 22	Carvedilol Placebo	≤40%	26%	84%	59	0%	78%	22%	0%	NR	40%	NR
Cohn 1997 ⁴²	DB, MC, PC	42 / US	6 months	70 35	Carvedilol Placebo	<35%	22%	58%	60	0%	1%	86%	13%	49	45%	NR
Colucci 1996 ⁴³	DB, MC, PC	NR/ US	12 months	232 134	Carvedilol Placebo	≤35%	23%	85%	54	0%	85%	14%	0%	48	41%	NR
de Milliano 2002 ⁴⁴	DB, MC, PC	Netherlands	8 months	43 11	Metroprolol Placebo	<35%	25%	67%	65	0%	54%	46%	0%	NR	56%	NR
Dubach 2002 ⁴⁵	DB, PC	NR	1 year	13 15	Bisoprolol Placebo	<40%	26%	NR	58	0%	NR	NR	0%	NR	57%	NR
Krum 1995 ⁴⁶	DB, PC	NR/ US	14 weeks	33 16	Carvedilol Placebo	≤35%	16%	78%	55	0%	27%	63%	10%	NR	10%	NR
Packer 1996 ⁴⁷	DB, MC, PC	NR/ US	6/12 months	696 398	Carvedilol Placebo	≤35%	23%	77%	58	0%	53%	44%	3%	NR	NR	NR
Palazzuoli 2005 ⁴⁸	DB, PC	Italy	12 months	33 25	Carvedilol Placebo	<40%	32%	66%	71	0%	0%	57%	43%	NR	69%	NR
Palazzuoli 2005 ⁴⁹	DB, PC	Italy	12 months	32 27	Carvedilol Placebo	<40%	32%	64%	71	0%	0%	58%	42%	NR	69%	NR
Stum 2000 ⁵⁰	DB, SC, PC	1/ Austria	2 years	51 49	Atenolol + Enalapril Placebo + Enalapril (Candesartan, Enalapril, or Candesartan + Enalapril) + Metoprolol (Candesartan, Enalapril, or Candesartan + Enalapril) + Placebo	≤25%	17%	88%	52	0%	78%	20%	2%	NR	28%	NR
RESOLVD 2000 ^{51, 52}	DB, MC, PC	60/ NA, Italy	43 weeks	214 212	Metoprolol (Candesartan, Enalapril, or Candesartan + Enalapril) + Placebo	<40%	28%	82%	61	7%	69%	23%	1%	NR	69%	64%
CHARM-added 2003 ⁵³	DB, MC, PC	618/ NA, EU	3.5 years	1276 1272	Candesartan Placebo	≤40%	28%	79%	64	0%	24%	73%	0%	NR	62%	56%
AREA-IN CHF 2009 ⁵⁴	DB, MC, PC	46/ Italy	12 months	231 236	Canrenone Placebo	≤45%	40%	84%	63	0%	100%	0%	0%	NR	52%	NR
EMPHASIS-HF 2011 ⁵⁵	DB, MC, PC	278/ US, EU, AUS	3 years	1364 1373	Eplerenone Placebo	≤30%	26%	78%	69	0%	100%	0%	0%	58	69%	50%
Cicoira 2002 ⁵⁶	OL	Italy	12 months	54 52	Spirolactone Placebo	≤45%	33%	87%	62	NR	NR	NR	NR	NR	64%	NR
Vizzardi 2014 ⁵⁷	SB, SC, PC	1/Italy	44 months (mean)	65 65	Spirolactone Placebo	<40%	36%	NR	63	18%	82%	0%	0%	NR	NR	NR
PARADIGM-HF 2014 ⁵⁸	DB, MC	1043/ 46 countries	27 months (median)	4187 4212	Valsartan/ sacubitril Enalapril	≤40%	29%	78%	64	5%	70%	24%	1%	NR	60%	43%

Abbreviations: AUS = Australia; d = day(s); DB = double-blind; EU = Europe; heart failure = heart failure; MC = multicentre; mos = months; MI = myocardial infarction; NA = North America; NYHA = New York heart association; LVEF = left ventricular ejection fraction; mo = month(s); NR = not reported; OL = open label; PC = placebo controlled; SB = single blind; SC = single centre; US = United States; yrs = years; wk = week(s); yr = year(s)

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo