



Zusammenfassende Dokumentation

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

Empagliflozin

Vom 15. September 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	18
4.	Verfahrensablauf.....	19
5.	Beschluss	21
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	30
B.	Bewertungsverfahren	37
1.	Bewertungsgrundlagen	37
2.	Bewertungsentscheidung.....	37
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	37
2.2	Nutzenbewertung	37
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	38
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	39
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	43
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	45
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	45
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	47
5.1	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....	47

5.2	Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH	113
5.3	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	123
5.4	Stellungnahme der DGK, DGIM, DGPR, DDG	151
5.5	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	177
5.6	Stellungnahme des vfa	183
5.7	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	187
5.8	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	251
5.9	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH	261
D.	Anlagen.....	271
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	271
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	284

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 die 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 3. März 2022 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 30. März 2022, 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 mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2022 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 angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.09.2022):

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Empagliflozin:

Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie,

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien 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.

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. Derzeit sind keine Arzneimittel spezifisch für die gezielte Behandlung der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) sowie geringgradig reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF) zugelassen.

Für das Anwendungsgebiet „chronische Herzinsuffizienz“, insbesondere bei der „chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)“, sind grundsätzlich folgende Wirkstoffklassen bzw. Wirkstoffe zugelassen:

- Angiotensin-converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer)
- Beta-Adrenozeptor-Antagonisten (Betarezeptorenblocker)
- AT1-Rezeptorblocker (ARB)
- Diuretika
- Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA)
- Sacubitril/Valsartan (*nur bei HFrEF*)
- Dapagliflozin (*nur bei HFrEF*)
- Vericiguat (*nur bei HFrEF*)

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

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

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

Für das Anwendungsgebiet chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) bzw. geringgradig reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF) liegen keine Beschlüsse vor.

Für das Anwendungsgebiet chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion liegen folgende Beschlüsse vor:

- Sacubitril/Valsartan (Beschluss vom 16. Juni 2016)
- Dapagliflozin (Beschluss vom 20. Mai 2021)
- Empagliflozin (Beschluss vom 6. Januar 2022)
- Vericiguat (Beschluss vom 3. März 2022)

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.

Es werden verschiedene Formen der chronischen Herzinsuffizienz unterschieden^{2, 3}. Empagliflozin wurde bereits für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zugelassen und im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet⁴. Mit der nun vorliegenden Anwendungsgebietserweiterung ist Empagliflozin zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) zugelassen, und somit auch bei erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) und bei geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF), indiziert. Demzufolge werden für das vorliegend neue Anwendungsgebiet von Empagliflozin Erwachsene mit chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion sowie HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %), und damit insgesamt mit einem LVEF > 40 % betrachtet.

Während für die Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) verschiedene Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen zugelassen sind, wie z. B. ACE-Hemmer, ARB, Betarezeptorenblocker, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) u.a., sind derzeit keine Arzneimittel zur gezielten Behandlung der Herzinsuffizienz mit erhaltener Reduktionsfraktion (HFpEF) sowie mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF), spezifisch zugelassen.

Insgesamt ist die Evidenzlage für die Behandlung von Patientinnen und Patienten sowohl mit HFpEF als auch mit HFmrEF limitiert. Laut Leitlinienempfehlungen²² sollen bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF insbesondere die relevanten Komorbiditäten behandelt werden, und bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit HFmrEF wird eine Behandlung analog wie bei Patientinnen und Patienten mit HFrEF empfohlen.

In Übereinstimmung mit nationalen und internationalen Leitlinien erachtet der G-BA es als angezeigt, patientenindividuell und unter Berücksichtigung der Art und der Ausprägung der vorliegenden Komorbiditäten zu behandeln. Demnach wird als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden

² Jardiance EPAR Scientific Conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0060-epar-assessment-report-variation_en.pdf

³ Nationale Versorgungsleitlinie Herzinsuffizienz (2019):

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

⁴ Beschluss über die frühe Nutzenbewertung von Empagliflozin (chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion mit LVEF ≤ 40 %) vom 06.01.2022 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/716/#beschluesse>

Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome bestimmt.

In der zulassungs begründenden Studie für das neue Anwendungsgebiet wurde Empagliflozin als Zusatz zur Standardtherapie verabreicht. Daher wird davon ausgegangen, dass Empagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz bei HFpEF sowie HFmrEF eingesetzt wird. Es 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, Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt. Die adäquate Behandlung der Grunderkrankung sollte dabei 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 erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin legt der pharmazeutische Unternehmer die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Preserved vor, in der Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit erhaltener Ejektionsfraktion, definiert als LVEF > 40 %, untersucht wurden.

Für eine Aufnahme in die Studie mussten die Teilnehmer außerdem erhöhte NT-proBNP⁵-Werte aufweisen, die gemäß Einschlusskriterien wie folgt festgelegt wurden:

- NT-proBNP > 300 pg/ml, sofern weder Vorhofflimmern noch Vorhofflattern vorlag
- NT-proBNP > 900 pg/ml bei Vorliegen von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern.

Zudem mussten die Patientinnen und Patienten entweder an einer strukturellen Herzerkrankung leiden, wie Vergrößerung des linken Vorhofs und/oder linksventrikuläre Hypertrophie, oder innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening aufgrund der Herzinsuffizienz hospitalisiert worden sein.

Insgesamt wurden 5988 Studienteilnehmer eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme Empagliflozin versus Placebo randomisiert und nach den folgenden Kriterien stratifiziert:

- geographische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien, Andere)
- eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (<60 ml/min/1,73 m², ≥60 ml/min/1,73 m²)
- LVEF (< 50 %; ≥ 50 %).

Ein Drittel der Erwachsenen in der Studie hatte eine LVEF < 50 %, zwei Drittel eine LVEF ≥ 50 %.

Jeweils bei der Hälfte der Teilnehmer lag bei Studieneinschluss ein Diabetes mellitus Typ 2 bzw. eine chronische Nierenerkrankung (CKD), definiert als eGFR < 60 ml/min/1,73 m², vor. Inwieweit sich diese Teilpopulationen überlappen, ist unklar. Bei etwa 13 % der Studienpopulation wurde nur ein Diabetes mellitus Typ 2 – ohne CKD diagnostiziert.

Die Behandlung mit Empagliflozin erfolgte gemäß Empfehlungen der Fachinformation. In der Studie wurde neben der Studienmedikation eine medikamentöse Hintergrundtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus sowie weiterer Grunderkrankungen verabreicht, die laut Studienprotokoll nach dem besten Standard gemäß lokalen Leitlinien und Empfehlungen erfolgen sollte.

Die Studie EMPEROR-Preserved wurde ereignisgesteuert durchgeführt; dabei betrug die mediane Behandlungsdauer etwa 2 Jahre. Es wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfasst.

Unsicherheit der Studienpopulation

Durch die oben genannten Einschlusskriterien bezüglich der erhöhten NT-proBNP-Werte fand eine Selektion der infrage kommenden Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und LVEF > 40 % statt, die bereits die Screeningphase durchlaufen hatten. Dies führte zu einer Einschränkung der Studienpopulation. Demnach wurden 38 % 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-Preserved wurden insbesondere Patientinnen und Patienten untersucht, die erhöhte NT-proBNP-Werte aufwiesen bzw. die bereits wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden. Dies deutet auf eine

⁵ NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

Patientenselektion mit prognostisch relevanten Faktoren für einen ungünstigen Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz hin.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Derzeit existieren keine Arzneimittel zur gezielten Behandlung der Herzinsuffizienz mit erhaltener Reduktionsfraktion (HFpEF) sowie mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF). Laut Leitlinien soll insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF eine adäquate Behandlung der relevanten Komorbiditäten – wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus Typ 2, chronische Nierenerkrankung und Dyslipoproteinämien – sowie der Begleitsymptome sichergestellt werden. Bei Vorliegen einer HFmrEF wird von den Leitlinien eine Behandlung gemäß Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion empfohlen.

Hinsichtlich der Grunderkrankungen handelt es sich bei der Studienpopulation um eine heterogene Population. Der als Hintergrundtherapie durchgeführten medikamentösen Therapie der Grunderkrankungen kommt bei der Bewertung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine besondere Bedeutung zu.

Zu Studienbeginn erhielt die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Antihypertensiva. So wurde bei etwa 80 % eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARB verabreicht; bei ca. 86 % wurden jeweils Betarezeptorenblocker bzw. Diuretika eingesetzt. Eine Therapie mit MRA erhielten etwa 37 % und mit ARNI⁶ wurden etwa 2 % der Patientinnen und Patienten behandelt, je zu Studienbeginn.

Über eine Abfrage im elektronischen Case Report Form bei den Prüffärztinnen und -ärzten wurde zudem berichtet, dass fast alle Studienteilnehmer zu Studienbeginn eine bestmögliche oder besttoleriertere Behandlung für die Herzinsuffizienz sowie Begleitbehandlung erhielten. Dennoch war bereits zum Studieneinschluss bei mehr als einem Drittel der Patientinnen und Patienten der Blutdruck unzureichend eingestellt (systolisch ≥ 140 mmHg oder diastolisch ≥ 90 mmHg).

Grundsätzlich waren Anpassungen der Therapie im Studienverlauf möglich, jedoch sollten orale Diuretika mindestens eine Woche vor der Randomisierung auf einer stabilen Dosis sein. Anpassungen durch neu begonnene oder veränderte Therapien während der Studie erfolgten in Bezug auf ACE-Hemmer oder ARB bei 3,8 % im Interventions- gegenüber 4,3 % im Vergleichsarm, während dies in Bezug auf MRA bei 8,0 % im Interventions- gegenüber 9,0 % im Vergleichsarm der Fall war. Eine Anpassung der Therapie mit ARNI erfuhren 1,7 % der Teilnehmer im Interventions- gegenüber 2,6 % im Vergleichsarm während der Studie.

Mit Ausnahme der Studienmedikation im Interventionsarm war der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren in der Studie ausgeschlossen. Darüber hinaus gab es keine Einschränkungen bezüglich der medikamentösen Begleitbehandlungen.

Hinsichtlich der antidiabetischen Begleitbehandlung während der Studie wird festgestellt, dass bereits zu Studienbeginn knapp 40 % der Studienteilnehmer eine medikamentöse

⁶ ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor bestehend aus der Fixkombination mit Sacubitril und Valsartan

antidiabetische Therapie erhalten haben. Der HbA1c-Wert bei den Patientinnen und Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn lag im Mittel bei 7,2 %. Im Studienverlauf erfuhren 13,1 % der Personen im Interventions- respektive 15,8 % im Vergleichsarm eine Anpassung der antidiabetischen Therapie. Es liegen jedoch keine Angaben zu den Gründen für eine erfolgte oder nicht erfolgte Therapieanpassung bzw. -umstellung vor, sowie dazu, ob es sich um eine Neuinitiierung, Dosissteigerung oder Dosisreduktion handelte. Aufgrund des Ausschlusses des Einsatzes von SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm wurden diese in der Kontrolle nicht eingesetzt. Der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten blieb während der Studie unter 5 %.

Insgesamt deuten die in der Studie verabreichten medikamentösen Begleittherapien darauf hin, dass bei den untersuchten Personen die Komorbiditäten weitgehend angemessen behandelt wurden. Es verbleiben insbesondere Unsicherheiten, inwiefern bei mehr als einem Drittel der Studienteilnehmern, bei denen bereits zu Studienbeginn der Blutdruck unzureichend eingestellt war, eine optimale Einstellung des Blutdrucks im Studienverlauf insbesondere im Vergleichsarm erreicht werden konnte.

Des Weiteren konnte jegliche Begleitbehandlung im ärztlichen Ermessen bis auf den Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm durchgeführt werden. Der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten blieb während der Studie unter 5 %.

Angesichts der Tatsache, dass aufgrund der manifesten Herzinsuffizienzkrankung ein sehr hohes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bestand, und demzufolge eine hinreichende Hypertoniebehandlung sowie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten laut Leitlinienempfehlungen angezeigt gewesen wäre, ist die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie mit Unsicherheiten behaftet. Trotz dieser Unsicherheiten wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, sodass die vorliegende Studie für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtmortalität und ergänzend dargestellt kardiovaskulärer Tod

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

Morbidität

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ wurde als Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Auftreten von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (erste und wiederholte) sowie Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz mit intensivmedizinischer Behandlung erhoben. Für die frühe Nutzenbewertung ist die Operationalisierung über die Zeit bis zum ersten Ereignis führend.

Bei den Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz in der Regel bei einer Verschlechterung der Symptomatik wegen ihrer Herzinsuffizienzkrankung. Daher kann eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz im vorliegenden Fall als Annäherung an den klinischen Zustand einer Symptomverschlechterung angesehen werden. Damit gibt der Endpunkt

„Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ Rückschlüsse auf die krankheitsspezifische Morbidität und wird in diesem speziellen Fall herangezogen.

Für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ für die Zeit bis zum ersten Ereignis zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Für die Operationalisierung „inklusive wiederholter Ereignisse“ zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.

Gesamthospitalisierung

Der Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ wurde als Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung jeglicher Ursache und als Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (erste und wiederholte) erhoben. Für die frühe Nutzenbewertung ist die Operationalisierung über die Zeit bis zum ersten Ereignis herangezogen führend.

Beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ für die Zeit bis zum ersten Ereignis zeigt sich in der Studie EMPEROR-Preserved ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm. Für die Operationalisierung „inklusive wiederholter Ereignisse“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.

Myokardinfarkt und Schlaganfall

Bei den Endpunkten „Myokardinfarkt“ und „Schlaganfall“ zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt „Myokardinfarkt“ ergibt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Bei Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Empagliflozin. Bei Männern zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Renale Morbidität

Der Endpunkt „renale Morbidität“ wurde im Rahmen eines kombinierten Endpunkts erhoben, der sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammensetzt:

- „chronische Dialyse“,
- „Nierentransplantation“,
- „anhaltende $eGFR^7 < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ “ (sofern eine $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Studienbeginn vorlag) bzw. „anhaltende $eGFR < 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ “ (sofern eine $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Studienbeginn vorlag), oder
- „anhaltende Reduktion der $eGFR$ um $\geq 40 \%$ “.

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.

Bei der Hälfte der Studienteilnehmer der Studie EMPEROR-Preserved betrug die $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Eine relative „Reduktion der $eGFR$ um $\geq 40 \%$ “ bei solch hohen Ausgangswerten der $eGFR$ ist hinsichtlich des Schweregrads nicht vergleichbar mit den übrigen Einzelkomponenten wie z.B. „chronische Dialyse“ oder „Nierentransplantation“. Eine

⁷ eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Zusammenfassung aller drei Einzelkomponenten in einem kombinierten Endpunkt ist daher nicht sinnvoll und kann nicht interpretiert werden. Der Endpunkt wird deshalb nicht herangezogen und lediglich ergänzend dargestellt.

Weder für den kombinierten renalen Endpunkt, noch für die jeweiligen Einzelkomponenten ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Akute Nierenschädigung

In der Studie EMPEROR-Preserved wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten einer akuten Nierenschädigung (erhoben als PT akute Nierenschädigung gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung⁸) als sekundärer Endpunkt (Wirksamkeit) untersucht. Dieser Endpunkt wird zur frühen Nutzenbewertung herangezogen, er bildet jedoch nur einen Teilaspekt der patientenrelevanten Ereignisse der renalen Morbidität ab. Für eine umfassende Abbildung der renalen Morbidität (unter Berücksichtigung von z. B. chronische Niereninsuffizienz und Dialyse) liegen keine geeigneten Daten vor.

Für den Endpunkt akute Nierenschädigung (PT) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.

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 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

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 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.

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

Nebenwirkungen

⁸ MedDRA

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.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

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

Spezifische UE

Harnwegsinfektion / Hypertensive Krise / Basalzellkarzinom

Im Detail zeigt sich bei den spezifischen UE Harnwegsinfektion (PT⁹, UE), Hypertensive Krise (PT, SUE) und Basalzellkarzinom (PT, SUE) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen / Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen / Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems / Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Im Detail zeigt sich bei den spezifischen UE Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC¹⁰, SUE), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC; SUE), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUE) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse / Diabetische Ketoazidose

Im Detail zeigt sich bei den spezifischen UE Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UE) und Diabetische Ketoazidose (PT, UE) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung

Für die frühe Nutzenbewertung von Empagliflozin für das neue Anwendungsgebiet zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) sowie bei geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF) legt der pharmazeutische Unternehmer die placebokontrollierte, doppelblinde,

⁹ PT: bevorzugter Begriff

¹⁰ SOC: Systemorganklasse

randomisierte Studie EMPEROR-Preserved vor. Es wurden Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit einem LVEF¹¹-Wert ≥ 40 % untersucht, die zusätzlich erhöhte NT-proBNP-Werte aufweisen mussten (bis ≥ 300 pg/ml bzw. ≥ 900 pg/ml bei VHF¹²). Ein Drittel der Erwachsenen in der Studie hatte eine LVEF < 50 %, zwei Drittel eine LVEF ≥ 50 %. Für das Merkmal LVEF < 50 % gegenüber LVEF ≥ 50 % zu Studienbeginn ergab sich keine statistisch signifikante und relevante Effektmodifikation.

Die Studienmedikation Empagliflozin bzw. Placebo wurde zusätzlich zu einer medikamentösen Hintergrundtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz sowie weiterer Grunderkrankungen verabreicht, die laut Studienprotokoll nach dem besten Standard gemäß lokalen Leitlinien erfolgen sollte.

Die mediane Behandlungsdauer der Studie betrug circa 2 Jahre.

Die in der Studie durchgeführte Therapie im Vergleichsarm entspricht weitgehend einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz sowie der zugrundeliegenden Erkrankungen, die als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmt wurde. Trotz bestehender Unsicherheiten wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, sodass die vorliegende Studie zur Bewertung der Gesamtpopulation herangezogen werden kann.

Für die Kategorie Mortalität, beim Endpunkt „Gesamtmortalität“ und beim ergänzend dargestellten Endpunkt „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 jeweils beim Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“, „Gesamthospitalisierung“ und „akute Nierenschädigung“ (erhoben als PT) festgestellt.

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, sowie für den „Gesundheitszustand, erhoben anhand des EQ-5D VAS“, ergeben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Daten für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS vor. Für die Operationalisierung als Verbesserung um ≥ 15 % ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Kategorie Nebenwirkungen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied für die Gesamtrate der SUE zum Vorteil von Empagliflozin vor. Für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. Bei einigen spezifischen UE ergaben sich positive Effekte von Empagliflozin.

In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte von Empagliflozin bei der Vermeidung von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Vermeidung von

¹¹ LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

¹² VHF: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern

Gesamthospitalisierungen, beim Endpunkt akute Nierenschädigung sowie bei den Vorteilen in der Kategorie Nebenwirkungen bei SUE 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.

Es bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Studienpopulation aufgrund des Einschlusskriteriums in Bezug auf erhöhte NT-proBNP-Werte als Bedingung für den Studieneinschluss. Es wurden 38 % der gescreenten Studienteilnehmer aufgrund zu niedriger NT-proBNP-Werte ausgeschlossen, obwohl das zugelassene Anwendungsgebiet keine Limitationen in Bezug auf NT-proBNP-Werte vorsieht.

Darüber hinaus sollte die Studienmedikation, Empagliflozin versus Placebo, zusätzlich zu einer medikamentösen Hintergrundtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz sowie weiterer Grunderkrankungen verabreicht werden, die laut Studienprotokoll nach dem besten Standard gemäß Leitlinien erfolgen sollte.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird der Behandlung der Komorbiditäten eine besondere Bedeutung beigemessen. Bereits zu Studienbeginn bestand bei mehr als einem Drittel der Patientinnen und Patienten ein unzureichend eingestellter Blutdruck. Es ist unklar, inwiefern bei diesen Personen eine optimale Einstellung des Blutdrucks im Studienverlauf insbesondere im Vergleichsarm erreicht werden konnte.

Hinsichtlich der antidiabetischen Behandlung während der Studie wird festgestellt, dass aufgrund des Ausschlusses von SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm und des Einsatzes von GLP-1-Rezeptoragonisten mit < 5 % auch die leitliniengerechte Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 während der Studie mit Unsicherheiten behaftet ist. Insgesamt wird bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen.

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 einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) > 40 %“.

Für die hier zu betrachtende Patientenpopulation Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50%) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %) wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome vom G-BA bestimmt.

Vorgelegt wurde die doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Preserved. Es wurde die Gabe von Empagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur einer Standardtherapie der Herzinsuffizienz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit LVEF > 40 % und erhöhten NT-proBNP-Werten untersucht.

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

In der Kategorie Morbidität für die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Gesamthospitalisierung und akute Nierenschädigung (erhoben als PT) ergibt sich jeweils ein statisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin gegenüber dem Kontrollarm. Bei den kardiovaskulären Morbiditätsendpunkten Myokardinfarkt und Schlaganfall zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergab sich ein statisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin in der Gesamtrate der SUE. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt. Bei einigen spezifischen UE ergaben sich positive Effekte von Empagliflozin.

Es bestehen Unsicherheiten bei der Selektion der Patienten mit erhöhten NT-proBNP-Werten. Insgesamt wird bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, allerdings verbleiben auch diesbezüglich Unsicherheiten. Daher wird die Aussagesicherheit in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte von Empagliflozin bei der Vermeidung von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Gesamthospitalisierungen, beim PT akute Nierenschädigung sowie bei den Vorteilen in der Kategorie Nebenwirkungen wird unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Empagliflozin abgeleitet.

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

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

Insgesamt sind die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers mit Unsicherheiten behaftet, werden dennoch trotz der Unsicherheiten vorliegend berücksichtigt.

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: 9. August 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/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: 15. August 2022).

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 mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und zur Behandlung 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 die 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/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. 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	Packungsg röße	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Empagliflozin 10 mg	100 FTA	192,04 €	1,77 €	10,04 €	180,83 €
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzung: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Steuer: 15. August 2022

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.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie am 15.02.2022 statt.

Am 30. März 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Empagliflozin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. März 2022 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 29. Juni 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 8. August 2022 statt.

Mit Schreiben vom 9. August 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. August 2022 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 6. September 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. September 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. Februar 2022	Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive Opinion
AG § 35a	3. August 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen

AG § 35a	17. August 2022 31. August 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. September 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. September 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 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %)

Vom 15. September 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. September 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 zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. September 2022 (BAnz AT 19.10.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Empagliflozin gemäß dem Beschluss vom 06. Januar 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Empagliflozin

Beschluss vom: 15. September 2022
In Kraft getreten am: 15. September 2022
BAnz AT 04.11.2022 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. März 2022):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. September 2022):

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Empagliflozin:

Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber der optimierten Standardtherapie der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹³

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)

¹³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-39) und dem Addendum (A22-86), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil jeweils bei Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Gesamthospitalisierung und akuter Nierenschädigung.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↑	Vorteil bei SUE. Im Detail Vorteile bei spezifischen UE.
<p>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</p>		

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF 40 bis 49 %)

Studie EMPEROR-Preserved: Empagliflozin vs. Placebo (jeweils zusätzlich zur optimierten Standardtherapie¹⁴)

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 (%)	
					HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD)

¹⁴ Im Sinne einer patientenindividuellen Behandlung der Grunderkrankungen sowie der Begleitsymptome nach dem Therapiestandard gemäß lokalen Leitlinien und Empfehlungen für Herzinsuffizienz und ggf. Diabetes mellitus durch den Einsatz von Antihypertensiva, Antithrombotika, Antidiabetika und Lipidsenkern.

Gesamtmortalität	2997	k. A. 422 (14,1)	2991	k. A. 427 (14,3)	1,00 [0,87; 1,15]; 0,989
Kardiovaskulärer Tod (ergänzend dargestellt)	2997	k. A. 219 (7,3)	2991	k. A. 244 (8,2)	0,91 [0,76; 1,09]; 0,295

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 (%)	
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz 1. Ereignis	2997	k. A. 259 (8,6)	2991	k. A. 352 (11,8)	0,71 [0,60; 0,83]; < 0,001 AD = 3,2 %
<i>inklusive wiederholter Ereignisse (ergänzend dargestellt)</i>	2997	Anzahl Ereignisse 407	2991	Anzahl Ereignisse 541	HR_{JFM}^b 0,73 [0,61; 0,88]; 0,001
Gesamthospitalisierung 1. Ereignis	2997	k. A. 1271 (42,4)	2991	k. A. 1340 (44,8)	0,92 [0,85; 0,99]; 0,032 AD = 2,4 %
<i>inklusive wiederholter Ereignisse (ergänzend dargestellt)</i>	2997	Anzahl Ereignisse 2566	2991	Anzahl Ereignisse 2769	HR_{JFM}^b 0,93 [0,85; 1,01]; 0,101
Myokardinfarkt (kombinierter Endpunkt)	2997	k. A. 49 (1,6)	2991	k. A. 40 (1,3)	1,23 [0,81; 1,86]; 0,338
nicht tödlich	2997	k. A. 42 (1,4)	2991	k. A. 36 (1,2)	1,17 [0,75; 1,83]; 0,487
tödlich	2997	k. A. 5 (0,2)	2991	k. A. 3 (0,1)	1,71 [0,41; 7,16]; 0,463
Schlaganfall (kombinierter Endpunkt)	2997	k. A. 92 (3,1)	2991	k. A. 84 (2,8)	1,10 [0,82; 1,47]; 0,539
nicht tödlich	2997	k. A. 78 (2,6)	2991	k. A. 69 (2,3)	1,13 [0,82; 1,56]; 0,463

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)
tödlich	2997	k. A. 16 (0,6)	2991	k. A. 17 (0,6)	0,95 [0,48; 1,89]; 0,893
Renale Morbidi- tät (kombinierter Endpunkt) (ergänzend dargestellt)	2997	k. A. 108 (3,6)	2991	k. A. 112 (3,7)	0,95 [0,73; 1,24]; 0,724
Chronische Dialyse	2997	k. A. 11 (0,4)	2991	k. A. 11 (0,4)	0,92 [0,40; 2,13]; 0,849
Nierentrans- plantation	2997	k. A. 0 (0)	2991	k. A. 0 (0)	1,00 [n. b.; n. b.]; n. b.
anhaltende eGFR ^c < 15 / < 10 ml/min/ 1,73m ²	2997	k. A. 10 (0,3)	2991	k. A. 8 (0,3)	1,01 [0,39; 2,61]; 0,990
Anhaltende Reduktion der eGFR ≥ 40 %	2997	k. A. 99 (3,3)	2991	k. A. 107 (3,6)	0,92 [0,70; 1,21]; 0,547
Akute Nieren- schädigung PT (sekundärer Endpunkt) ⁱ	2997	k. A. 97 (3,2)	2991	k. A. 131 (4,4)	0,73 [0,56; 0,95]; 0,019 ^j AD = 1,2 %
PT, UE (ergänzend dargestellt) ^k	2996	k. A. 81 (2,7)	2989	k. A. 107 (3,6)	RR: 0,76 [0,57; 1,00] ^l ; 0,053 ^m
PT, SUE (ergänzend dargestellt) ^k	2996	k. A. 81 (2,7)	2989	k. A. 107 (3,6)	RR: 0,76 [0,57; 1,00] ^l ; 0,053 ^m
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
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ 15 Punkte ^f	2886	668 (23,1)	2868	604 (21,1)	1,05 [0,96; 1,15]; 0,270

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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)
KCCQ-OSS Verbesserung \geq 15 Punkte ^f	2884	642 (22,3)	2867	576 (20,1)	1,05 [0,96; 1,15]; 0,296
<i>Domänen (ergänzend dargestellt)</i>					
<i>körperliche Einschränkung</i>	2829	669 (23,6)	2823	652 (23,1)	1,01 [0,92;1,10]; 0,840
<i>psychische Lebensqualität</i>	2884	964 (33,4)	2867	896 (31,3)	1,03 [0,96;1,11]; 0,360
<i>soziale Einschränkung</i>	2686	765 (28,5)	2700	726 (26,9)	1,02 [0,94;1,11]; 0,584
<i>Symptome (KCCQ-TSS)^f</i>	2884	754 (26,1)	2867	648 (22,6)	1,08 [0,99; 1,18] 0,066

Nebenwirkungen

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)
Gesamtraten					
<i>UE (ergänzend dargestellt)^g</i>	2996	2512 (83,8)	2989	2507 (83,9)	–
SUE ^g	2996	1157 (38,6)	2989	1243 (41,6)	0,93 [0,87; 0,99]; 0,019 ^h AD = 3,0 %
Abbruch wegen UE	2996	571 (19,1)	2989	551 (18,4)	1,03 [0,93; 1,15]; 0,536 ^h
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Harnwegsinfektion (PT, UE)	2996	236 (7,9)	2989	181 (6,1)	1,30 [1,08; 1,57]; 0,006 ^h

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 (%)	
					<i>AD = 1,8 %</i>
Erkrankung der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UE)	2996	116 (3,9)	2989	117 (3,9)	0,99 [0,77; 1,27]; 0,932 ^h
Diabetische Ketoazidose (PT, UE)	2996	3 (0,1)	2989	2 (0,1)	1,50 [0,25; 8,95]; 0,753
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, SUE)	2996	84 (2,8)	2989	114 (3,8)	0,74 [0,56; 0,97]; 0,029 <i>AD = 1,0 %</i>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, SUE)	2996	53 (1,8)	2989	76 (2,5)	0,70 [0,49; 0,98]; 0,040 <i>AD = 0,7 %</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUE)	2996	33 (1,1)	2989	60 (2,0)	0,55 [0,36; 0,84]; 0,005 <i>AD = 0,9 %</i>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE)	2996	113 (3,8)	2989	151 (5,1)	0,75 [0,59; 0,95]; 0,016 <i>AD = 1,3 %</i>
Hypertensive Krise (PT, SUE)	2996	13 (0,4)	2989	32 (1,1)	0,41 [0,21; 0,77]; 0,004 <i>AD = 0,7 %</i>
Basalzellkarzinom (PT, SUE)	2996	17 (0,6)	2989	32 (1,1)	0,53 [0,29; 0,95]; 0,031 <i>AD = 0,5 %</i>
<p>a. sofern nicht anders angegeben, HR, 95 %-KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell; adjustiert bezüglich Region, Geschlecht, Alter, Diabetesstatus, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn</p> <p>b. 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</p> <p>c. anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m² bei Patientinnen und Patienten mit einer eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn oder anhaltende eGFR < 10 ml/min/1,73 m² bei Patientinnen und Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn</p> <p>d. Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: fehlende Werte wurden mittels LOCF ersetzt (KCCQ-OSS: jeweils 14,3 %; EQ-5D VAS: 13,9 % vs. 13,7 %)</p>					

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 (%)	
<p>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 jeweiligen Ausgangswert zu Studienbeginn; Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen: RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach Andrés et al.,1994]), jeweils Berechnung des IQWiG.</p> <p>f. definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 52 (Skalenspannweite: 0-100 Punkte). Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung des Gesundheitszustands / der Symptomatik / der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>g. ohne Berücksichtigung folgender (erkrankungsbezogener) Ereignisse: Tod jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von einer Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Vorhofflimmern (schwerwiegend), akutes Nierenversagen (schwerwiegend), instabile Angina pectoris.</p> <p>h. Chi-Quadrat-Test</p> <p>i. erhoben als sekundärer Endpunkt über das PT akute Nierenschädigung gemäß MedDRA; es wird von einer Nachbeobachtung von 30 Tagen ausgegangen.</p> <p>j. Ergebnis der IQWiG-Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés): 0,74 [0,57; 0,96]; 0,021)</p> <p>k. erhoben als UE bzw. SUE über das PT akute Nierenschädigung gemäß MedDRA; Nachbeobachtung 7 Tage</p> <p>l. Cochran-Mantel-Haenszel-Methode</p> <p>m. IQWiG-Berechnung: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés)</p> <p><u>Abkürzungen:</u> AD: Absolute Differenz; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; 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; n. b.: nicht berechenbar; OSS: Overall Summary Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TSS: Total Symptom Score; VAS: visuelle Analogskala</p>					

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

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)

ca. 1 270 000 bis 1 400 000 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: 9. August 2022):

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Empagliflozin	660,03 €
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. September 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 15. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 4. November 2022
BAnz AT 04.11.2022 B3
Seite 1 von 7

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 mit linksventrikulärer
Ejektionsfraktion LVEF > 40 %)**

Vom 15. September 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. September 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 zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. September 2022 (BAnz AT 19.10.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Empagliflozin gemäß dem Beschluss vom 6. Januar 2022 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Empagliflozin

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. März 2022):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. September 2022):

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Zweckmäßige Vergleichstherapie für Empagliflozin:

Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber der optimierten Standardtherapie der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil jeweils bei Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Gesamthospitalisierung und akuter Nierenschädigung.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↑	Vorteil bei SUE. Im Detail Vorteile 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

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF 40 bis 49 %)

Studie EMPEROR-Preserved: 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	2997	k. A. 422 (14,1)	2991	k. A. 427 (14,3)	1,00 [0,87; 1,15]; 0,989
Kardiovaskulärer Tod (ergänzend dargestellt)	2997	k. A. 219 (7,3)	2991	k. A. 244 (8,2)	0,91 [0,76; 1,09]; 0,295

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-39) und dem Addendum (A22-86), sofern nicht anders indiziert.

² Im Sinne einer patientenindividuellen Behandlung der Grunderkrankungen sowie der Begleitsymptome nach dem Therapiestandard gemäß lokalen Leitlinien und Empfehlungen für Herzinsuffizienz und gegebenenfalls Diabetes mellitus durch den Einsatz von Antihypertensiva, Antithrombotika, Antidiabetika und Lipidsenkern.



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 (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD)
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz 1. Ereignis	2997	k. A. 259 (8,6)	2991	k. A. 352 (11,8)	0,71 [0,60; 0,83]; < 0,001 AD = 3,2 %
inklusive wiederholter Ereignisse (ergänzend dargestellt)	2997	Anzahl Ereignisse 407	2991	Anzahl Ereignisse 541	HR _{JFM} ^b 0,73 [0,61; 0,88]; 0,001
Gesamthospitalisierung 1. Ereignis	2997	k. A. 1271 (42,4)	2991	k. A. 1340 (44,8)	0,92 [0,85; 0,99]; 0,032 AD = 2,4 %
inklusive wiederholter Ereignisse (ergänzend dargestellt)	2997	Anzahl Ereignisse 2566	2991	Anzahl Ereignisse 2769	HR _{JFM} ^b 0,93 [0,85; 1,01]; 0,101
Myokardinfarkt (kombinierter Endpunkt)	2997	k. A. 49 (1,6)	2991	k. A. 40 (1,3)	1,23 [0,81; 1,86]; 0,338
nicht tödlich	2997	k. A. 42 (1,4)	2991	k. A. 36 (1,2)	1,17 [0,75; 1,83]; 0,487
tödlich	2997	k. A. 5 (0,2)	2991	k. A. 3 (0,1)	1,71 [0,41; 7,16]; 0,463
Schlaganfall (kombinierter Endpunkt)	2997	k. A. 92 (3,1)	2991	k. A. 84 (2,8)	1,10 [0,82; 1,47]; 0,539
nicht tödlich	2997	k. A. 78 (2,6)	2991	k. A. 69 (2,3)	1,13 [0,82; 1,56]; 0,463
tödlich	2997	k. A. 16 (0,6)	2991	k. A. 17 (0,6)	0,95 [0,48; 1,89]; 0,893
Renale Morbidität (kombinierter Endpunkt) (ergänzend dargestellt)	2997	k. A. 108 (3,6)	2991	k. A. 112 (3,7)	0,95 [0,73; 1,24]; 0,724
Chronische Dialyse	2997	k. A. 11 (0,4)	2991	k. A. 11 (0,4)	0,92 [0,40; 2,13]; 0,849



Nierentransplantation	2997	k. A. 0 (0)	2991	k. A. 0 (0)	1,00 [n. b.; n. b.]; n. b.
anhaltende eGFR ^c < 15/< 10 ml/min/1,73m ²	2997	k. A. 10 (0,3)	2991	k. A. 8 (0,3)	1,01 [0,39; 2,61]; 0,990
Anhaltende Reduktion der eGFR ≥ 40 %	2997	k. A. 99 (3,3)	2991	k. A. 107 (3,6)	0,92 [0,70; 1,21]; 0,547
Akute Nierenschädigung PT (sekundärer Endpunkt) ^l	2997	k. A. 97 (3,2)	2991	k. A. 131 (4,4)	0,73 [0,56; 0,95]; 0,019 ^l AD = 1,2 %
PT, UE (ergänzend dargestellt) ^k	2996	k. A. 81 (2,7)	2989	k. A. 107 (3,6)	RR: 0,76 [0,57; 1,00] ^l ; 0,053 ^m
PT, SUE (ergänzend dargestellt) ^k	2996	k. A. 81 (2,7)	2989	k. A. 107 (3,6)	RR: 0,76 [0,57; 1,00] ^l ; 0,053 ^m
		Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie	Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^e
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ 15 Punkte ^f	2886	668 (23,1)	2868	604 (21,1)	1,05 [0,96; 1,15]; 0,270
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
		Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie	Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	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)
KCCQ-OSS Verbesserung ≥ 15 Punkte ^f	2884	642 (22,3)	2867	576 (20,1)	1,05 [0,96; 1,15]; 0,296
Domänen (ergänzend dargestellt)					
körperliche Einschränkung	2829	669 (23,6)	2823	652 (23,1)	1,01 [0,92; 1,10]; 0,840
psychische Lebensqualität	2884	964 (33,4)	2867	896 (31,3)	1,03 [0,96; 1,11]; 0,360
soziale Einschränkung	2686	765 (28,5)	2700	726 (26,9)	1,02 [0,94; 1,11]; 0,584
Symptome (KCCQ-TSS) ^f	2884	754 (26,1)	2867	648 (22,6)	1,08 [0,99; 1,18] 0,066



Nebenwirkungen

Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert ^e Absolute Differenz (AD)
	N ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtraten					
UE (ergänzend dargestellt) ^g	2996	2512 (83,8)	2989	2507 (83,9)	–
SUE ^g	2996	1157 (38,6)	2989	1243 (41,6)	0,93 [0,87; 0,99]; 0,019 ^h AD = 3,0 %
Abbruch wegen UE	2996	571 (19,1)	2989	551 (18,4)	1,03 [0,93; 1,15]; 0,536 ^h
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Harnwegsinfektion (PT, UE)	2996	236 (7,9)	2989	181 (6,1)	1,30 [1,08; 1,57]; 0,006 ^h AD = 1,8 %
Erkrankung der Geschlechts- organe und der Brustdrüse (SOC, UE)	2996	116 (3,9)	2989	117 (3,9)	0,99 [0,77; 1,27]; 0,932 ^h
Diabetische Ketoazidose (PT, UE)	2996	3 (0,1)	2989	2 (0,1)	1,50 [0,25; 8,95]; 0,753
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen (SOC, SUE)	2996	84 (2,8)	2989	114 (3,8)	0,74 [0,56; 0,97]; 0,029 AD = 1,0 %
Skelettmuskulatur-, Bindege- webs- und Knochenkrankungen (SOC, SUE)	2996	53 (1,8)	2989	76 (2,5)	0,70 [0,49; 0,98]; 0,040 AD = 0,7 %
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUE)	2996	33 (1,1)	2989	60 (2,0)	0,55 [0,36; 0,84]; 0,005 AD = 0,9 %
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE)	2996	113 (3,8)	2989	151 (5,1)	0,75 [0,59; 0,95]; 0,016 AD = 1,3 %
Hypertensive Krise (PT, SUE)	2996	13 (0,4)	2989	32 (1,1)	0,41 [0,21; 0,77]; 0,004 AD = 0,7 %
Basalzellkarzinom (PT, SUE)	2996	17 (0,6)	2989	32 (1,1)	0,53 [0,29; 0,95]; 0,031 AD = 0,5 %



- 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 anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m² bei Patientinnen und Patienten mit einer eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn oder anhaltende eGFR < 10 ml/min/1,73 m² bei Patientinnen und Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn
- d Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: fehlende Werte wurden mittels LOCF ersetzt (KCCQ-OSS: jeweils 14,3 %; EQ-5D VAS: 13,9 % vs. 13,7 %)
- 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 jeweiligen Ausgangswert zu Studienbeginn; Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen: RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach Andrés et al.,1994]), jeweils Berechnung des IQWiG
- f definiert als eine Zunahme des Scores um \geq 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 52 (Skalenspannweite: 0 – 100 Punkte). Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung des Gesundheitszustands/der Symptomatik/der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- g ohne Berücksichtigung folgender (erkrankungsbezogener) Ereignisse: Tod jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von einer Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Vorhofflimmern (schwerwiegend), akutes Nierenversagen (schwerwiegend), instabile Angina pectoris
- h Chi-Quadrat-Test
- i erhoben als sekundärer Endpunkt über das PT akute Nierenschädigung gemäß MedDRA; es wird von einer Nachbeobachtung von 30 Tagen ausgegangen
- j Ergebnis der IQWiG-Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés): 0,74 [0,57; 0,96]; 0,021)
- k erhoben als UE bzw. SUE über das PT akute Nierenschädigung gemäß MedDRA; Nachbeobachtung 7 Tage
- l Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
- m IQWiG-Berechnung: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés)

Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; 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; n. b.: nicht berechenbar; 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 erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)

ca. 1 270 000 bis 1 400 000 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: 9. August 2022):

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Empagliflozin	660,03 €
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. September 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 15. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. März 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Empagliflozin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juli 2022 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 29. August 2022 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 **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 mit er



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-04-01-D-799)

Modul 1

(PDF 801,25 kB)

Modul 2

(PDF 644,93 kB)

Modul 3

(PDF 1,40 MB)

Modul 4

(PDF 6,65 MB)

Modul 4A Anhang 4G

(PDF 5,57 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 6,90 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Empagliflozin (Jardiance)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/810/>

01.07.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit er
Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz angewendet

Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Stand der Information: Februar 2022

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 01.07.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,29 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2022
 - Mündliche Anhörung: 08.08.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.08.2022 **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 und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

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

(Word 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 **22.07.2022** 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 - 2022-04-01-D-799*. 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 am 08.08.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.08.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

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

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit er
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.08.2014 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]

Verfahren vom 01.03.2016 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.07.2021 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. August 2022 um 14:17 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	22.07.2022
Novo Nordisk Pharma GmbH	20.07.2022
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	21.07.2022
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (DGPR) Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)	21.07.2022
AstraZeneca GmbH	22.07.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.07.2022
Lilly Deutschland GmbH	22.07.2022
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.07.2022
Bayer Vital GmbH	22.07.2022

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						
Frau Brunschier	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Elsässer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Raming	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Henschel	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Zeller	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Prof. Brückmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Herr Dr. Lüdtko	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Knerr-Rupp	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer						

Herr Prof. Dr. Mühlbauer	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Klinge	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)						
Herr Prof. Dr. Dr. Döhner	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)						
Herr Prof. Dr. Ertl	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (DGPR)						
Herr Dr. Bestehorn	nein	ja	nein	nein	nein	ja
Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)						
Herr Prof. Dr. Müller-Wieland	nein	ja	ja	ja	ja	nein
AstraZeneca GmbH						
Frau Dr. Laing	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Schulze	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Lilly Deutschland GmbH						
Frau Prof. Dr. Brückmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Zeller	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Frau Lieb	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Simang	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bayer Vital GmbH						
Herr Dr. Petersen	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Kuklan	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	21. Juli 2022
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>Am 3. März 2022 wurde die Zulassung von Empagliflozin (Jardiance®) auf die Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz erweitert und Empagliflozin damit auch für Patienten¹⁵ mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) zugelassen [1].</p> <p>Ausgehend von den Ergebnissen der Studie EMPEROR-Preserved steht nach Jahren nicht zur Zulassung führender pivotaler Studien erstmals eine zugelassene wirksame und sichere Therapie für Patienten mit HFpEF zur Verfügung. Diese besondere Bedeutung von Empagliflozin für die Versorgung von Patienten mit HFpEF wurde durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) mit einer Verlängerung des Ein-Jahres-Vermarktungsschutz aufgrund des signifikanten klinischen Nutzens des neuen Anwendungsgebietes gewürdigt [2].</p> <p>Mit der EMPEROR-Preserved Studie liegt ein randomisierter direkter Vergleich zwischen Empagliflozin und der zweckmäßigen</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

¹⁵ Im vorliegenden Dokument wird für personenbezogene Bezeichnungen ggf. das generische Maskulinum in einem verallgemeinernden Sinne für Personen jeglichen Geschlechtes verwendet.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie (zVT) vor. Aufgrund der Studiengröße und -qualität, des niedrigen Verzerrungspotenzials sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene und der konsistenten Effekte über unterschiedliche Endpunkte und Nutzendimensionen hinweg lässt sich für Empagliflozin gegenüber der zVT ein „Beleg“ für einen Zusatznutzen ableiten.</p> <p>Die Studie zeigt erstmals statistisch signifikante positive Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter schwerwiegender 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>Insgesamt stellt das IQWiG für Empagliflozin im vorliegenden Anwendungsgebiet 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 [3] von Empagliflozin (Jardiance®) im neuen Anwendungsgebiet zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion. Die Stellungnahme gliedert sich in 6 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>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 1: Inhaltsübersicht		
1	Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme	
2	Gesamtpopulationsergebnisse maßgeblich für den Zusatznutzen	
3	Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß aktuellen Leitlinien	
3.1	Adäquate Angaben zu Therapiewechsel und allgemeiner Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	
3.2	Adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der unterschiedlichen Grund- und Begleiterkrankungen	
3.2.1	Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der wesentlichen Grunderkrankungen	
3.2.2	Adäquate Therapie des Diabetes mellitus Typ 2	
4	Übertragbarkeit der Studienpopulation gegeben	
5	Zusatznutzen von Empagliflozin mit beträchtlichem Ausmaß	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
5.1	Beträchtlicher Zusatznutzen basierend auf EMPEROR-Preserved Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten	
5.2	Reduktion des Risikos für Hospitalisierungen	
5.3	Verringerung schwerwiegender renaler Morbidität	
5.4	Kein Hinweis auf erhöhtes Myokardinfarktrisiko	
5.5	Spürbare Verbesserung der Lebensqualität	
5.6	Relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen	
6	Patientenzahlen	
Tabelle 2: Abkürzungsverzeichnis		
Bedeutung	Abkürzung	
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung	
CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Nierenerkrankung)	
DADB	Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung	
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)	
EPAR	European Public Assessment Report	
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss	
GLP-1	Glucagon-like peptide 1	
HbA _{1c}	Glykiertes Hämoglobin	
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion)	
HHF	Hospitalisation for Heart Failure (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz)	
HR	Hazard Ratio	
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire	
KHK	Koronare Herzkrankheit	
KI	Konfidenzintervall	
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)	
MCID	Minimal Clinically Important Difference (minimal klinisch relevante Differenz)	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B)	
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie	
NYHA	New York Heart Association	
OSS	Overall Summary Score	
RR	Relatives Risiko	
SMQ	Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)	
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)	
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2	
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)	
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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1 Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme</p> <p>Auf Basis der Studie EMPEROR-Preserved steht nach Jahren nicht zur Zulassung führender pivotaler Studien erstmals eine zugelassene wirksame und sichere Therapie für Patienten mit HFpEF zur Verfügung.</p> <p>Gesamtpopulationsergebnisse maßgeblich für den Zusatznutzen</p> <p>Die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Bildung von vier Teilpopulationen zur Bewertung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist aus unterschiedlichen Gründen nicht sachgerecht und daher ist die Bewertung in der Gesamtpopulation durchzuführen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Gruppenbildung ist nicht durch die zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegeben und ergibt sich nicht aufgrund unterschiedlicher bewertungsrelevanter Studien, da vorliegend nur eine Studie (EMPEROR-Preserved) bewertungsrelevant ist. Ebenso ist die Gruppenbildung nicht konsistent mit der Spruchpraxis des G-BA im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz. 	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die frühe Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Empagliflozin „zur Behandlung von Erwachsenen mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) > 40 %“.</p> <p>Für die hier zu betrachtende Patientenpopulation Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50%) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %) wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome vom G-BA bestimmt.</p> <p>Vorgelegt wurde die doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Preserved. Es wurde die Gabe von Empagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur einer Standardtherapie der Herzinsuffizienz bei Patienten mit</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)
	<p>2. Die vom IQWiG vorgenommene Gruppeneinteilung bildet nicht die Relevanz der zugrundeliegenden Erkrankungen hinsichtlich der Ätiologie der Herzinsuffizienz ab, da die Hypertonie und ischämische Herzkrankheit (KHK) die bedeutendsten Grunderkrankungen darstellen.</p> <p>3. Die Gruppenbildung ergibt sich nicht auf Basis der Subgruppenergebnisse der EMPEROR-Preserved Studie, die für die Merkmale Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) und chronische Nierenerkrankung (CKD) keine relevanten Effektmodifikationen zeigt.</p> <p>Die Bewertung der Studienergebnisse und der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist unter Berücksichtigung der formalen Aspekte sowie der Relevanz der zugrundeliegenden Erkrankungen auf Basis der Gesamtpopulation vorzunehmen.</p> <p>Ausgehend von der gesamthaften Bewertung der Studienevidenz ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation möglich und die Ergebnissicherheit nicht eingeschränkt.</p> <p>Adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß aktuellen Leitlinien</p>	<p>chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit LVEF > 40 % und erhöhten NT-proBNP-Werten untersucht.</p>

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>Durch Einschlusskriterien und verbindliche Protokollvorgaben für die Prüfarzte wurde in der Studie sichergestellt, dass die Patienten eine bestmögliche leitliniengerechte Therapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz und der Begleiterkrankungen bzw. -symptome (z. B. Hypertonie, Diabetes, Herzrhythmusstörungen, Flüssigkeitsretentionen) erhielten. Die Auswertung der Prüfarztangaben hierzu zeigt, dass bereits zu Studienbeginn 99,6% der Patienten die optimale Therapie erhielten. In der EMPEROR-Preserved Studie zeigt sich ein hohes Niveau der Zielwerterreichung für unterschiedliche klinische Parameter wie Blutdruck, Cholesterinwerte, Herzfrequenz und HbA_{1c}. Dies belegt insbesondere in Anbetracht der Multimorbidität und des Alters der Patienten eine insgesamt sehr gute Therapieführung und damit die Umsetzung der Studienvorgaben durch die Prüfarzte. Von einer abweichenden Umsetzung der Studienvorgaben hinsichtlich der Diabetestherapie durch die Prüfarzte ist daher nicht auszugehen.</p> <p><u>Adäquate Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß NVL</u></p> <p>Bei der Bewertung der Diabetestherapie in der EMPEROR-Preserved Studie ist die konkret vorliegende Erkrankungs- und Therapiesituation zu berücksichtigen. Diese unterscheidet sich maßgeblich von der Bewertungssituation von Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM und ist</p>	<p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Derzeit existieren keine Arzneimittel zur gezielten Behandlung der Herzinsuffizienz mit erhaltener Reduktionsfraktion (HFpEF) sowie mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF). Laut Leitlinien soll insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF eine adäquate Behandlung der relevanten Komorbiditäten – wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus Typ 2, chronische Nierenerkrankung und Dyslipoproteinämien – sowie der Begleitsymptome sichergestellt werden. Bei Vorliegen einer HFmrEF wird von den Leitlinien eine Behandlung gemäß Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion empfohlen.</p> <p>Hinsichtlich der Grunderkrankungen handelt es sich bei der Studienpopulation um eine heterogene Population. Der als Hintergrundtherapie durchgeführten medikamentösen Therapie der Grunderkrankungen kommt bei der Bewertung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine besondere Bedeutung zu.</p> <p>Zu Studienbeginn erhielt die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten eine Therapie mit</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)
	<p>daher aus den folgenden sachlichen und inhaltlichen Gründen separat zu beurteilen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Für Patienten mit HFpEF und T2DM sowie mehreren zusätzlichen Risikofaktoren liegt keine spezifische Evidenz vor. Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes [4] sieht daher – anders als das IQWiG in seiner Nutzenbewertung [3] – keine klare Therapieindikation für SGLT-2-Inhibitoren oder Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)-Rezeptor-Agonisten. Auch lässt sich keine generelle Indikation zu Umstellung oder Eskalation der Diabetes-Therapie ableiten. 2. Für die Therapie mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten liegt keine spezifische Evidenz für die vorliegende Erkrankungs- und Therapiesituation vor. 	<p>Antihypertensiva. So wurde bei etwa 80 % eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARB verabreicht; bei ca. 86 % wurden jeweils Betarezeptorenblocker bzw. Diuretika eingesetzt. Eine Therapie mit MRA erhielten etwa 37 % und mit ARNI¹⁶ wurden etwa 2 % der Patientinnen und Patienten behandelt, je zu Studienbeginn.</p> <p>Über eine Abfrage im elektronischen Case Report Form bei den Prüffärztinnen und -ärzten wurde zudem berichtet, dass fast alle Studienteilnehmer zu Studienbeginn eine bestmögliche oder besttoleriertere Behandlung für die Herzinsuffizienz sowie Begleitbehandlung erhielten. Dennoch war bereits zum Studieneinschluss bei mehr als einem Drittel der Patientinnen und Patienten der Blutdruck</p>

¹⁶ ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor bestehend aus der Fixkombination mit Sacubitril und Valsartan

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>Ein Einfluss auf den Herzinsuffizienz-bezogenen Endpunkt HHF ist vom Einsatz der GLP-1-Rezeptor-Agonisten laut NVL Typ-2-Diabetes nicht zu erwarten. Daher wäre selbst bei einem höheren Medikationsanteil kein relevanter Einfluss auf die Studienergebnisse der EMPEROR-Preserved Studie anzunehmen. Mit 4,4% im Studienverlauf entspricht der GLP-1-Rezeptor-Agonisten-Anteil in der EMPEROR-Preserved dem aktuellen Versorgungsanteil in Deutschland in Höhe von 3,8-4,3% im Jahr 2020 [5].</p> <p>Selbst unter der Annahme einer Unsicherheit hinsichtlich der adäquaten Höhe des GLP1-Rezeptor-Agonisten-Anteils in der Studie EMPEROR-Preserved könnte dies maximal die Aussagesicherheit der vorgelegten Evidenz betreffen.</p> <p>Übertragbarkeit der Studienpopulation gegeben</p> <p>Im Einklang mit den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) wurden in der EMPEROR-Preserved Studie Spiegel des Biomarkers N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) als Einschlusskriterien definiert, um die Diagnosestellung der HFpEF abzusichern. Subgruppenanalysen zu niedrigeren und höheren Spiegeln zeigten keine Interaktion. Es ist daher davon auszugehen, dass die Ergebnisse der</p>	<p>unzureichend eingestellt (systolisch ≥ 140 mmHg oder diastolisch ≥ 90 mmHg).</p> <p>Grundsätzlich waren Anpassungen der Therapie im Studienverlauf möglich, jedoch sollten orale Diuretika mindestens eine Woche vor der Randomisierung auf einer stabilen Dosis sein. Anpassungen durch neu begonnene oder veränderte Therapien während der Studie erfolgten in Bezug auf ACE-Hemmer oder ARB bei 3,8 % im Interventions- gegenüber 4,3 % im Vergleichsarm, während dies in Bezug auf MRA bei 8,0 % im Interventions- gegenüber 9,0 % im Vergleichsarm der Fall war. Eine Anpassung der Therapie mit ARNI erfuhren 1,7 % der Teilnehmer im Interventions- gegenüber 2,6 % im Vergleichsarm während der Studie.</p> <p>Mit Ausnahme der Studienmedikation im Interventionsarm war der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren in der Studie ausgeschlossen. Darüber hinaus gab es keine Einschränkungen bezüglich der medikamentösen Begleitbehandlungen.</p> <p>Hinsichtlich der antidiabetischen Begleitbehandlung während der Studie wird festgestellt, dass bereits zu Studienbeginn knapp 40 % der Studienteilnehmer eine medikamentöse antidiabetische Therapie erhalten haben.</p>

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>EMPEROR-Preserved Studie auf Patienten mit symptomatischer HFpEF mit niedrigeren NT proBNP-Werten vollständig übertragbar sind.</p> <p>Zusatznutzen von Empagliflozin mit beträchtlichem Ausmaß</p> <p>Die Vorteile von Empagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten der EMPEROR-Preserved Studie erfüllen die Kriterien eines beträchtlichen Zusatznutzen aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vollständig, da eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens durch Empagliflozin gegenüber der zVT erreicht wird. Konkret zeigen sich folgende endpunktbezogene patientenrelevante Vorteile in der EMPEROR-Preserved Studie.</p> <p><u>Reduktion des Risikos für Hospitalisierungen</u></p> <p>Für den Herzinsuffizienz-spezifischen Morbiditätsendpunkt Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (HHF) leitet sich ein beträchtlicher Zusatznutzen ab, da es sich bei Hospitalisierungen um schwerwiegende Ereignisse handelt. Unter Empagliflozin zeigt sich eine bisher nicht erreichte deutliche 29%ige Risikoreduktion für HHF bei einer absoluten Differenz von 3,2%. Signifikante Vorteile zeigen sich auch für die Hospitalisierungs-Endpunkte zur begleiterkrankungsbezogenen und</p>	<p>Der HbA1c-Wert bei den Patientinnen und Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn lag im Mittel bei 7,2 %. Im Studienverlauf erfuhren 13,1 % der Personen im Interventions- respektive 15,8 % im Vergleichsarm eine Anpassung der antidiabetischen Therapie. Es liegen jedoch keine Angaben zu den Gründen für eine erfolgte oder nicht erfolgte Therapieanpassung bzw. -umstellung vor, sowie dazu, ob es sich um eine Neuintiierung, Dosissteigerung oder Dosisreduktion handelte. Aufgrund des Ausschlusses des Einsatzes von SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm wurden diese in der Kontrolle nicht eingesetzt. Der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten blieb während der Studie unter 5 %.</p> <p>Insgesamt deuten die in der Studie verabreichten medikamentösen Begleittherapien darauf hin, dass bei den untersuchten Personen die Komorbiditäten weitgehend angemessen behandelt wurden. Es verbleiben insbesondere Unsicherheiten, inwiefern bei mehr als einem Drittel der Studienteilnehmern, bei denen bereits zu Studienbeginn der Blutdruck unzureichend eingestellt war, eine optimale Einstellung des Blutdrucks im Studienverlauf insbesondere im Vergleichsarm erreicht werden konnte.</p> <p>Des Weiteren konnte jegliche Begleitbehandlung im ärztlichen Ermessen bis auf den Einsatz von SGLT-2-</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)
	<p>allgemeinen Morbidität, Gesamthospitalisierungen und Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Ursache.</p> <p><u>Verringerung schwerwiegender renaler Morbidität</u></p> <p>Die statistisch signifikanten Vorteile hinsichtlich der Vermeidung schwerwiegender renaler Ereignisse sind eindeutig patientenrelevant und bedeuten eine bisher nicht erreichte deutliche Vermeidung schwerwiegender Symptome durch Empagliflozin, was den beträchtlichen Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität unterstützt.</p> <p><u>Spürbare Verbesserung der Lebensqualität</u></p> <p>Die patientenberichteten Ergebnisse aus dem Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)-Fragebogen belegen mithilfe der gleichermaßen relevanten Operationalisierungen „Verschlechterung“ und „Verbesserung“ robuste, statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Empagliflozin gegenüber der zVT, die für die Patienten eine spürbare Linderung der Erkrankung bedeuten. Auch daraus ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen.</p>	<p>Inhibitoren im Vergleichsarm durchgeführt werden. Der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten blieb während der Studie unter 5 %.</p> <p>Angesichts der Tatsache, dass aufgrund der manifesten Herzinsuffizienzerkrankung ein sehr hohes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bestand, und demzufolge eine hinreichende Hypertoniebehandlung sowie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten laut Leitlinienempfehlungen angezeigt gewesen wäre, ist die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie mit Unsicherheiten behaftet. Trotz dieser Unsicherheiten wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, sodass die vorliegende Studie für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.</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)
	<p><u>Relevante Vermeidung schwerwiegender und anderer Nebenwirkungen</u></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> <p>Patientenzahlen</p> <p>Gegen die vorgenommene Gruppenbildung und -einteilung sprechen eine Vielzahl von Gründen; sie wird daher seitens BI nicht als sachgerecht erachtet. Diesbezüglich sei auf die Ausführungen in Abschnitt 2 verwiesen. Bezugnehmend auf die vorgenommene Berechnung der Subpopulationen sei angemerkt, dass das IQWiG selbst feststellt, dass die von ihm herangezogene Quelle [28] mit Unsicherheiten versehen ist. Dies ist zu unterstreichen, da die zitierte Quelle auf Daten aus ausschließlich einem Land beruht (Schweden) und die zugrunde liegende Datenbasis bereits einige Jahre zurück liegt (2003-2011). Insbesondere vor diesem Hintergrund scheint das Heranziehen einer einzelnen Quelle zur Berechnung der vier Teilpopulationen mit großer Unsicherheit behaftet zu sein.</p>	<p>Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.</p> <p>Insgesamt sind die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers mit Unsicherheiten behaftet, werden dennoch trotz der Unsicherheiten vorliegend berücksichtigt.</p>

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.25-27; S.50	<p>2 Gesamtpopulationsergebnisse maßgeblich für den Zusatznutzen</p> <p>In seiner Nutzenbewertung [3] kommt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Ergebnis, dass in die Studie EMPEROR-Preserved hinsichtlich der Grunderkrankungen eine heterogene Patientenpopulation eingeschlossen worden sei.</p> <p>Aus den vorliegenden Grunderkrankungen wählt das IQWiG die beiden Erkrankungen Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) und chronische Nierenerkrankung (CKD) aus, und begründet dies damit, dass sich auf Basis dieser Patientencharakteristika insgesamt vier Teilpopulationen ergäben, die für die Beurteilung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) maßgeblich seien:</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die frühe Nutzenbewertung von Empagliflozin für das neue Anwendungsgebiet zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) sowie bei geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF) legt der pharmazeutische Unternehmer die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Preserved vor. Es wurden Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit einem LVEF¹⁷-Wert $\geq 40\%$ untersucht, die zusätzlich erhöhte NT-proBNP-Werte aufweisen mussten (bis ≥ 300 pg/ml bzw. ≥ 900 pg/ml bei VHF¹⁸). Ein Drittel der Erwachsenen in der Studie hatte</p>

¹⁷ LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

¹⁸ VHF: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern

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) Patientinnen und Patienten ohne T2DM und ohne CKD 2) Patientinnen und Patienten ohne T2DM und mit CKD 3) Patientinnen und Patienten mit T2DM und mit CKD 4) Patientinnen und Patienten mit T2DM und ohne CKD</p> <p>Das IQWiG schließt hieraus, dass die zVT des G-BA nicht für alle anhand der Grunderkrankungen abgrenzbaren Teilpopulationen gleichermaßen umgesetzt worden sei.</p> <p>Aus Sicht von BI ist die vom IQWiG vorgenommene Gruppenbildung und -einteilung insbesondere aus den folgenden Gründen nicht sachgerecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Gruppenbildung ist nicht durch die zVT vorgegeben und ergibt sich nicht aufgrund von bewertungsrelevanten Studien, • die Gruppeneinteilung bildet nicht die Relevanz der Grunderkrankungen für die Entstehung der Herzinsuffizienz ab, • die Gruppenbildung ergibt sich nicht auf Basis der Subgruppenergebnisse der EMPEROR-Preserved Studie und • die Gruppenbildung ist nicht konsistent mit der Spruchpraxis des G-BA. 	<p>eine LVEF < 50 %, zwei Drittel eine LVEF ≥ 50 %. Für das Merkmal LVEF < 50 % gegenüber LVEF ≥ 50 % zu Studienbeginn ergab sich keine statistisch signifikante und relevante Effektmodifikation.</p> <p>Die Studienmedikation Empagliflozin bzw. Placebo wurde zusätzlich zu einer medikamentösen Hintergrundtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz sowie weiterer Grunderkrankungen verabreicht, die laut Studienprotokoll nach dem besten Standard gemäß lokalen Leitlinien erfolgen sollte.</p> <p>Die mediane Behandlungsdauer der Studie betrug circa 2 Jahre.</p> <p>Die in der Studie durchgeführte Therapie im Vergleichsarm entspricht weitgehend einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz sowie der zugrundeliegenden Erkrankungen, die als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmt wurde. Trotz bestehender Unsicherheiten wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, sodass die vorliegende Studie zur Bewertung der Gesamtpopulation herangezogen werden kann.</p>

<p>Im Einzelnen:</p> <p><u>Gruppenbildung nicht durch die zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegeben</u></p> <p>Die vom G-BA festgelegte zVT lautet „eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome“ [3]. Bei der Bestimmung der zVT wurden somit keine unterschiedlichen Patientengruppen differenziert.</p> <p>Eine Einteilung anhand des Vorliegens eines T2DM mit oder ohne CKD ergibt sich auch nicht auf Basis der Ergebnisse aus anderen Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet oder auf der Grundlage der diesbezüglichen Leitlinienempfehlungen.</p> <p>Ebenso ergibt sich auf der Grundlage der bewertungsrelevanten Studien keine Unterscheidung in unterschiedliche Patientengruppen, da vorliegend nur eine Studie (EMPEROR-Preserved) Grundlage für die Nutzenbewertung ist.</p> <p><u>Gruppeneinteilung bildet nicht die wesentlichen Grunderkrankungen ab</u></p> <p>Bei der Interpretation der zVT ist zunächst zu berücksichtigen, dass als „zugrundeliegende Erkrankungen“ insbesondere diejenigen Erkrankungen zu betrachten sind, welche ursächlich für die Entwicklung der Herzinsuffizienz waren und die für die weitere Pathogenese und den Erkrankungsverlauf eine wesentliche Rolle spielen. Die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Chronische Herzinsuffizienz nennt hier insbesondere die Hypertonie [6]. Aber auch die koronare Herzkrankheit (KHK) ist für die Entstehung der HFpEF wesentlich. Konkret zeigte sich in einer Auswertung des Langzeitregister für Herzinsuffizienz der European</p>	<p>Es wird auf die o.g. Ausführungen hingewiesen. Demnach kann die vorgelegte Studie zur Bewertung der Gesamtpopulation herangezogen 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)
	<p>Society of Cardiology (3.674 Patienten mit HFpEF), dass ischämische Herzerkrankungen und Hypertonie die mit Abstand häufigsten primären Ätiologien darstellen [7].</p> <p>Dies ist konsistent mit dem Patientenkollektiv, das in der EMPEROR-Preserved Studie untersucht wurde: So lag eine hypertensive bzw. ischämische Ätiologie bei 37% bzw. 35% der Patienten vor, während andere Ursachen, wie idiopathische Ätiologie (9%), valvuläre Herzerkrankung (6%) oder diabetische Ätiologie (2,1%), eine geringere Rolle spielten [8].</p> <p>Für den weiteren Verlauf der Herzinsuffizienz spielt der Diabetes als Komorbidität allerdings insofern eine wichtige Rolle, als dass hohe Blutzuckerwerte pathophysiologisch durch endotheliale Veränderungen strukturell zur Herzinsuffizienz beitragen [9]. Die adäquate glykämische Kontrolle nimmt daher bei Patienten mit Herzinsuffizienz einen besonderen Stellenwert ein.</p> <p>Entsprechend kommt im Hinblick auf die Umsetzung der zVT der adäquaten Behandlung der Hypertonie, der KHK und der glykämischen Kontrolle eine wesentliche und für die Bewertung maßgebliche Bedeutung zu.</p>	

Gruppenbildung ergibt sich nicht auf Basis der EMPEROR-Preserved Subgruppenergebnisse

Zu den vom IQWiG zur Gruppenbildung herangezogenen Komorbiditäten T2DM und CKD (definiert als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) >60 ml/min/1,73m²) wurden im Dossier jeweils Subgruppenuntersuchungen für alle bewertungsrelevanten Endpunkte durchgeführt. Hierbei zeigen sich keine relevanten Effektmodifikationen. Dies stimmt mit der Einschätzung des IQWiG überein, das in seiner Nutzenbewertung [3] feststellt, dass sich aus den Subgruppenauswertungen hinsichtlich der Merkmale CKD und T2DM hinreichend konsistente Effekte im Vergleich zur Gesamtpopulation zeigen und seiner Bewertung folglich die Gesamtpopulationsergebnisse zugrunde legt.

Gruppenbildung nicht konsistent mit Spruchpraxis

Zuletzt steht die vom IQWiG vorgenommene Gruppenbildung auch im Widerspruch zur bisherigen Spruchpraxis des G-BA im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz: So wurde in den bisherigen Bewertungsverfahren keine Gruppenbildung auf Basis der Merkmale Diabetes und CKD vorgenommen, obschon diese Komorbiditäten in den jeweiligen Anwendungsgebieten bei einem vergleichbaren Anteil an Patienten vorlagen [10–12]. Eine diesbezügliche Gleichbehandlung und damit gesamthafte Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin in der Indikation HFpEF ist daher sachgerecht und folgerichtig.

Fazit zur Gruppenbildung und -einteilung

Auf der Grundlage der genannten Argumente wird deutlich, dass sich eine Unterteilung des zu bewertenden Anwendungsgebiets vornehmlich hinsichtlich des Diabetes als Komorbidität nicht aus dem Wortlaut der zVT ergibt, mit dem Konzept der Grunderkrankung und deren tatsächlichem

Es wird auf die o.g. Ausführungen hingewiesen. Demnach kann die vorgelegte Studie zur Bewertung der Gesamtpopulation herangezogen werden.

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>Stellenwert nicht vereinbar ist, und sich auch nicht aus den Subgruppen- ergebnissen ableiten lässt. Zudem steht eine solche Betrachtung nicht im Einklang mit der bisherigen Bewertungspraxis und birgt das Potenzial einer weiteren Unterteilung, die in der Versorgungspraxis unklare Implikationen hinsichtlich der Behandlungsempfehlungen für Patientenkollektive mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen mit sich bringen würde.</p> <p>Die Bewertung der Studienergebnisse und der Umsetzung der zVT ist unter Berücksichtigung der Relevanz der zugrundeliegenden Erkrankungen auf Basis der Gesamtpopulation vorzunehmen.</p> <p>Ausgehend von der gesamthaften Bewertung der Studienevidenz ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation möglich.</p>	
S.21-25	<p>3 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß aktuellen Leitlinien</p> <p>Im Hinblick auf die Umsetzung der zVT merkt das IQWiG an, dass in die Studie EMPEROR-Preserved eine bezüglich der Grunderkrankungen heterogene Patientenpopulation eingeschlossen worden sei. Die zVT des G-BA sei dabei nicht für alle anhand der Grunderkrankungen abgrenzbaren Teilpopulationen gleichermaßen umgesetzt worden. Zudem lägen bezogen auf die Begleittherapien keine Informationen über die Art der Anpassung</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</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.24-25	<p>vor, wie beispielsweise auf welche Wirkstoffklassen gewechselt wurde oder aus welchem Grund Therapieanpassungen erfolgt oder nicht erfolgt seien [3].</p> <p>Im Folgenden geht BI auf die unterschiedlichen Aspekte der Umsetzung der zVT ein.</p> <p>3.1 Adäquate Angaben zu Therapiewechsel und allgemeiner Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>	<p>Es werden verschiedene Formen der chronischen Herzinsuffizienz unterschieden^{21, 22}. Empagliflozin wurde bereits für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zugelassen und im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet²³. Mit der nun vorliegenden Anwendungsgebietserweiterung ist Empagliflozin zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) zugelassen, und somit auch bei erhaltener Ejektionsfraktion</p>

²¹ Jardiance EPAR Scientific Conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0060-epar-assessment-report-variation_en.pdf

²² Nationale Versorgungsleitlinie Herzinsuffizienz (2019): <https://www.leitlinien.de/nvl/html/nvl-chronische-herzinsuffizienz/3-auflage/kapitel-6#section-1>

²³ Beschluss über die frühe Nutzenbewertung von Empagliflozin (chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion mit LVEF ≤ 40 %) vom 06.01.2022 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/716/#beschluesse>

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 wurde zur Sicherstellung der patienten-individuell optimierten leitliniengerechten Therapie ein übergeordneter Ansatz gewählt. Die Protokollvorgaben sahen für die Behandlung durch die Prüfärzte vor, dass die Studienteilnehmer mit dem besten Therapiestandard gemäß lokalen Leitlinien und Empfehlungen für Herzinsuffizienz und ggf. Diabetes mellitus zu behandeln sind. Die Umsetzung dieser Therapievorgaben wurde mittels Abfragen im Berichtsbogen überprüft und nachgehalten. Zum einen als übergeordnete Abfrage und zum anderen über konkrete Abfragen zu bestimmten Wirkstoffen bzw. Wirkstoffklassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Konkrete Abfrage</u> „Is the patient currently taking an [drug: diuretic, ACEi, ARB, B-Blocker, MRA, digitalis]?“ „If no, is the treatment with [drug] clinically indicated?“. • <u>Übergeordnete Abfrage</u> „Is the patient receiving the best possible or best tolerated treatment for heart failure and other concomitant diseases or symptoms (e.g. hypertension, diabetes, cardiac arrhythmia, fluid retention) according to prevailing guidelines?“. 	<p>(HFpEF) und bei geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF), indiziert. Demzufolge werden für das vorliegend neue Anwendungsgebiet von Empagliflozin Erwachsene mit chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion sowie HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %), und damit insgesamt mit einem LVEF > 40 % betrachtet.</p> <p>Während für die Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) verschiedene Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen zugelassen sind, wie z. B. ACE-Hemmer, ARB, Betarezeptorenblocker, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) u.a., sind derzeit keine Arzneimittel zur gezielten Behandlung der Herzinsuffizienz mit erhaltener Reduktionsfraktion (HFpEF) sowie mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF), spezifisch zugelassen.</p> <p>Insgesamt ist die Evidenzlage für die Behandlung von Patientinnen und Patienten sowohl mit HFpEF als auch mit HFmrEF limitiert. Laut Leitlinienempfehlungen²² sollen bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF insbesondere die relevanten Komorbiditäten behandelt werden, und bei symptomatischen</p>

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>Über diese Abfragen wurden die Prüfarzte angehalten, zu Studienbeginn und für die übergeordnete Abfrage auch im Verlauf der Studie regelmäßig zu überprüfen, ob der Patient optimal gemäß Leitlinien eingestellt ist oder ggf. entsprechende Therapieanpassungen vorzunehmen sind.</p> <p>Die Auswertung zur übergeordneten Abfrage zeigt, dass 99,6% der Patienten bereits zu Studienbeginn die beste, verträgliche und leitliniengerechte Therapie der Herzinsuffizienz sowie der Begleiterkrankungen bzw. -symptome erhielten.</p> <p>BI begrüßt die Erwähnung ebendieser Besonderheit in der Nutzenbewertung des IQWiG und regt an, dass die visitenweise Abfrage der patientenindividuellen und leitliniengerechten Begleittherapie durch die Prüfarzte in der Bewertung als adäquater Ansatz zur Erhebung der Informationen hinsichtlich einer erfolgten oder nicht erfolgten Therapieanpassung anerkannt wird.</p> <p>Der patientenindividuellen Maßgabe des Prüfarztes sollte nicht weniger Bedeutung beigemessen werden als Auswertungen zur Art der Wirkstoffklassen-Wechsel oder deskriptiven Angaben über Gründe für einen Therapiewechsel bzw. der Auflistung verschiedener Therapie-</p>	<p>Patientinnen und Patienten mit HFmrEF wird eine Behandlung analog wie bei Patientinnen und Patienten mit HFerEF empfohlen.</p> <p>In Übereinstimmung mit nationalen und internationalen Leitlinien erachtet der G-BA es als angezeigt, patientenindividuell und unter Berücksichtigung der Art und der Ausprägung der vorliegenden Komorbiditäten zu behandeln. Demnach wird als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome bestimmt.</p> <p>In der zulassungsbegründenden Studie für das neue Anwendungsgebiet wurde Empagliflozin als Zusatz zur Standardtherapie verabreicht. Daher wird davon ausgegangen, dass Empagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung der</p>

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.25	<p>entscheidungen. Entscheidend ist letztlich die Beurteilung durch den Prüfarzt und diese liegt beiden Betrachtungen zugrunde.</p> <p>Fazit zur Therapieoptimierung</p> <p>Die im Nutzendossier [8] präsentierten Auswertungen zur medikamentösen Therapie, zur Erreichung von Zielwerten und hinsichtlich der Bestätigung der optimalen, patientenindividuellen und leitlinienkonformen Begleittherapie durch die Prüfarzte belegen, dass die zVT des G-BA adäquat umgesetzt wurde.</p> <p>Daher ist die Aussagesicherheit der Nachweise diesbezüglich nicht eingeschränkt.</p> <p>3.2 Adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der unterschiedlichen Grund- und Begleiterkrankungen</p> <p>Ausgehend von der im vorherigen Abschnitt beschriebenen allgemeinen adäquaten Umsetzung der optimierten Standardtherapie hinsichtlich der Begleiterkrankungen bzw. -symptome (wie beispielsweise Hypertonie, Diabetes, Herzrhythmusstörungen und Flüssigkeitsansammlungen) wird im Folgenden die Begründung der konkreten Umsetzung der zVT anhand der in</p>	<p>symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz bei HFpEF sowie HFmrEF eingesetzt wird. Es 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, Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt. Die adäquate Behandlung der Grunderkrankung sollte dabei 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</p>

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.25-26	<p>der Nutzenbewertung des IQWiG diskutierten Aspekte für die unterschiedlichen Grund- bzw. Begleiterkrankungen betrachtet.</p> <p>3.2.1 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der wesentlichen Grunderkrankungen</p> <p>Wie in Abschnitt 2 ausgeführt spielen als zugrundeliegende Erkrankungen insbesondere die Hypertonie und KHK die bedeutendste Rolle bei der Entstehung der HFpEF.</p> <p>Das IQWiG bewertet die Umsetzung der zVT für die Grunderkrankungen Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit und Hypercholesterinämie anhand der in der Studie EMPEROR-Preserved verabreichten medikamentösen Begleittherapien sowie der im Dossier dargestellten Verlaufswerte zu Blutdruck und Lipidparametern als hinreichend umgesetzt.</p> <p>In Übereinstimmung mit der Einschätzung des IQWiG erachtet BI die Patienten der Studie EMPEROR-Preserved als hinsichtlich der genannten Erkrankungen als adäquat behandelt und damit die zVT bezüglich der wesentlichen Grunderkrankungen Hypertonie und KHK entsprechend umgesetzt.</p> <p>3.2.2 Adäquate Therapie des Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p>Verschlechterung bestehender Symptome umfassen. Die Begleit- und Basismedikation bei Studieneintritt sowie Änderungen bezüglich der Begleit- bzw. Basismedikation sind zu dokumentieren.</p> <p>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.</p> <p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Derzeit existieren keine Arzneimittel zur gezielten Behandlung der Herzinsuffizienz mit erhaltener Reduktionsfraktion (HFpEF) sowie mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF). Laut Leitlinien soll insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF eine adäquate Behandlung der relevanten Komorbiditäten – wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare</p>

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>Zur Bewertung der Umsetzung der zVT wurden vom IQWiG aus der zVT des G-BA die beiden Erkrankungen T2DM und CKD herausgegriffen mit der Begründung, dass diese Patientencharakteristika für die Beurteilung der Umsetzung der zVT maßgeblich seien. Für Patientengruppe 4 (T2DM Patienten ohne CKD) erachtet das IQWiG die zVT als nicht umgesetzt und spricht deshalb keinen Zusatznutzen für Patientengruppe 4 aus.</p> <p>Das IQWiG leitet aus der NVL Typ-2-Diabetes [4] ab, dass für diese Patienten „eine klare Therapieindikation für SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptor-Antagonisten“ vorliege. Da in der EMPEROR-Preserved Studie die SGLT-2-Therapie mit Ausnahme der Prüfintervention nicht erlaubt war und eine Therapie mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten jedoch kaum durchgeführt wurde, erachtet das IQWiG die zVT für diese Patientengruppe als nicht umgesetzt.</p> <p>BI ist der Auffassung, dass sich aus der NVL Typ-2-Diabetes und deren zugrunder liegender Evidenz für die hier vorliegende Erkrankungs- und Therapiesituation keine klare Therapieindikation für SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten ableiten lässt und somit die zVT für Patientengruppe 4 in der Studie EMPEROR-Preserved adäquat umgesetzt wurde.</p> <p>In der vorliegenden Bewertungssituation spielen insbesondere die folgenden Aspekte eine wesentliche Rolle:</p>	<p>Herzkrankheit, Diabetes mellitus Typ 2, chronische Nierenerkrankung und Dyslipoproteinämien – sowie der Begleitsymptome sichergestellt werden. Bei Vorliegen einer HFmrEF wird von den Leitlinien eine Behandlung gemäß Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion empfohlen.</p> <p>Hinsichtlich der Grunderkrankungen handelt es sich bei der Studienpopulation um eine heterogene Population. Der als Hintergrundtherapie durchgeführten medikamentösen Therapie der Grunderkrankungen kommt bei der Bewertung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine besondere Bedeutung zu.</p> <p>Zu Studienbeginn erhielt die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Antihypertensiva. So wurde bei etwa 80 % eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARB verabreicht; bei ca. 86 % wurden jeweils Betarezeptorenblocker bzw. Diuretika eingesetzt. Eine Therapie mit MRA erhielten etwa 37 % und</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)
	<ul style="list-style-type: none"> • Keine generelle Indikation zu Eskalation der Diabetes-Therapie in EMPEROR-Preserved • Keine klare Therapieindikation für die vorliegende Erkrankungs- und Therapiesituation bei gut eingestelltem Diabetes mellitus • Leitliniengerechte Therapie des T2DM in EMPEROR-Preserved umgesetzt • Limitationen von GLP-1-Rezeptor-Agonisten in der vorliegenden Erkrankungs- und Therapiesituation 	<p>mit ARNI²⁴ wurden etwa 2 % der Patientinnen und Patienten behandelt, je zu Studienbeginn.</p> <p>Über eine Abfrage im elektronischen Case Report Form bei den Prüffärztinnen und -ärzten wurde zudem berichtet, dass fast alle Studienteilnehmer zu Studienbeginn eine bestmögliche oder besttoleriertere Behandlung für die Herzinsuffizienz sowie Begleitbehandlung erhielten. Dennoch war bereits zum Studieneinschluss bei mehr als einem Drittel der Patientinnen und Patienten der Blutdruck unzureichend eingestellt (systolisch ≥ 140 mmHg oder diastolisch ≥ 90 mmHg).</p> <p>Grundsätzlich waren Anpassungen der Therapie im Studienverlauf möglich, jedoch sollten orale Diuretika</p>

²⁴ ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor bestehend aus der Fixkombination mit Sacubitril und Valsartan

Im Einzelnen:

Keine generelle Indikation zu Eskalation der Diabetes-Therapie in EMPEROR-Preserved

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz kommt der adäquaten Einstellung des Blutzuckers aus pathophysiologischen Gründen eine besondere Bedeutung zu, da hohe Blutzuckerwerte durch endotheliale Veränderungen strukturell zur Herzinsuffizienz beitragen [9].

Für den HbA_{1c}-Wert empfiehlt die NVL zur optimalen Behandlung des Diabetes einen Zielkorridor in Höhe von 6,5% bis 8,5% [4].

Der HbA_{1c} der Diabetespatienten in der Studie EMPEROR-Preserved lag zu Studienbeginn im Median bei 6,8% (erstes Quartil (Q1) 6,3%, drittes Quartil (Q3) 7,8%), was insbesondere in Anbetracht der Multimorbidität und des Alters der Patienten für eine insgesamt sehr gute glykämische Kontrolle spricht [4]. Bei gut eingestelltem Diabetes mellitus ist aus der Leitlinie keine generelle Empfehlung zur Therapieumstellung abzuleiten [4].

So würde eine Therapieumstellung oder -eskalation für diese Patienten einen Eingriff in eine stabile Therapiesituation mit dem Risiko von Nebenwirkungen (z. B. Hypoglykämien) bedeuten. In der EMPEROR-Preserved Studie ist somit allgemein nicht von einer Indikation zur Eskalation der Diabetes-Therapie auszugehen.

Die der Leitlinie zugrundeliegende Evidenz stammt aus Diabetes-Studien und untersuchte überwiegend Patienten mit höheren HbA_{1c}-Werten und Indikation zur Therapieintensivierung. Patienten mit Herzinsuffizienz machen in diesen Studien nur einen geringen Anteil der Studienpopulation aus. Insbesondere liegt keine spezifische Evidenz für Patienten mit HFpEF vor. Daher ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Diabetesstudien auf

mindestens eine Woche vor der Randomisierung auf einer stabilen Dosis sein. Anpassungen durch neu begonnene oder veränderte Therapien während der Studie erfolgten in Bezug auf ACE-Hemmer oder ARB bei 3,8 % im Interventions- gegenüber 4,3 % im Vergleichsarm, während dies in Bezug auf MRA bei 8,0 % im Interventions- gegenüber 9,0 % im Vergleichsarm der Fall war. Eine Anpassung der Therapie mit ARNI erfuhren 1,7 % der Teilnehmer im Interventions- gegenüber 2,6 % im Vergleichsarm während der Studie.

Mit Ausnahme der Studienmedikation im Interventionsarm war der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren in der Studie ausgeschlossen. Darüber hinaus gab es keine Einschränkungen bezüglich der medikamentösen Begleitbehandlungen.

Hinsichtlich der antidiabetischen Begleitbehandlung während der Studie wird festgestellt, dass bereits zu Studienbeginn knapp 40 % der Studienteilnehmer eine medikamentöse antidiabetische Therapie erhalten haben. Der HbA_{1c}-Wert bei den Patientinnen und Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn lag im Mittel bei 7,2 %. Im Studienverlauf erfuhren 13,1 % der Personen im Interventions- respektive 15,8 % im Vergleichsarm eine Anpassung der antidiabetischen Therapie. Es liegen jedoch keine Angaben zu den Gründen für eine erfolgte oder nicht erfolgte Therapieanpassung bzw. -umstellung vor, sowie dazu, ob es sich um eine Neuintiierung, Dosissteigerung oder Dosisreduktion handelte. Aufgrund des Ausschlusses des Einsatzes von SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm wurden diese in der Kontrolle nicht eingesetzt. Der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten blieb während der Studie unter 5 %.

Insgesamt deuten die in der Studie verabreichten medikamentösen Begleittherapien darauf hin, dass bei den

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>das vorliegende Anwendungsgebiet und das untersuchte Patientenkollektiv fraglich.</p> <p>Insofern unterscheidet sich die vorliegende Bewertungssituation grundlegend von der Fragestellung der Nutzenbewertung eines Wirkstoffs zur Therapie eines unzureichend kontrollierten Diabetes und ist daher aus sachlichen Gründen separat zu beurteilen.</p> <p>Dies ist konsistent mit den bisherigen AMNOG-Verfahren im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz, in der die adäquate Therapie des Diabetes mellitus ebenfalls Bestandteil der zVT war. Zur Beurteilung der Diabetestherapie lagen HbA_{1c}-Verlaufswerte vor, jedoch keine Angaben zu den einzelnen Wirkstoffklassen. In diesen Verfahren wurde die zVT als bezüglich des Diabetes prinzipiell als hinreichend umgesetzt akzeptiert [10–12].</p> <p><u>Keine klare Therapieindikation für die vorliegende Erkrankungs- und Therapiesituation bei gut eingestelltem Diabetes mellitus</u></p> <p>Die NVL Typ-2-Diabetes empfiehlt im ersten Schritt die Ausschöpfung der nicht-medikamentösen Basistherapie [4]. In der EMPEROR-Preserved Studie benötigten zu Studienbeginn 20,5% der Diabetes-Patienten noch keine medikamentöse Behandlung [13].</p>	<p>untersuchten Personen die Komorbiditäten weitgehend angemessen behandelt wurden. Es verbleiben insbesondere Unsicherheiten, inwiefern bei mehr als einem Drittel der Studienteilnehmern, bei denen bereits zu Studienbeginn der Blutdruck unzureichend eingestellt war, eine optimale Einstellung des Blutdrucks im Studienverlauf insbesondere im Vergleichsarm erreicht werden konnte.</p> <p>Des Weiteren konnte jegliche Begleitbehandlung im ärztlichen Ermessen bis auf den Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm durchgeführt werden. Der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten blieb während der Studie unter 5 %.</p> <p>Angesichts der Tatsache, dass aufgrund der manifesten Herzinsuffizienzerkrankung ein sehr hohes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bestand, und demzufolge eine hinreichende Hypertoniebehandlung sowie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten laut Leitlinienempfehlungen angezeigt gewesen wäre, ist die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie mit Unsicherheiten behaftet. Trotz dieser Unsicherheiten wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige</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)
	<p>Nach Ausschöpfung nicht-medikamentöser Behandlungsoptionen empfiehlt die Leitlinie die medikamentöse Therapie des Diabetes</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Abhängigkeit der Risikoabschätzung für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse¹⁹ (Tabelle 7 der NVL Typ-2-Diabetes) und • unter Berücksichtigung der Effekte auf priorisierte Endpunkte aus Tabelle 8 der Typ-2-Diabetes²⁰ [4]. 	<p>Vergleichstherapie ausgegangen, sodass die vorliegende Studie für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.</p>

¹⁹ Beispiele kardiovaskulärer Risikofaktoren: (biologisches) Alter, Geschlecht (männlich > weiblich), Diabetesdauer, Lebensstil/Ernährung/Bewegungsmangel, familiäre/genetische Disposition, Hypertonie, Dyslipidämie, Adipositas, Niereninsuffizienz, Albuminurie, Raucherstatus, starke Stoffwechsellinstabilität und schwere Hypoglykämien, linksventrikuläre Hypertrophie, subklinische Arteriosklerose bzw. subklinische kardiovaskuläre Erkrankung

²⁰ Gesamt mortalität, Kardiovaskuläre Endpunkte (MACE, kardiovaskulärer Tod, Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung), Mikrovaskuläre Endpunkte (Retinopathie, Neuropathie, Amputationen), Renale Endpunkte, Hypoglykämien, HbA1c, Gewicht

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>Ergänzend zum Therapiealgorithmus (Abbildung 6 der NVL) konkretisiert die NVL Typ-2-Diabetes für bestimmte Patientengruppen folgende spezifische Aspekte:</p> <p>Bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren¹⁹ – wie in der vorliegenden Zielpopulation üblich – gibt es laut Leitlinie sowohl Gründe für eine primär HbA_{1c}-orientierte Strategie, als auch für eine sofortige Kombinationstherapie. Wer wovon eher profitiere, sei unklar, weshalb die Leitlinie eine kritische individuelle Beurteilung und die partizipative Entscheidung auf Basis der verfügbaren Daten empfiehlt [4].</p> <p>Generell betont die NVL die Berücksichtigung von individuellen Therapiezielen, die von „medizinisch idealen Zielen abweichen können“ [4]. Hierbei spielen neben langfristigen Zielen wie der Senkung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse auch viele weitere Faktoren eine wichtige Rolle, wie die Bereitschaft des Patienten zusätzlich noch eine weitere Therapie zu akzeptieren, mit potenziellen Risiken (z. B. Pankreatitis) und Nebenwirkungen (z. B. Hypoglykämien). Bei der Anwendung von Injektabilia kommt als Voraussetzung die Fähigkeiten zur Handhabung und die Akzeptanz einer Injektionsanwendung hinzu [14].</p> <p>Insofern kann allein aus dem Anteil eingesetzter Wirkstoffe in der Studie nicht auf die Umsetzung der zVT geschlossen werden, da die Therapie laut</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)
	<p>Leitlinie unter patientenindividuellen Gesichtspunkten getroffen wird und der G-BA eine patientenindividuelle Therapie voraussetzt.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich auf Basis der NVL Typ-2-Diabetes für die vorliegende Erkrankungs- und Therapiesituation der Diabetespatienten in der EMPEROR-Preserved Studie daher keine eindeutige Therapieempfehlung hinsichtlich einer Umstellung oder Eskalation der Diabetestherapie ableiten.</p> <p><u>Leitliniengerechte Therapie des T2DM in EMPEROR-Preserved umgesetzt</u></p> <p>Die Anforderung einer patientenindividuellen leitliniengerechten Therapie wurde in der EMPEROR-Preserved Studie durch verschiedene Studienvorgaben sichergestellt. Im Hinblick auf die Behandlung des Diabetes mellitus sah das Protokoll konkret vor, dass die Studienteilnehmer mit dem besten Therapiestandard gemäß lokalen Leitlinien und Empfehlungen für Diabetes mellitus zu behandeln sind. Unterstützt wurde die Überprüfung durch die HbA_{1c} Messung bei jeder Visite, die ebenfalls eine sehr gute Einstellung des Diabetes während der Studie belegt (Median 6,8% (Empagliflozin) bzw. 6,9% (Placebo)). Mittels übergeordneter Abfragen im Erfassungsbogen der Studie (siehe Abschnitt 3.1) wurden die Studienärzte angehalten regelmäßig zu überprüfen, ob der Patient optimal gemäß Leitlinien eingestellt ist oder gegebenenfalls entsprechende Therapie-</p>	<p>Es wird auf die o.g. Ausführungen auf S. 36 bis 46 verwiesen.</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>anpassungen vorzunehmen sind. Die Auswertungen hierzu zeigen, dass 99,6% der Patienten bereits zu Studienbeginn die beste, verträgliche und leitliniengerechte Therapie der Herzinsuffizienz sowie der Begleiterkrankungen wie Diabetes erhielten.</p> <p>Hinsichtlich der Vorgaben und Umsetzung der Begleittherapien liegt in der EMPEROR-Preserved Studie ein hohes Niveau der Zielwerterreichung für unterschiedliche klinische Parameter wie Blutdruck, Cholesterinwerte, Herzfrequenz und HbA_{1c} vor, was insbesondere in Anbetracht der Multimorbidität und des Alters der Patienten für eine insgesamt sehr gute Therapieführung und damit für die Umsetzung der Studienvorgaben durch die Prüfarzte spricht. Von einer abweichenden Umsetzung der Studienvorgaben hinsichtlich der Diabetestherapie durch die Prüfarzte ist nicht auszugehen.</p> <p><u>Limitationen von GLP-1-Rezeptor-Agonisten in der vorliegenden Erkrankungs- und Therapiesituation</u></p> <p>Wie oben beschrieben liegt für Patienten mit HFpEF und gut eingestelltem T2DM – und insbesondere bei Hinzukommen weiterer Risikofaktoren¹⁹ – keine spezifische Evidenz und entsprechend keine konkreten Therapieempfehlungen zur Diabetesbehandlung aus der NVL Typ-2-Diabetes vor. Insofern lässt sich auch für den Einsatz von GLP-1-Rezeptor-</p>	<p>Es wird auf die o.g. Ausführungen auf S. 36 bis 46 verwiesen.</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)
	<p>Agonisten keine generelle Therapieempfehlung für die konkret vorliegende Erkrankungs- und Therapiesituation ableiten.</p> <p>Gemäß Tabelle 8 (zusammenfassende Interpretation der Evidenz) der NVL Typ2-Diabetes ist vom Einsatz der GLP-1-Rezeptor-Agonisten kein Einfluss auf den Herzinsuffizienz-bezogenen Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (HHF) zu erwarten [4].</p> <p>In der EMPEROR-Preserved Studie wird die Wirksamkeit von Empagliflozin insbesondere durch die deutliche Verringerung Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierungen gezeigt. Daher wäre – selbst unter der Annahme, dass die Effekte von GLP-1-Rezeptor-Agonisten vollumfänglich auf Patienten mit HFpEF und gut eingestelltem HbA_{1c} übertragbar sind – auch bei einem wesentlich höheren Anteil an GLP-1-Rezeptor-Agonisten in der Studie nicht von einem relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse auszugehen. In der Konsequenz hätte selbst die Annahme einer Unsicherheit hinsichtlich der adäquaten Höhe des GLP-1-Rezeptor-Agonisten-Anteils in der Studie EMPEROR-Preserved allenfalls Auswirkungen auf die Aussagesicherheit der vorgelegten Evidenz.</p> <p>Um die Therapie mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten in der EMPEROR-Preserved Studie vor dem Hintergrund der aktuellen Versorgungsrealität in Deutschland dennoch einzuordnen, wurde eine Analyse von Routinedaten</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)
	<p>auf Basis der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig durchgeführt. Die Auswertung zeigt, dass bei Patienten mit CHF und T2DM der Anteil der mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten behandelten Patienten im Jahr 2020 bei 3,8-4,3% liegt [5]. Dies ist konsistent mit dem Anteil von 4,4% bei Patienten mit T2DM im Verlauf der Studie EMPEROR-Preserved.</p> <p><u>Fazit zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 in der EMPEROR-Preserved Studie</u></p> <p>Für die konkret vorliegenden Erkrankungs- und Therapiesituation der Diabetespatienten in der EMPEROR-Preserved Studie (HFpEF, ggf. weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren, gut eingestellter HbA_{1c}) liegen keine spezifische Evidenz und keine generell Leitlinienempfehlungen hinsichtlich der weiteren Diabetestherapie vor. Ausgehend von den Protokollvorgaben, der regelmäßigen Überprüfung der Diabetestherapie und der guten Zielwerterreichung ist von einer sehr guten Therapieführung der Studienpatienten auszugehen.</p> <p>Aus diesen Gründen ist die zVT auch hinsichtlich des Diabetes mellitus adäquat umgesetzt und eine Bewertung in der Gesamtpopulation sachgerecht.</p>	<p>Angesichts der Tatsache, dass aufgrund der manifesten Herzinsuffizienzerkrankung ein sehr hohes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bestand, und demzufolge eine hinreichende Hypertoniebehandlung sowie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten laut Leitlinienempfehlungen angezeigt gewesen wäre, ist die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie mit Unsicherheiten behaftet. Trotz dieser Unsicherheiten wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, sodass die vorliegende Studie für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.</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)
	<p>Aufgrund des fehlenden Einflusses von GLP-1-Rezeptor-Agonisten auf Herzinsuffizienz-spezifische Outcomes ist selbst bei einem hohen Einsatz GLP-1-Rezeptor-Agonisten nicht von einem relevanten Einfluss auf den Hauptwirksamkeitsendpunkt der Studie EMPEROR-Preserved auszugehen.</p> <p>Selbst unter der Annahme einer Unsicherheit hinsichtlich der adäquaten Höhe des GLP-1-Rezeptor-Agonisten-Anteils in der Studie EMPEROR-Preserved könnte dies allenfalls die Aussagesicherheit der vorgelegten Evidenz betreffen.</p>	

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.18-20	<p>4. Übertragbarkeit der Studienpopulation gegeben</p> <p>Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung [3] aus, dass die N-terminalen Prohormone des natriuretischen Peptids Typ B (NT-proBNP) Einschlusskriterien der EMPEROR-Preserved Studie sowohl bezogen auf das zugelassene Anwendungsgebiet als auch auf den deutschen Versorgungskontext zu einer eingeschränkten Studienpopulation führten. Es sei daher unklar, ob sich die Effekte auf alle Patienten mit HFpEF übertragen lassen bzw. ob die Studienpopulation die Gesamtpopulation im deutschen Versorgungskontext vollständig abbilde.</p>	<p>Für eine Aufnahme in die Studie mussten die Teilnehmer außerdem erhöhte NT-proBNP²⁵-Werte aufweisen, die gemäß Einschlusskriterien wie folgt festgelegt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - NT-proBNP > 300 pg/ml, sofern weder Vorhofflimmern noch Vorhofflattern vorlag - NT-proBNP > 900 pg/ml bei Vorliegen von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern. <p>Zudem mussten die Patientinnen und Patienten entweder an einer strukturellen Herzerkrankung leiden, wie Vergrößerung des linken Vorhofs und/oder linksventrikuläre Hypertrophie, oder innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening aufgrund der Herzinsuffizienz hospitalisiert worden sein.</p>

²⁵ NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

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>BI ist der Ansicht, dass sich die in der EMPEROR-Preserved Studie gezeigten Effekte auch auf Patienten, welche die Einschlusskriterien nicht erfüllen, vollumfänglich übertragen lassen. Dies wird im Folgenden begründet.</p> <p><u>Wirksamkeit nicht abhängig von NT-proBNP-Spiegeln</u></p> <p>Die Patienten in der EMPEROR-Preserved Studie mussten als Einschlusskriterium beim Screening zusätzlich zu einer LVEF >40 % und einer strukturellen Herzerkrankung oder einer vorangegangenen Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ≤ 12 Monate vor dem Screening erhöhte NT-proBNP-Werte von 300 pg/ml (ohne Vorhofflimmern/-flattern) bzw. von 900 pg/ml (mit Vorhofflimmern/-flattern) aufweisen.</p> <p>In der bereits bewerteten 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 vorliegen mussten, um in die Studie eingeschlossen werden zu können. In ihrem European Public Assessment Report (EPAR) schlussfolgerte die EMA dazu, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien- auf die Gesamtpopulation plausibel sei [15].</p> <p>Im europäischen Zulassungsprozess zum neuen Anwendungsgebiet der HFpEF diskutiert die EMA diesen Aspekt nicht mehr [16]. Im Einklang mit ihrer Beurteilung von 2021 (Herzinsuffizienz mit reduzierter</p>	<p>Insgesamt wurden 5988 Studienteilnehmer eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme Empagliflozin versus Placebo randomisiert und nach den folgenden Kriterien stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - geographische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien, Andere) - eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (<60 ml/min/1,73 m², ≥ 60 ml/min/1,73 m²) - LVEF (< 50 %; ≥ 50 %). <p>Ein Drittel der Erwachsenen in der Studie hatte eine LVEF < 50 %, zwei Drittel eine LVEF ≥ 50 %.</p> <p>Jeweils bei der Hälfte der Teilnehmer lag bei Studieneinschluss ein Diabetes mellitus Typ 2 bzw. eine chronische Nierenerkrankung (CKD), definiert als eGFR < 60 ml/min/1,73 m², vor. Inwieweit sich diese Teilpopulationen überlappen, ist unklar. Bei etwa 13 % der Studienpopulation wurde nur ein Diabetes mellitus Typ 2 – ohne CKD diagnostiziert.</p>

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>Ejektionsfraktion) geht BI davon aus, dass die EMA die Extrapolation der Ergebnisse auf Patienten mit niedrigeren NT-proBNP Werten auch im neuen Anwendungsgebiet als plausibel erachtet.</p> <p>Diese wissenschaftliche Schlussfolgerung wird auch durch Auswertungen der EMPEROR-Preserved Studie gestützt, die zeigen, dass es keine auf den NT-proBNP-Spiegeln basierenden Wirksamkeitsunterschiede gibt. So zeigen sich für das Merkmal NT-proBNP in den im Dossier vorgelegten Subgruppenanalysen (Einteilung nach Median) wie auch in aktuell publizierten Auswertungen (Einteilung nach Quartilen) keine relevanten Effektmodifikationen [17].</p> <p><u>Biomarker NT-proBNP essenziell für die Herzinsuffizienz-Ausschlussdiagnostik</u></p> <p>Die Nutzung von NT-proBNP wird in den aktuellen European Society of Cardiology-Leitlinien zur Herzinsuffizienz aufgrund seines hohen negativ prädiktiven Werts insbesondere für die Ausschlussdiagnostik einer Herzinsuffizienz empfohlen [18].</p> <p>In die EMPEROR-Preserved Studie wurden Patienten mit einer LVEF >40 % als Patienten mit HFpEF eingeschlossen. In der Fachliteratur wird beschrieben, dass innerhalb kurzer Zeit durchgeführte Messungen der Ejektionsfraktion eine intraindividuelle Variabilität von 5 bis 7% aufweisen</p>	<p><u>Unsicherheit der Studienpopulation</u></p> <p>Durch die oben genannten Einschlusskriterien bezüglich der erhöhten NT-proBNP-Werte fand eine Selektion der infrage kommenden Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und LVEF > 40 % statt, die bereits die Screeningphase durchlaufen hatten. Dies führte zu einer Einschränkung der Studienpopulation. Demnach wurden 38 % 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-Preserved wurden insbesondere Patientinnen und Patienten untersucht, die 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>

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>[19]. Dabei kann die eingeschränkte Reproduzierbarkeit des Messergebnisses sowohl durch die Inter- als auch Intra-Rater-Variabilität beeinflusst sein.</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-Preserved Studie das Heranziehen des NT-proBNP-Wertes die Diagnosestellung unterstützen, um sicherzustellen, dass nur Patienten eingeschlossen werden, die im Sinne der Fragestellung tatsächlich erkrankt waren.</p> <p><u>Fazit zur Übertragbarkeit</u></p> <p>Auf Basis der oben genannten Punkte ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der EMPEROR-Preserved Studie auf Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit niedrigeren NT-proBNP-Werten vollständig übertragbar sind.</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.50-51	<p>5 Zusatznutzen von Empagliflozin mit beträchtlichem Ausmaß</p> <p>5.1 Beträchtlicher Zusatznutzen basierend auf EMPEROR-Preserved Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten</p> <p>Das IQWiG sieht in der Gesamtschau der positiven Effekte in der Endpunktkategorie schwerwiegende/schwere Folgeerkrankungen für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen und zudem in der Endpunktkategorie schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie für verschiedene spezifische unerwünschte Ereignisse (UE) einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren geringeren Schaden [3].</p> <p>Auch BI leitet einen Zusatznutzen ab, dessen Ausmaß jedoch aus den in Abschnitt 2 dargelegten Gründen quantifiziert werden kann und gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als <i>beträchtlich</i> eingestuft wird.</p> <p>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</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p><i>Gesamtmortalität und ergänzend dargestellt kardiovaskulärer Tod</i></p> <p>Weder für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ noch für den ergänzend dargestellten Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i></p> <p>Der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ wurde als Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Auftreten von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (erste und wiederholte) sowie Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz mit intensivmedizinischer Behandlung erhoben. Für die frühe Nutzenbewertung ist die</p>

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	<p>Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen [20].</p> <p>Die Vorteile von Empagliflozin zu Endpunkten der EMPEROR-Preserved Studie erfüllen die Kriterien eines beträchtlichen Zusatznutzens aus der AM-NutzenV umfassend. Dies wird im Folgenden basierend auf patientenrelevanten Vorteilen auf Endpunktebene begründet.</p> <p>5.2 Reduktion des Risikos für Hospitalisierungen</p> <p>Das IQWiG leitet basierend auf dem Endpunkt HHF einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Empagliflozin ab [3].</p> <p>Auch BI leitet einen Zusatznutzen ab, dessen Ausmaß jedoch aus den in Abschnitt 2 dargelegten Gründen quantifiziert werden kann und gemäß der AM-NutzenV als beträchtlich einzustufen ist, da eine Abschwächung schwerwiegender Symptome erreicht wird [20].</p> <p>Dabei resultiert aus den Ergebnissen sowohl für den vom IQWiG herangezogenen Endpunkt Herzinsuffizienz-spezifischen Endpunkt HHF als auch für die im Dossier dargestellten Hospitalisierungs-Endpunkte zur begleiterkrankungsbezogenen und allgemeinen Morbidität,</p>	<p>Operationalisierung über die Zeit bis zum ersten Ereignis führend.</p> <p>Bei den Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz in der Regel bei einer Verschlechterung der Symptomatik wegen ihrer Herzinsuffizienzerkrankung. Daher kann eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz im vorliegenden Fall als Annäherung an den klinischen Zustand einer Symptomverschlechterung angesehen werden. Damit gibt der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ Rückschlüsse auf die krankheitsspezifische Morbidität und wird in diesem speziellen Fall herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ für die Zeit bis zum ersten Ereignis zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Für die Operationalisierung „inklusive wiederholter Ereignisse“ zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.</p> <p><i>Gesamthospitalisierung</i></p>

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.29; S.32-33	<p>Hospitalisierung jeglicher Ursache („Gesamthospitalisierungen“) und Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache, jeweils ein beträchtlicher Zusatznutzen (relevante Vermeidung schwerwiegender Symptome).</p> <p>In der EMPEROR-Preserved Studie wird durch Empagliflozin für beide Hospitalisierungsendpunkte eine statistisch signifikante Risikoreduktion 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 „schwerwiegend“ anzusehen [21]. Auch das IQWiG ordnet in seiner Nutzenbewertung den Hospitalisierungsendpunkt als schwerwiegende Symptome bzw. Folgekomplikationen ein. Zudem bilden Hospitalisierungen die zunehmende Progredienz der chronischen Herzinsuffizienz ab und sind signifikant mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert [22, 23].</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 Abschwächung schwerwiegender Symptome ab. Gemäß AM-NutzenV begründet dies einen beträchtlichen Zusatznutzen [20].</p>	<p>Der Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ wurde als Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung jeglicher Ursache und als Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (erste und wiederholte) erhoben. Für die frühe Nutzenbewertung ist die Operationalisierung über die Zeit bis zum ersten Ereignis herangezogen führend.</p> <p>Beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ für die Zeit bis zum ersten Ereignis zeigt sich in der Studie EMPEROR-Preserved ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm. Für die Operationalisierung „inklusive wiederholter Ereignisse“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.</p> <p><i>Myokardinfarkt und Schlaganfall</i></p> <p>Bei den Endpunkten „Myokardinfarkt“ und „Schlaganfall“ zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für den Endpunkt „Myokardinfarkt“ ergibt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Bei Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum</p>

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>5.3 Verringerung schwerwiegender renaler Morbidität</p> <p>Zur Bewertung des Endpunkts renale Morbidität betrachtet das IQWiG in seiner Nutzenbewertung [3] ausschließlich den kombinierten renalen Endpunkt, zieht ihn jedoch nicht zur Bewertung heran mit der Begründung, dass nicht sichergestellt sei, dass sämtliche Ereignisse des kombinierten Endpunkts für die betroffenen Patientinnen und Patienten eine spürbare Verschlechterung ihrer Erkrankung abbildeten. Darüber hinaus bezieht das IQWiG keinen der anderen Endpunkte zur renalen Morbidität in seine Bewertung ein.</p> <p>Nach Auffassung von BI sind auch weitere im Dossier dargestellte renale Endpunkte bewertungsrelevant, insbesondere Endpunkte, welche</p>	<p>Nachteil von Empagliflozin. Bei Männern 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, der sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammensetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - „chronische Dialyse“, - „Nierentransplantation“, - „anhaltende eGFR²⁶ < 15 ml/min/1,73 m²“ (sofern eine eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn vorlag) bzw. „anhaltende eGFR < 10 ml/min/1,73 m²“ (sofern eine eGFR < 30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn vorlag), oder - „anhaltende Reduktion der eGFR um ≥ 40 %“.

²⁶ eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

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.45	<p><i>schwerwiegende</i> renale Ereignisse abbilden und dadurch von hoher unmittelbarer Relevanz für den Patienten sind.</p> <p>Im Dossier wurden neben dem kombinierten renalen Endpunkt weitere prädefinierte Endpunkte zur Bewertung der renalen Morbidität untersucht. Zur Darstellung der <i>schwerwiegenden</i> renalen Morbidität eignen sich dabei das als Wirksamkeitsendpunkt untersuchte Ereignis „Zeit bis zur akuten Nierenschädigung“ und die Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) standardisierte MedDRA-Abfrage (SMQ) „akutes Nierenversagen“. Die akute Nierenschädigung und das akute Nierenversagen stellen akut behandlungsbedürftige Ereignisse dar. Sie bedürfen einer Notfallbehandlung und gehen mit einem relevant erhöhten Risiko für schwerere kardiovaskuläre Ereignisse und frühzeitigen Tod einher [24].</p> <p>Durch die Behandlung von Empagliflozin wird das Risiko für eine akute Nierenschädigung signifikant um 27% reduziert (HR [95%-KI]: 0,73 [0,56; 0,95]; p-Wert 0,0193). Für das akute Nierenversagen (narrow SMQ, SUE) zeigt sich ein konsistentes Ergebnis (RR [95%-KI]: 0,76 [0,61; 0,96]; p-Wert 0,0198).</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.</p> <p>Bei der Hälfte der Studienteilnehmer der Studie EMPEROR-Preserved betrug die eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m². Eine relative „Reduktion der eGFR um ≥ 40 %“ bei solch hohen Ausgangswerten der eGFR ist hinsichtlich des Schweregrads nicht vergleichbar mit den übrigen Einzelkomponenten wie z.B. „chronische Dialyse“ oder „Nierentransplantation“. Eine Zusammenfassung aller drei Einzelkomponenten in einem kombinierten Endpunkt ist daher nicht sinnvoll und kann nicht interpretiert werden. Der Endpunkt wird deshalb nicht herangezogen und lediglich ergänzend dargestellt.</p> <p>Weder für den kombinierten renalen Endpunkt, noch für die jeweiligen Einzelkomponenten ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Akute Nierenschädigung</i></p> <p>In der Studie EMPEROR-Preserved wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten einer akuten Nierenschädigung (erhoben als PT akute Nierenschädigung gemäß Medizinischem</p>

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>Die renalen Vorteile bedeuten eine statistisch signifikante Vermeidung schwerwiegender renaler Symptome und unterstützen damit den beträchtlichen Zusatznutzen für Empagliflozin in der Dimension Morbidität.</p> <p>5.4 Kein Hinweis auf erhöhtes Myokardinfarkttrisiko</p> <p>Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung [3] aus, dass sich in der EMPEROR-Preserved Studie für den kombinierten Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich), sowie für die beiden Einzelkomponenten, jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeige. Es liege jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (p-Wert für Interaktion: 0,044). So traten bei Frauen 24 Myokardinfarkte im Empagliflozin-Arm gegenüber 12 Ereignissen im Placebo-Arm; bei Männern 23 versus 26 Ereignisse auf [3].</p>	<p>Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung²⁷⁾ als sekundärer Endpunkt (Wirksamkeit) untersucht. Dieser Endpunkt wird zur frühen Nutzenbewertung herangezogen, er bildet jedoch nur einen Teilaspekt der patientenrelevanten Ereignisse der renalen Morbidität ab. Für eine umfassende Abbildung der renalen Morbidität (unter Berücksichtigung von z. B. chronische Niereninsuffizienz und Dialyse) liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Für den Endpunkt akute Nierenschädigung (PT) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.</p>

²⁷ MedDRA

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>Die in der Studie EMPEROR-Preserved beobachtete Interaktion ist in der vorausgegangenen Herzinsuffizienzstudie mit Empagliflozin, EMPEROR-Reduced, nicht erkennbar. In der EMPEROR-Reduced Studie traten 19 Myokardinfarkte im Empagliflozin-Arm, davon 6 bei Frauen und 18 im Placebo-Arm, davon 7 bei Frauen, auf (p-Wert für Interaktion: 0,6616) [25]. Auch in der EMPA-REG OUTCOME Studie traten Myokardinfarkte weniger häufig bei Frauen unter Empagliflozin als unter Placebo auf [26]. Aus Sicht von BI ist ein Kausalzusammenhang zwischen der Behandlung mit Empagliflozin und einem häufigeren Auftreten von Myokardinfarkt bei Frauen aus den großen kardiovaskulären Outcome Studien nicht ableitbar. Entsprechendes gilt für die Erfassung aus anderen Quellen. Die kumulative Exposition mit vermarkteten Empagliflozin-haltigen Produkten beträgt etwa 22.181.619 Patientenjahre. In der BI Pharmacovigilance Database wurden mit Stichtag 11. Juni 2022 366 Myokardinfarkte ermittelt, von denen 147 Fälle durch Health Care Professionals (Fachkreise) bestätigte Fälle waren. Eine Auswertung der Fallberichte dieser 147 Patienten ergab eine Geschlechterverteilung von 102 männlichen, 41 weiblichen und 4 Patienten unbekanntes Geschlechts. In der Zusammenfassung der aktuellsten Version des Risk Management Plan zu Jardiance® (RMP 18.1) wird Myokardinfarkt weder insgesamt noch besonders im Hinblick auf Frauen als identifiziertes „important risk“ aufgeführt [27].</p>	<p><u>Gesundheitszustand</u></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 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><u>Lebensqualität</u></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 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>

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.33; S.41	<p>Zusammenfassend gibt es keinen klaren biologisch ableitbaren oder mechanistischen Grund für ein höheres Myokardinfarktrisiko bei mit Empagliflozin behandelten Frauen im Vergleich zum Placebo-Arm. Im Gesamtkontext über die Ergebnisse der anderen großen kardiovaskulären Outcome-Studien und die weitere Safety-Berichterstattung hinweg, ist das Ergebnis der EMPEROR-Preserved Studie in Bezug auf Myokardinfarkte beim weiblichen Geschlecht als Zufallsbefund einzustufen.</p> <p>5.5 Spürbare Verbesserung der Lebensqualität</p> <p>Das IQWiG schließt den Endpunkt Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)-Overall Summary Score (OSS) in die Nutzenbewertung [3] ein, berücksichtigt aber ausschließlich die Operationalisierung „Verbesserung“ ohne Ceiling-Korrektur. Die alleinige Betrachtung der „Verbesserung“ begründet das IQWiG damit, dass die in die Studie EMPEROR-Preserved eingeschlossenen Patienten zu Beginn der Studie symptomatisch (New York Heart Association (NYHA)-Klasse \geq II) gewesen seien und eine zusätzliche Behandlung mit Empagliflozin somit prinzipiell eine Verbesserung der Symptomatik bewirken könne. Darüber hinaus werden ausschließlich die Analysen mit dem Responsekriterium von 15% zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</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><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.</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>

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>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.</p> <p>BI ist der Auffassung, dass folgende Aspekte bei der Bewertung der Lebensqualität (KCCQ) zu berücksichtigen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sowohl die Verschlechterung als auch die Verbesserung der Lebensqualität sind gleichermaßen patientenrelevant. • Bei der Bewertung der Lebensqualität sind die Ausgangswerte und die Progredienz der Erkrankung zu berücksichtigen. • Die etablierte minimal klinisch relevante Differenz (MCID) von 5 Punkten stellt im Anwendungsgebiet der Herzinsuffizienz eine 	<p><i>Spezifische UE</i></p> <p><i>Harnwegsinfektion / Hypertensive Krise / Basalzellkarzinom</i></p> <p>Im Detail zeigt sich bei den spezifischen UE Harnwegsinfektion (PT²⁸, UE), Hypertensive Krise (PT, SUE) und Basalzellkarzinom (PT, SUE) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin im Vergleich zur Kontrollgruppe.</p> <p><i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen / Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen / Erkrankungen</i></p>

²⁸ PT: bevorzugter Begriff

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>spezifische Schwelle für eine patientenrelevante Veränderung dar und ist weiterhin in die Bewertung einzubeziehen.</p> <p>Die einzelnen Aspekte werden im Folgenden im Detail ausgeführt und begründet.</p> <p><u>„Verbesserung“ und „Verslechterung“ gleichermaßen patientenrelevant</u></p> <p>Die chronische Herzinsuffizienz ist eine chronisch progrediente Erkrankung. Entsprechend verschlechtert sich der Gesundheitszustand und damit auch die Lebensqualität über die Zeit. Diese Verschlechterung zu verlangsamen und die Lebensqualität möglichst lange auf einem hohen Niveau zu halten ist daher ein wichtiges Therapieziel. Somit ist die Vermeidung der</p>	<p><i>des Blutes und des Lymphsystems / Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i></p> <p>Im Detail zeigt sich bei den spezifischen UE Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC²⁹, SUE), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC; SUE), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUE) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin im Vergleich zur Kontrollgruppe.</p>

²⁹ SOC: Systemorganklasse

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>Verschlechterung und damit die Operationalisierung „Verschlechterung“ patientenrelevant.</p> <p>Durch eine wirksame Intervention kann jedoch auch eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden, insbesondere bei Betrachtung einer relativ kurzen Beobachtungsdauer. Außer bei Heilung der Erkrankung oder dauerhafter Remission ist davon auszugehen, dass über die Zeit die Verbesserung nach und nach durch die Progredienz der Erkrankung wieder „neutralisiert“ wird.</p> <p>Die Endpunktereignisse für „Verschlechterung“ oder „Verbesserung“ werden von unterschiedlichen Patienten gebildet und lassen unterschiedliche Aussagen zu patientenrelevanten Vorteilen hinsichtlich der Lebensqualität zu, wie „Vermeidung von Verschlechterung“ oder „Erzielung von Verbesserung“, die – in Abhängigkeit von der Ausgangssituation des Patienten – gleichermaßen erstrebenswert sein können.</p> <p><u>Verteilung der Ausgangswerte und Progredienz der Erkrankung sind zu berücksichtigen</u></p> <p>Wie in der Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Vericiguat ausgeführt, sind die Verteilung der absoluten Werte zu Studienbeginn und</p>	<p><i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse / Diabetische Ketoazidose</i></p> <p>Im Detail zeigt sich bei den spezifischen UE Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UE) und Diabetische Ketoazidose (PT, UE) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die frühe Nutzenbewertung von Empagliflozin für das neue Anwendungsgebiet zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) sowie bei geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF) legt der pharmazeutische Unternehmer die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Preserved vor. Es wurden Patientinnen und Patienten mit chronischer</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)
	<p>der zu erwartenden Krankheitsverlauf bei der Bewertung der Relevanz der Operationalisierung zu berücksichtigen [28].</p> <p>Dabei kommt der Verteilung der Ausgangswerte insbesondere bei zunehmender Höhe des Responsekriteriums eine entscheidende Rolle zu.</p> <p>So ist beispielsweise eine Verbesserung des KCCQ-OSS um 15 Punkte nur für Patienten möglich, deren Ausgangswert unter 85 Punkte beträgt. Patienten mit ≥ 85 Punkten können nicht zum Ergebnis beitragen (Ceiling-Effekt). Obgleich die Patienten der Studie EMPEROR-Preserved zu Studienbeginn symptomatisch waren (NYHA-Klasse \geq II), hatten 27,4% der Patienten – und somit ein relevanter Teil der Studienpopulation – einen KCCQ-OSS Ausgangswert von ≥ 85 Punkten und konnten somit keine Verbesserung der Lebensqualität im Sinne des Responsekriteriums (Verbesserung um</p>	<p>Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit einem LVEF³⁰-Wert ≥ 40 % untersucht, die zusätzlich erhöhte NT-proBNP-Werte aufweisen mussten (bis ≥ 300 pg/ml bzw. ≥ 900 pg/ml bei VHF³¹). Ein Drittel der Erwachsenen in der Studie hatte eine LVEF < 50 %, zwei Drittel eine LVEF ≥ 50 %. Für das Merkmal LVEF < 50 % gegenüber LVEF ≥ 50 % zu Studienbeginn ergab sich keine statistisch signifikante und relevante Effektmodifikation.</p> <p>Die Studienmedikation Empagliflozin bzw. Placebo wurde zusätzlich zu einer medikamentösen Hintergrundtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz sowie weiterer Grunderkrankungen verabreicht, die laut Studienprotokoll</p>

³⁰ LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

³¹ VHF: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern

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>15 Punkte) erreichen. Insofern ist das Vorliegen von Krankheitssymptomen in diesem Zusammenhang nicht maßgeblich.</p> <p>Methodisch kann diesem Umstand durch eine Ceiling-Korrektur begegnet werden. Eine solche Analyse wurde im Dossier zusätzlich zu klassischen Responderanalyse analog zur beschlussrelevanten Analyse in einem anderen Herzinsuffizienz-Verfahren vorgelegt [10].</p> <p>Neben dem Aspekt der Ausgangswerte ist zu berücksichtigen, dass wie im vorherigen Abschnitt ausgeführt, die Progredienz der Erkrankung – insbesondere bei längerer Beobachtungsdauer – dazu führt, dass über die Zeit der Vermeidung der Verschlechterung der Lebensqualität gegenüber der Verbesserung zunehmende Bedeutung zukommt. Mit 2,15 Jahren liegt der Studie EMPEROR-Preserved eine relativ lange mediane Beobachtungsdauer zugrunde.</p> <p>In Anbetracht der Verteilung der Ausgangswerte zu Studienbeginn sowie dem zu erwartenden Krankheitsverlauf ist insbesondere bei einer Responseschwelle von 15% die zusätzliche Betrachtung der „Verschlechterung“ bewertungsrelevant.</p>	<p>nach dem besten Standard gemäß lokalen Leitlinien erfolgen sollte.</p> <p>Die mediane Behandlungsdauer der Studie betrug circa 2 Jahre.</p> <p>Die in der Studie durchgeführte Therapie im Vergleichsarm entspricht weitgehend einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz sowie der zugrundeliegenden Erkrankungen, die als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmt wurde. Trotz bestehender Unsicherheiten wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, sodass die vorliegende Studie zur Bewertung der Gesamtpopulation herangezogen werden kann.</p> <p>Für die Kategorie Mortalität, beim Endpunkt „Gesamtmortalität“ und beim ergänzend dargestellten Endpunkt „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 jeweils beim Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von</p>

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><u>Die etablierte MCID von 5 Punkten im KCCQ ist weiterhin bewertungsrelevant</u></p> <p>Im Anwendungsgebiet der Herzinsuffizienz stellt eine Veränderung des KCCQ um 5 Punkte eine Anwendungsgebiets-spezifische etablierte minimal klinisch relevanten Differenz MCID dar, die eine für den Patienten spürbare Veränderung der Lebensqualität bedeutet [29].</p> <p>So wurde das Responsekriterium von 5 Punkten auch in früheren Nutzenbewertung vom G-BA zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen [10–12, 30].</p> <p>Aus diesen Gründen vertritt BI die Auffassung, dass die im Dossier für den KCCQ dargestellten Responderanalysen zur MCID von 5 Punkten – neben der generischen Responseschwelle von 15 Punkten – zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen sind.</p> <p><u>Responderanalysen für KCCQ-Domänenscores</u></p> <p>Im Dossier wurden zu den Domänen des KCCQ die Ergebnisse der stetigen Auswertungen (gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM)) zu Woche 52 dargestellt, sowie die deskriptiven Werte im Studienverlauf. Aus der Ergebnisdarstellung im Bewertungsverfahren zu Vericiguat [12] ist abzuleiten, dass für die drei genannten Domänen ergänzend</p>	<p>Herzinsuffizienz“, „Gesamthospitalisierung“ und „akute Nierenschädigung“ (erhoben als PT) festgestellt.</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, sowie für den „Gesundheitszustand, erhoben anhand des EQ-5D VAS“, ergeben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Daten für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS vor. Für die Operationalisierung als Verbesserung um $\geq 15\%$ ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied für die Gesamtrate der SUE zum Vorteil von Empagliflozin vor. Für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. Bei einigen spezifischen UE ergaben sich positive Effekte von Empagliflozin.</p>

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	<p>Responderanalysen darzustellen sind. Mit der Stellungnahme legt BI die Ergebnisse der ergänzenden Responderanalysen vor (siehe Tabelle 3 im Anhang am Ende dieser Stellungnahme).</p> <p>Die Auswertungen zeigen konsistente positive Ergebnisse und unterstreichen den deutlichen Vorteil von Empagliflozin hinsichtlich der Lebensqualität.</p> <p><u>Fazit zum Zusatznutzen in der Kategorie Lebensqualität</u></p> <p>Aus den vorliegenden Auswertungen zum KCCQ-OSS ergeben sich für die Responderanalysen basierend auf der im Anwendungsgebiet etablierten MCID von 5 Punkten sowie dem Responsekriterium von 15 Punkten für die beiden gleichermaßen bewertungsrelevanten Operationalisierungen „Verbesserung“ (bei 15% mit Ceiling-Korrektur) und „Verschlechterung“ statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Empagliflozin.</p> <p>Insgesamt zeigen die im Dossier dargestellten Analysen zum KCCQ-OSS somit robuste, statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Empagliflozin, die für die Patienten eine spürbare Linderung der Erkrankung gegenüber der zVT bedeuten. Daraus ergibt sich gemäß AM-NutzenV ein beträchtlicher Zusatznutzen [20].</p> <p>5.6 Relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen</p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte von Empagliflozin bei der Vermeidung von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Vermeidung von Gesamthospitalisierungen, beim Endpunkt akute Nierenschädigung sowie bei den Vorteilen in der Kategorie Nebenwirkungen bei SUE wird insgesamt ein geringer Zusatznutzen für Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken.</p> <p>Es bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Studienpopulation aufgrund des Einschlusskriteriums in Bezug auf erhöhte NT-proBNP-Werte als Bedingung für den Studieneinschluss. Es wurden 38 % der gescreenten Studienteilnehmer aufgrund zu niedriger NT-proBNP-Werte ausgeschlossen, obwohl das zugelassene Anwendungsgebiet keine Limitationen in Bezug auf NT-proBNP-Werte vorsieht.</p> <p>Darüber hinaus sollte die Studienmedikation, Empagliflozin versus Placebo, zusätzlich zu einer medikamentösen Hintergrundtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz sowie weiterer Grunderkrankungen verabreicht werden, die</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)
	<p>Das IQWiG leitet für die Kategorie „Nebenwirkungen“ basierend auf den statistisch signifikanten Vorteilen in der Gesamtrate der SUE sowie bezüglich der Endpunkte „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (SUE), „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (SUE); „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (SUE), Hypertensive Krise (SUE), „Basalzellkarzinom“ (SUE) und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (SUE; nur für Patienten ≥ 70 Jahre) einen „geringeren Schaden mit nicht quantifizierbarem Ausmaß ab.</p> <p>Auch BI leitet einen Zusatznutzen ab, dessen Ausmaß jedoch aus den in Abschnitt 2 dargelegten Gründen quantifiziert werden kann und gemäß der AM-NutzenV als beträchtlich einzustufen ist, da eine Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse erreicht wird [20].</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 System Organ Class) gemäß AM-NutzenV ein beträchtlicher Zusatznutzen erreicht.</p>	<p>laut Studienprotokoll nach dem besten Standard gemäß Leitlinien erfolgen sollte.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird der Behandlung der Komorbiditäten eine besondere Bedeutung beigemessen. Bereits zu Studienbeginn bestand bei mehr als einem Drittel der Patientinnen und Patienten ein unzureichend eingestellter Blutdruck. Es ist unklar, inwiefern bei diesen Personen eine optimale Einstellung des Blutdrucks im Studienverlauf insbesondere im Vergleichsarm erreicht werden konnte.</p> <p>Hinsichtlich der antidiabetischen Behandlung während der Studie wird festgestellt, dass aufgrund des Ausschlusses von SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm und des Einsatzes von GLP-1-Rezeptoragonisten mit $< 5\%$ auch die leitliniengerechte Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 während der Studie mit Unsicherheiten behaftet ist. Insgesamt wird bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen.</p> <p>Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p>

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.53; S.55; S.57; S.61	<p>6. Patientenzahlen</p> <p>Das IQWiG merkt hinsichtlich der im Dossier vorgenommenen Berechnung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation der Gesetzlichen Krankenversicherung an, dass die Berechnung größtenteils nachvollziehbar ist, die Angaben allerdings als unsicher einzuschätzen sind. Dies ist laut IQWiG auf zweierlei Aspekte zurückzuführen: Zum einen sind der vorliegenden Berechnung ebenjene Unsicherheiten inhärent, die bereits bei der Ermittlung der Patientenzahlen im Nutzenbewertungsverfahren Dapagliflozin [31] vorlagen, da diese die Grundlage für die vorliegende Berechnung bilden. Zum anderen wird angemerkt, dass bei den zur Quantifizierung des Anteils der Patienten mit HFpEF herangezogenen Quellen Unsicherheiten hinsichtlich Aktualität und daher Übertragbarkeit auf den heutigen Versorgungskontext vorliegen. Abschließend erfolgt durch das IQWiG eine Berechnung der Patientenzahlen unter Bezugnahme auf die von ihm gebildeten Teilpopulationen (siehe Abschnitt 2). Dabei zieht das IQWiG die bereits im Dossier zitierte Quelle Johansson et al. 2018 [32] heran. BI nimmt zu den oben genannten Aspekten wie folgt Stellung:</p> <p>Aus Sicht von BI wird die vom IQWiG vorgenommene Gruppenbildung und -einteilung aus einer Vielzahl von Gründen als nicht sachgerecht erachtet. Diesbezüglich sei auf die Ausführungen in Abschnitt 2 verwiesen. Die</p>	<p>Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.</p> <p>Insgesamt sind die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers mit Unsicherheiten behaftet, werden dennoch trotz der Unsicherheiten vorliegend berücksichtigt.</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)
	<p>Bewertung der Studienergebnisse und der Umsetzung der zVT ist unter Berücksichtigung der Relevanz der zugrundeliegenden Erkrankungen auf Basis der Gesamtpopulation vorzunehmen.</p> <p>BI begrüßt die Bewertung des IQWiG bezogen auf das Vorgehen im Dossier als nachvollziehbar. Weiterhin nimmt BI die vom IQWiG angemerkten Unsicherheiten bezogen auf das Vorgehen im Dapagliflozin-Verfahren [31] zur Kenntnis. Allerdings werden die im diesbezüglichen Beschluss [10] genannten Patientenzahlen schlussendlich als sachgerechte Grundlage für die weiteren Berechnungen für die Anzahl der Patienten mit HFpEF angesehen.</p> <p>Bezugnehmend auf die durch das IQWiG vorgenommene Berechnung der Teilpopulationen innerhalb der Patientenzahlen sei angemerkt, dass das IQWiG selbst feststellt, dass die von ihm herangezogene Quelle [32] mit Unsicherheiten versehen ist. Dies ist zu unterstreichen, da die zitierte Quelle auf Daten aus ausschließlich einem Land beruht (Schweden) und die zugrunde liegende Datenbasis bereits einige Jahre zurück liegt (2003-2011). Insbesondere vor diesem Hintergrund scheint das Heranziehen einer einzelnen Quelle zur Berechnung der vier Teilpopulationen mit dem zuvor genannten Wunsch des IQWiG nach einer Berechnung mit Spannen zur Adressierung von Unsicherheiten im Widerspruch zu stehen. BI sieht in diesem Zusammenhang die Unsicherheiten bei der Berechnung des IQWiG</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)
	<p>als größer im Vergleich zu der im Dossier vorgenommenen Berechnung an, da letztere eine Vielzahl an Quellen zum Anteil der Patienten mit HFpEF berücksichtigte. Ergänzend begrüßt BI die Tatsache, dass die im Modul 3 [33] berechnete Anzahl Patienten in der Zielpopulation vom IQWiG als Ausgangsbasis für dessen weitere Berechnungen herangezogen wurde. Hieraus folgert BI, dass die im Dossier berichtete Anzahl Patienten in der Zielpopulation in einer plausiblen Größenordnung liegt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Jardiance®. Stand: März 2022; 2022.
2. European Medicines Agency. CHMP assessment report on the significant clinical benefit in comparison with existing therapies in accordance with Article 14(11) of Regulation (EC) No 726/2004; 2022.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5653/2022-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin-D-799.pdf, aufgerufen am 21.07.2022.
4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021; 2021. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-2aufl-vers1.pdf>, aufgerufen am 19.07.2022.
5. Gesundheitsforen Leipzig. Routinedatenanalyse zur Herzinsuffizienz; 2022.
6. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 3; 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-006l_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2021-09_01.pdf, aufgerufen am 15.07.2022.
7. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP et al. 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. *European journal of heart failure* 2017; 19(12):1574–85. doi: 10.1002/ejhf.813.
8. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 A. Symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion. Stand: 28.03.2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5651/2022_03_28_Modul4_Empagliflozin.pdf, aufgerufen am 15.07.2022.
9. Wang M, Li Y, Li S, Lv J. Endothelial Dysfunction and Diabetic Cardiomyopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13:851941. doi: 10.3389/fendo.2022.851941.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4846/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_BAnz.pdf, aufgerufen am 19.07.2022.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5228/2022-01-06_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-704.pdf, aufgerufen am 19.07.2022.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Vericiguat (chronische Herzinsuffizienz). Vom 3. März 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5312/2022-03-03_AM-RL-XII_Vericiguat_D-724_BAnz.pdf, aufgerufen am 15.07.2022.
 13. Filippatos G, Butler J, Farmakis D, Zannad F, Pernille Ofstad A, Pedro Ferreira J et al. Empagliflozin for Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction With and Without Diabetes. *Circulation*. Conference: American Heart Association Scientific Sessions, AHA 2022:101161CIRCULATIONAHA122059785. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059785.
 14. Kruger DF, LaRue S, Estepa P. Recognition of and steps to mitigate anxiety and fear of pain in injectable diabetes treatment. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2015; 8:49–56. doi: 10.2147/DMSO.S71923.
 15. European Medicines Agency. Extension of indication variation assessment report. Jardiance. International non-proprietary name: empagliflozin. EMEA/H/C/002677/II/0055. Invented name: Jardiance; 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0055-epar-assessment-report-variation_en.pdf, aufgerufen am 19.07.2022.
 16. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: Jardiance. International non-proprietary name: empagliflozin. Procedure No. EMEA/H/C/002677/II/0060; 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0060-epar-assessment-report-variation_en.pdf, aufgerufen am 19.07.2022.
 17. Januzzi JL, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ et al. Prognostic Implications of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Cardiac Troponin T in EMPEROR-Preserved. *JACC Heart Fail* 2022; 10(7):512–24. doi: 10.1016/j.jchf.2022.05.004.
 18. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal* 2021; 42(36):3599–726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
 19. Cikes M, Solomon SD. Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. *European heart journal* 2016; 37(21):1642–50. doi: 10.1093/eurheartj/ehv510.
 20. Bundesministerin der Justiz und für Verbraucherschutz. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist; 2019. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>, aufgerufen am 20.07.2022.

21. Bundesministerin der Justiz und für Verbraucherschutz. Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 14 des Gesetzes vom 24. Juni 2022 (BGBl. I S. 959) geändert worden ist; 2022. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/AMG.pdf, aufgerufen am 20.07.2022.
22. Lee DS, Austin PC, Stukel TA, Alter DA, Chong A, Parker JD et al. "Dose-dependent" impact of recurrent cardiac events on mortality in patients with heart failure. *The American journal of medicine* 2009; 122(2):162-169 e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.08.026.
23. Lahoz R, Fagan A, McSharry M, Proudfoot C, Corda S, Studer R. Recurrent heart failure hospitalizations are associated with increased cardiovascular mortality in patients with heart failure in Clinical Practice Research Datalink. *ESC heart failure* 2020; 7(4):1688–99. doi: 10.1002/ehf2.12727.
24. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev* 2016; 37(2):85–98.
25. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 A. Symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Stand: 12.07.2021. Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4934/2021_07_12_Modul4A_Anhang4_G_Empagliflozin.pdf, aufgerufen am 21.07.2022.
26. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Ergebnisse zu Myokardinfarkten in der Studie EMPA-REG Outcome; 2015.
27. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Risk Management Plan v18.1; 2022.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vericiguat (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5092/2021-09-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Vericiguat_D-724.pdf, aufgerufen am 15.07.2022.
29. Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P et al. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. *American heart journal* 2005; 150(4):707–15. doi: 10.1016/j.ahj.2004.12.010.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2614/2016-06-16_AM-RL-XII_Sacubitril_Valsartan_D-207_BAnz.pdf, aufgerufen am 19.07.2022.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4195/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dapagliflozin_D-613.pdf, aufgerufen am 19.07.2022.
32. Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Rydén L, Norhammar A. Type 2 diabetes and heart failure: Characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function. *Diab Vasc Dis Res* 2018; 15(6):494–503. doi: 10.1177/1479164118794619.
33. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Empagliflozin (Jardiance®). Modul 3A. Symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion. Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit

therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. Stand: 28.03.2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5650/2022_03_28_Modul3_Empagliflozin.pdf, aufgerufen am 19.07.2022.

Anhang

Tabelle 3: Ergebnisse für KCCQ Domänenscores (Responder-Analysen) aus EMPEROR-Preserved

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved							
Erhebungszeitpunkt	Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo		
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	OR [95%-KI] ^c	RR [95%-KI] ^d	p-Wert ^d
KCCQ „Körperliche Einschränkung“ (Physical Limitation)							
Verschlechterung um ≥5 Punkte							
Woche 52	2.823	857 (30,4)	2.829	816 (28,8)	0,92 [0,82;1,03]	0,94 [0,87;1,02]	0,1469
Last Value	2.830	966 (34,1)	2.831	890 (31,4)	0,87 [0,78;0,98]	0,92 [0,85;0,98]	0,0169
Verbesserung um ≥5 Punkte							
Woche 52	2.823	1.117 (39,6)	2.829	1.174 (41,5)	1,10 [0,98;1,24]	1,04 [0,98;1,11]	0,1583
Last Value	2.830	1.071 (37,8)	2.831	1.129 (39,9)	1,11 [0,99;1,25]	1,05 [0,99;1,12]	0,1225
Verschlechterung um ≥15 Punkte							
Woche 52	2.823	507 (18,0)	2.829	459 (16,2)	0,87 [0,76;1,00]	0,89 [0,80;1,00]	0,0518
Last Value	2.830	574 (20,3)	2.831	520 (18,4)	0,87 [0,76;1,00]	0,90 [0,81;1,00]	0,0401
Verbesserung um ≥15 Punkte							
Woche 52	2.823	652 (23,1)	2.829	669 (23,6)	1,03 [0,90;1,18]	1,01 [0,92;1,10]	0,8395
Last Value	2.830	616 (21,8)	2.831	664 (23,5)	1,11 [0,97;1,28]	1,06 [0,97;1,16]	0,1831
Verbesserung um ≥15 Punkte [mit Ceiling-Korrektur^e]							
Woche 52	2.823	1.180 (41,8)	2.829	1.241 (43,9)	1,09 [0,98;1,22]	1,05 [0,99;1,12]	0,0940
Last Value	2.830	1.117 (39,5)	2.831	1.221 (43,1)	1,17 [1,05;1,31]	1,09 [1,03;1,16]	0,0034
KCCQ „Soziale Einschränkung“ (Social Limitation)							
Verschlechterung um ≥5 Punkte							
Woche 52	2.700	848 (31,4)	2.686	741 (27,6)	0,83 [0,74;0,94]	0,88 [0,81;0,96]	0,0022
Last Value	2.706	923 (34,1)	2.693	813 (30,2)	0,83 [0,74;0,94]	0,89 [0,82;0,96]	0,0023
Verbesserung um ≥5 Punkte							
Woche 52	2.700	1.137 (42,1)	2.686	1.210 (45,0)	1,13 [1,01;1,28]	1,05 [0,99;1,11]	0,0967
Last Value	2.706	1.106 (40,9)	2.693	1.172 (43,5)	1,12 [0,99;1,26]	1,05 [0,99;1,11]	0,1321
Verschlechterung um ≥15 Punkte							
Woche 52	2.700	504 (18,7)	2.686	412 (15,3)	0,79 [0,68;0,91]	0,83 [0,73;0,93]	0,0012
Last Value	2.706	590 (21,8)	2.693	505 (18,8)	0,83 [0,72;0,95]	0,86 [0,78;0,96]	0,0056
Verbesserung um ≥15 Punkte							
Woche 52	2.700	726 (26,9)	2.686	765 (28,5)	1,06 [0,93;1,22]	1,02 [0,94;1,11]	0,5843
Last Value	2.706	739 (27,3)	2.693	746 (27,7)	0,98 [0,86;1,13]	0,98 [0,91;1,06]	0,6399

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved							
Erhebungszeitpunkt	Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo		
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	OR [95%-KI] ^c	RR [95%-KI] ^d	p-Wert ^d
Verbesserung um ≥15 Punkte (mit Ceiling-Korrektur^e)							
Woche 52	2.700	1.445 (53,5)	2.686	1.517 (56,5)	1,14 [1,02;1,27]	1,06 [1,01;1,11]	0,0186
Last Value	2.706	1.427 (52,7)	2.693	1.463 (54,3)	1,07 [0,96;1,20]	1,03 [0,98;1,08]	0,1981
KCCQ „Psychische Einschränkung“/„psychische Lebensqualität“ (Quality of Life)							
Verschlechterung um ≥5 Punkte							
Woche 52	2.867	902 (31,5)	2.884	812 (28,2)	0,86 [0,76;0,97]	0,91 [0,84;0,98]	0,0115
Last Value	2.869	974 (33,9)	2.886	852 (29,5)	0,81 [0,72;0,92]	0,88 [0,82;0,95]	0,0006
Verbesserung um ≥5 Punkte							
Woche 52	2.867	1.351 (47,1)	2.884	1.482 (51,4)	1,19 [1,06;1,33]	1,07 [1,02;1,12]	0,0069
Last Value	2.869	1.341 (46,7)	2.886	1.446 (50,1)	1,14 [1,01;1,28]	1,05 [1,00;1,10]	0,0458
Verschlechterung um ≥15 Punkte							
Woche 52	2.867	547 (19,1)	2.884	470 (16,3)	0,83 [0,72;0,96]	0,87 [0,78;0,97]	0,0104
Last Value	2.869	615 (21,4)	2.886	493 (17,1)	0,75 [0,66;0,86]	0,81 [0,73;0,90]	<0,0001
Verbesserung um ≥15 Punkte							
Woche 52	2.867	896 (31,3)	2.884	964 (33,4)	1,08 [0,96;1,23]	1,03 [0,96;1,11]	0,3597
Last Value	2.869	899 (31,3)	2.886	1.002 (34,7)	1,16 [1,03;1,32]	1,07 [1,00;1,15]	0,0469
Verbesserung um ≥15 Punkte (mit Ceiling-Korrektur^e)							
Woche 52	2.867	1.247 (43,5)	2.884	1.337 (46,4)	1,11 [1,00;1,24]	1,06 [1,00;1,12]	0,0419
Last Value	2.869	1.224 (42,7)	2.886	1.349 (46,7)	1,17 [1,05;1,30]	1,09 [1,03;1,15]	0,0033
<p>a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten (Patienten ohne Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn, sowie Patienten mit fehlenden Werten für Modell-Einflussgrößen wurden von der Analyse ausgeschlossen).</p> <p>b: Anzahl Patienten mit Ereignis.</p> <p>c: OR [95% KI] berechnet mittels logistischer Regression mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, eGFR-Wert und LVEF zu Studienbeginn. KI nach Wald (Details analog siehe Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>d: RR [95% KI] berechnet mittels Log-Link-Poisson-Modell mit robusten Varianzschätzern mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, eGFR-Wert und LVEF zu Studienbeginn. KI nach Wald (Details analog siehe Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>e: In dieser Analyse wurden Patienten mit >85 Punkten zum Studienbeginn als Responder gewertet, wenn ihr Wert zum Erhebungszeitpunkt weiterhin >85 war.</p> <p>CSS: Clinical Summary Score; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); OR: Odds ratio; OSS: Overall Summary Score; RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); TSS: Total Symptom Score</p>							

5.2 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	20.07.2022
Stellungnahme zu	Empagliflozin/Jardiance®
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH Katrín Knerr-Rupp Brucknerstraße 1 55127 Mainz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.07.2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung [1] für Empagliflozin (Jardiance®) in dem neuen Anwendungsgebiet chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (Heart Failure with preserved Ejection Fraction, HFpEF) 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 angewendet.</p> <p>Der G-BA legt für die Indikation „Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion“ folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) fest:</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• <i>Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome</i>	
<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 deutschen Versorgungsalltag zu beleuchten.</p>	<p>Die Einbindung von externen Sachverständigen liegt im Ermessen des IQWiG.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

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)
25-26	<p>Anmerkung: Umsetzung der zVT</p> <p>In der hier für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie EMPEROR-Preserved hatten die eingeschlossenen Patienten und Patientinnen zusätzlich zu einer HFpEF zu ca. 50% einen Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) und zu ca. 50% eine chronische Nierenerkrankung (CKD) zu Studienbeginn. Dies nimmt das IQWiG zum Anlass anhand vorliegender Begleiterkrankungen die nachfolgenden insgesamt vier Teilpopulationen zu bestimmen für die dann im Detail unterschiedliche Umsetzungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom IQWiG geschlussfolgert werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Patientinnen und Patienten ohne T2DM und ohne CKD 2) Patientinnen und Patienten ohne T2DM und mit CKD 3) Patientinnen und Patienten mit T2DM und mit CKD 4) Patientinnen und Patienten mit T2DM und ohne CKD <p>Nach der Einschätzung von Novo Nordisk weicht das IQWiG mit diesem Vorgehen von der vom G-BA festgelegten zVT eben für die Indikation „Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion“ ab, indem es über die Begleiterkrankungen vier getrennte Subpopulationen definiert</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Empagliflozin:</p> <p>Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome.</p> <p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Derzeit existieren keine Arzneimittel zur gezielten Behandlung der Herzinsuffizienz mit erhaltener Reduktionsfraktion (HFpEF) sowie mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF). Laut</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

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>und für diese Subgruppen wiederum verschiedene Ausgestaltungen der zVT fordert.</p> <p>Während das IQWiG für die Teilpopulation 1) von einer hinreichenden Umsetzung der zVT ausgeht, werden in den Teilpopulationen 2) und 3) Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zVT festgestellt sowie für Teilpopulation 4) geschlussfolgert, dass die zVT für diese Teilpopulation eben nicht umgesetzt worden sei. Die Unsicherheiten in der Umsetzung der zVT für die Teilpopulationen 2) und 3) seien laut dem IQWiG v.a. auf eine nicht optimale Behandlung der CKD zurückzuführen. Dies wird dadurch begründet, dass SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin) unabhängig vom Vorliegen eines T2DM einen Zusatznutzen in der Behandlung der CKD bieten würden. Es ist in diesem Zusammenhang darauf hinzuweisen, dass nach Eintrag in das Studienregister ClinicalTrials.gov die Studie EMPEROR-Preserved am 26.04.2021 beendet wurde [2], der Zusatznutzen für Dapagliflozin im neuen Anwendungsgebiet chronische Niereninsuffizienz vom G-BA allerdings erst am 17.02.2022 beschlossen worden ist [3].</p> <p>Wie das IQWiG selbst weiter schreibt, hat die Behandlung der CKD mit SGLT2-Inhibitoren zwar seitdem bereits vereinzelt Eingang in Leitlinienempfehlungen gefunden, inwiefern der Einsatz allerdings tatsächlich bereits Eingang in den deutschen Versorgungskontext gefunden hat, ist jedoch auch für das IQWiG unklar.</p>	<p>Leitlinien soll insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF eine adäquate Behandlung der relevanten Komorbiditäten – wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus Typ 2, chronische Nierenerkrankung und Dyslipoproteinämien – sowie der Begleitsymptome sichergestellt werden. Bei Vorliegen einer HFmrEF wird von den Leitlinien eine Behandlung gemäß Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion empfohlen.</p> <p>Hinsichtlich der Grunderkrankungen handelt es sich bei der Studienpopulation um eine heterogene Population. Der als Hintergrundtherapie durchgeführten medikamentösen Therapie der Grunderkrankungen kommt bei der Bewertung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine besondere Bedeutung zu.</p> <p>Zu Studienbeginn erhielt die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Antihypertensiva. So wurde bei etwa 80 % eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARB verabreicht; bei ca. 86 % wurden jeweils Betarezeptorenblocker bzw. Diuretika eingesetzt. Eine Therapie mit MRA erhielten etwa</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

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>Bei der Auswahl von zVT sollte nach Ansicht von Novo Nordisk die tatsächlich stattfindende Versorgung berücksichtigt werden, da sie maßgeblich für die der GKV entstehenden Kosten ist und durchaus – neben den Leitlinien – auch den anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse widerspiegelt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Im Sinne von Transparenz wäre es daher wünschenswert, wenn in der Nutzenbewertung des IQWiG der Stellenwert von SGLT-2-Inhibitoren und speziell vom Wirkstoff Dapagliflozin unter Einbezug des tatsächlichen deutschen Versorgungskontextes, der Laufzeit der hier bewerteten EMPEROR-Preserved, und dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin im neuen Anwendungsgebiet</p>	<p>37 % und mit ARNI³² wurden etwa 2 % der Patientinnen und Patienten behandelt, je zu Studienbeginn.</p> <p>Über eine Abfrage im elektronischen Case Report Form bei den Prüffärztinnen und -ärzten wurde zudem berichtet, dass fast alle Studienteilnehmer zu Studienbeginn eine bestmögliche oder besttoleriertere Behandlung für die Herzinsuffizienz sowie Begleitbehandlung erhielten. Dennoch war bereits zum Studieneinschluss bei mehr als einem Drittel der Patientinnen und Patienten der Blutdruck unzureichend eingestellt (systolisch ≥ 140 mmHg oder diastolisch ≥ 90 mmHg).</p> <p>Grundsätzlich waren Anpassungen der Therapie im Studienverlauf möglich, jedoch sollten orale Diuretika mindestens eine Woche vor der Randomisierung auf einer stabilen Dosis sein. Anpassungen</p>

³² ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor bestehend aus der Fixkombination mit Sacubitril und Valsartan

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

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>chronische Niereninsuffizienz erläutert werden würde. Darüber hinaus wäre es wünschenswert, wenn in der Nutzenbewertung des IQWiG näher ausgeführt werden würde, wie es zu der Unterscheidung in vier unterschiedliche Teilpopulationen kam und v.a. auf welcher evidenzbasierte Basis das IQWiG solche Änderungen, nach dem Verständnis von Novo Nordisk abweichend von der festgelegten zVT des G-BA, vornimmt.</p>	<p>durch neu begonnene oder veränderte Therapien während der Studie erfolgten in Bezug auf ACE-Hemmer oder ARB bei 3,8 % im Interventions- gegenüber 4,3 % im Vergleichsarm, während dies in Bezug auf MRA bei 8,0 % im Interventions- gegenüber 9,0 % im Vergleichsarm der Fall war. Eine Anpassung der Therapie mit ARNI erfuhr 1,7 % der Teilnehmer im Interventions- gegenüber 2,6 % im Vergleichsarm während der Studie.</p> <p>Mit Ausnahme der Studienmedikation im Interventionsarm war der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren in der Studie ausgeschlossen. Darüber hinaus gab es keine Einschränkungen bezüglich der medikamentösen Begleitbehandlungen.</p> <p>Hinsichtlich der antidiabetischen Begleitbehandlung während der Studie wird festgestellt, dass bereits zu Studienbeginn knapp 40 % der Studienteilnehmer eine medikamentöse antidiabetische Therapie erhalten haben. Der HbA1c-Wert bei den Patientinnen und Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn lag im Mittel bei 7,2 %. Im Studienverlauf erfuhr 13,1 % der Personen im Interventions- respektive 15,8 % im Vergleichsarm eine Anpassung der antidiabetischen Therapie. Es liegen jedoch keine Angaben zu den Gründen für eine erfolgte oder nicht erfolgte Therapieanpassung bzw. -umstellung vor, sowie dazu, ob es sich um eine Neuinitiierung, Dosissteigerung oder Dosisreduktion handelte. Aufgrund des Ausschlusses des Einsatzes von SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

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>wurden diese in der Kontrolle nicht eingesetzt. Der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten blieb während der Studie unter 5 %.</p> <p>Insgesamt deuten die in der Studie verabreichten medikamentösen Begleittherapien darauf hin, dass bei den untersuchten Personen die Komorbiditäten weitgehend angemessen behandelt wurden. Es verbleiben insbesondere Unsicherheiten, inwiefern bei mehr als einem Drittel der Studienteilnehmern, bei denen bereits zu Studienbeginn der Blutdruck unzureichend eingestellt war, eine optimale Einstellung des Blutdrucks im Studienverlauf insbesondere im Vergleichsarm erreicht werden konnte.</p> <p>Des Weiteren konnte jegliche Begleitbehandlung im ärztlichen Ermessen bis auf den Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm durchgeführt werden. Der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten blieb während der Studie unter 5 %.</p> <p>Angesichts der Tatsache, dass aufgrund der manifesten Herzinsuffizienzkrankung ein sehr hohes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bestand, und demzufolge eine hinreichende Hypertoniebehandlung sowie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten laut Leitlinienempfehlungen angezeigt gewesen wäre, ist die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie mit</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

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)
		Unsicherheiten behaftet. Trotz dieser Unsicherheiten wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, sodass die vorliegende Studie für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2022. IQWiG-Berichte-Nr. 1382, Empagliflozin (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5653/2022-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin-D-799.pdf (letzter Zugriff 20.07.2022)
2. ClinicalTrials.gov. Study Record Detail. EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Preserved Ejection Fraction (EMPEROR-Preserved). [EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Preserved Ejection Fraction \(EMPEROR-Preserved\) - Full Text View - ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04113122) (letzter Zugriff 20.07.2022)
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz). Beschlussfassung 17.02.2022. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/734/#nutzenbewertung> (letzter Zugriff 20.07.2022)

5.3 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer

Datum	21. Juli 2022
Stellungnahme zu	Empagliflozin (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion), Nr. 1382, A22-39, Version 1.0, Stand: 29.06.2022
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft,

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>In Abhängigkeit von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) werden verschiedene Formen der Herzinsuffizienz unterschieden. Die Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) wird abgegrenzt von der Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF). Eine Zwischenform stellt die Herzinsuffizienz mit geringgradig reduziert LVEF (heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF) dar.</p> <p>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. 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 (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. Bei Hyperglykämie bewirkt Empagliflozin eine verstärkte renale Glukoseausscheidung und damit eine insulinunabhängige Blutzuckersenkung.</p> <p>2021 erhielt Empagliflozin außerdem eine Zulassung zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer, chronischer</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)
Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Die Zulassung wurde im März 2022 erweitert auf Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion. Der genaue Wirkmechanismus bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist noch nicht geklärt. Diskutiert werden neben der diuretischen Wirkung auch Auswirkungen auf den Myokardstoffwechsel und auf kardiale Ionenkanäle.	

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. 13	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der Zusatznutzen von Empagliflozin wird bewertet bei Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer HFpEF. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Empagliflozin</p> <table border="1" data-bbox="331 746 1205 1082"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 746 660 794">Patientenpopulation</th> <th data-bbox="660 746 1205 794">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 794 660 1082">Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit HFpEF^b</td> <td data-bbox="660 794 1205 1082">eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome^c</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b. Eine HFpEF ist im Kontext der vorliegenden Bewertung definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %. c. Es wird davon ausgegangen, dass die Gabe von Empagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie erfolgt und dass die Patienten in beiden Studienarmen optimal behandelt werden: es wird eine leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung der</p>	Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit HFpEF ^b	eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome ^c	<p>Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.09.2022):</p> <p>Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Empagliflozin:</p> <p>Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome</p>
Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit HFpEF ^b	eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome ^c					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 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> <p>HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion</p> <p>Der G-BA definiert die HFpEF als Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %. Diese Definition weicht von aktuellen Leitlinien ab. Sowohl die</p>	<p>Es werden verschiedene Formen der chronischen Herzinsuffizienz unterschieden^{33, 34}. Empagliflozin wurde bereits für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zugelassen und im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet³⁵. Mit der nun vorliegenden Anwendungsgebietserweiterung ist Empagliflozin zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) zugelassen, und somit auch bei erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) und bei geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF), indiziert. Demzufolge werden für das vorliegend neue Anwendungsgebiet von Empagliflozin Erwachsene mit</p>

³³ Jardiance EPAR Scientific Conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0060-epar-assessment-report-variation_en.pdf

³⁴ Nationale Versorgungsleitlinie Herzinsuffizienz (2019): <https://www.leitlinien.de/nvl/html/nvl-chronische-herzinsuffizienz/3-auflage/kapitel-6#section-1>

³⁵ Beschluss über die frühe Nutzenbewertung von Empagliflozin (chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion mit LVEF ≤ 40 %) vom 06.01.2022 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/716/#beschluesse>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nationale Versorgungsleitlinie (NVL) (1) als auch die ESC-Guideline (2) und AHA/ACC/HFSA-Guideline (3) fordern für die Diagnose einer HFpEF eine LVEF ≥ 50 %. Eine Herzinsuffizienz mit einer LVEF von 40–49 % wird übereinstimmend als Zwischenform zwischen HFpEF und HFrfEF betrachtet und als HFmrEF bezeichnet. Die AHA/ACC/HFSA-Guideline grenzt darüber hinaus noch eine HFimpEF (HF with improved EF) ab, wenn bei einer HFrfEF eine Besserung oder Normalisierung der LVEF auftritt.</p> <p>Die medikamentöse Therapie der HFpEF beinhaltet in erster Linie eine optimierte Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen. Die größte prognostische Relevanz hat dabei die Therapie der arteriellen Hypertonie. Außerdem sollen bei Zeichen einer Flüssigkeitsretention symptomorientiert Diuretika gegeben werden. Laut AHA/ACC/HFSA-Guideline kann zusätzlich bei ausgewählten Patienten – insbesondere bei Patienten im unteren LVEF-Bereich der HFpEF – eine Therapie mit MRA (Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten), ARB (Angiotensinrezeptorblocker) und ARNI (Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren) erwogen werden (Class IIb). Diese Empfehlung stützt sich auf geringe numerische Vorteile im Interventionsarm, die keine Signifikanz erreichten, sowie auf post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen. Nach Einschätzung der NVL-Herzinsuffizienz ist die Verbesserung klinisch relevanter Endpunkte durch ACE(Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer, ARB, MRA, ARNI, Digitalis und Phosphodiesterase-5-Hemmer nicht belegt.</p>	<p>chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion sowie HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %), und damit insgesamt mit einem LVEF > 40 % betrachtet.</p> <p>Während für die Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrfEF) verschiedene Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen zugelassen sind, wie z. B. ACE-Hemmer, ARB, Betarezeptorenblocker, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) u.a., sind derzeit keine Arzneimittel zur gezielten Behandlung der Herzinsuffizienz mit erhaltener Reduktionsfraktion (HFpEF) sowie mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF), spezifisch zugelassen.</p> <p>Insgesamt ist die Evidenzlage für die Behandlung von Patientinnen und Patienten sowohl mit HFpEF als auch mit HFmrEF limitiert. Laut Leitlinienempfehlungen²² sollen bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF insbesondere die relevanten Komorbiditäten behandelt werden, und bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit HFmrEF wird eine Behandlung analog wie bei Patientinnen und Patienten mit HFrfEF empfohlen.</p> <p>In Übereinstimmung mit nationalen und internationalen Leitlinien erachtet der G-BA es als angezeigt, patientenindividuell und unter Berücksichtigung der Art und der Ausprägung der vorliegenden Komorbiditäten zu behandeln. Demnach wird als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen</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 gibt nur wenige Daten zur Therapie von Patienten mit HFmrEF. Die NVL-Herzinsuffizienz empfiehlt insbesondere bei symptomatischen Patienten eine Behandlung wie bei einer HFerEF. Basis der Herzinsuffizienztherapie bei HFerEF sind ACE-Hemmer bzw. bei Unverträglichkeit ARB sowie ab NYHA-Klasse II Betablocker. MRA werden empfohlen bei persistierender Symptomatik unter ACE-Hemmern/ARB und Betablockern. Im Amendment zur 3. Auflage wird außerdem für die Therapieeskalation mit einem SGLT-2-Inhibitor oder ARNI eine starke Empfehlung ausgesprochen. Auch die ESC-Guideline und die AHA/ACC/HFSA-Guideline geben eine abgeschwächte Empfehlung (Class IIb) für die Therapie mit ACE-Hemmern, ARB, Betablockern, MRA und ARNI bei Patienten mit HFmrEF. Die AHA/ ACC/ HFSA-Guideline empfiehlt für Patienten mit HFimpEF eine Fortsetzung der Therapie wie bei HFerEF.</p> <p>Zusammenfassend schließt die Definition des G-BA sowohl Patienten mit HFpEF als auch Patienten mit HFmrEF/HFimpEF ein. Die festgelegte ZVT ist aus Sicht der AkdÄ für Patienten mit HFpEF sachgerecht. Dagegen berücksichtigt die ZVT relevante Therapieoptionen für Patienten mit Zwischenformen der Herzinsuffizienz (HFmrEF/HFimpEF) nicht.</p>	<p>Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome bestimmt.</p> <p>In der zulassungsbegründenden Studie für das neue Anwendungsgebiet wurde Empagliflozin als Zusatz zur Standardtherapie verabreicht. Daher wird davon ausgegangen, dass Empagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz bei HFpEF sowie HFmrEF eingesetzt wird. Es 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, Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt. Die adäquate Behandlung der Grunderkrankung sollte dabei 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>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 14–21</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 94–121</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurde die Studie EMPEROR-Preserved vorgelegt.</p> <p>Die Studie EMPA-TROPISM (n = 84) wird sowohl vom pU als auch vom IQWiG nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da unklar ist, bei wie vielen Patienten eine LVEF > 40 % vorlag.</p> <p>Studiendesign und Endpunkte von EMPEROR-Preserved</p> <p><u>Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> doppelblinde, multizentrische randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Empagliflozin mit Placebo im 	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin legt der pharmazeutische Unternehmer die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Preserved vor, in der Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit erhaltener Ejektionsfraktion, definiert als LVEF > 40 %, untersucht wurden. Für eine Aufnahme in die Studie mussten die Teilnehmer außerdem erhöhte NT-proBNP³⁶-Werte aufweisen, die gemäß Einschlusskriterien wie folgt festgelegt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - NT-proBNP > 300 pg/ml, sofern weder Vorhofflimmern noch Vorhofflattern vorlag - NT-proBNP > 900 pg/ml bei Vorliegen von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern. <p>Zudem mussten die Patientinnen und Patienten entweder an einer strukturellen Herzerkrankung leiden, wie Vergrößerung des linken Vorhofs und/oder linksventrikuläre Hypertrophie, oder innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening aufgrund der Herzinsuffizienz hospitalisiert worden sein.</p>

³⁶ NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verhältnis 1:1, jeweils in Kombination mit einer optimierten Standardtherapie</p> <p><u>Studiendauer</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ereignisgesteuerte Studie: Studienende nach 841 Ereignissen des primären Endpunkts bei einer medianen Behandlungsdauer von 23 Monaten • Screening bis vier Wochen, Nachbeobachtung 30 Tage <p><u>Studienpopulation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 5988 Patientinnen und Patienten <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • LVEF > 40 % • NT-proBNP(N-terminal pro-Brain natriuretic Peptide)-Werte > 300 pg/ml (Patienten ohne Vorhofflimmern oder -flattern) bzw. > 900 pg/ml (Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern) • Nachweis einer strukturellen Herzerkrankung (Vergrößerung des linken Vorhofs/linksventrikuläre Hypertrophie) oder Hospitalisierung innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening aufgrund von Herzinsuffizienz • eGFR \geq 20 ml/min/1,73m² <p><u>Ausschlusskriterien (Auswahl)</u></p>	<p>Insgesamt wurden 5988 Studienteilnehmer eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme Empagliflozin versus Placebo randomisiert und nach den folgenden Kriterien stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - geographische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien, Andere) - eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (<60 ml/min/1,73 m², \geq60 ml/min/1,73 m²) - LVEF (< 50 %; \geq 50 %). <p>Ein Drittel der Erwachsenen in der Studie hatte eine LVEF < 50 %, zwei Drittel eine LVEF \geq 50 %.</p> <p>Jeweils bei der Hälfte der Teilnehmer lag bei Studieneinschluss ein Diabetes mellitus Typ 2 bzw. eine chronische Nierenerkrankung (CKD), definiert als eGFR < 60 ml/min/1,73 m², vor. Inwieweit sich diese Teilpopulationen überlappen, ist unklar. Bei etwa 13 % der Studienpopulation wurde nur ein Diabetes mellitus Typ 2 – ohne CKD diagnostiziert.</p> <p>Die Behandlung mit Empagliflozin erfolgte gemäß Empfehlungen der Fachinformation. In der Studie wurde neben der Studienmedikation eine medikamentöse Hintergrundtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus sowie weiterer Grunderkrankungen verabreicht, die laut Studienprotokoll nach dem besten Standard gemäß lokalen Leitlinien und Empfehlungen erfolgen sollte.</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"> • Myokardinfarkt, Schlaganfall/TIA oder größere kardiovaskuläre Eingriffe ≤ 90 Tage vor Studienbeginn • Vorhofflimmern/Vorhofflattern mit einer Ruheherzfrequenz > 110 Schläge/min • systolischer Blutdruck ≥ 180 mmHg • relevante Klappenfehler • Kardiomyopathie aufgrund von Infiltrationserkrankungen, Akkumulationserkrankungen, Muskeldystrophien • hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (jeweils adjudiziert) <p><u>Patientencharakteristika</u></p> <p>Die Patientencharakteristika sind zwischen den Armen ausgeglichen (Tabelle 2). 45 % der Patienten kamen aus Europa. Bei der Hälfte der Patienten war ein T2DM (Typ 2 Diabetes mellitus) und/oder eine CKD (chronische Nierenerkrankung) bekannt. Jeder vierte Patient war im Jahr vor dem Studieneinschluss mindestens einmal wegen Herzinsuffizienz im Krankenhaus behandelt worden.</p>	<p>Die Studie EMPEROR-Preserved wurde ereignisgesteuert durchgeführt; dabei betrug die mediane Behandlungsdauer etwa 2 Jahre. Es wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfasst.</p> <p>Weitere Informationen bezüglich der Patientencharakteristika können aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-39) entnommen werden.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																													
	<p>Tabelle 2: Patientencharakteristika in der Studie EMPEROR-Preserved (Baseline)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Empagliflozin</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter [Jahre], MW (SD)</td> <td>72 (9)</td> <td>72 (10)</td> </tr> <tr> <td>Frauen, %</td> <td>45</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>ischämische Ätiologie HF, %</td> <td>36</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>LVEF [%], MW (SD)</td> <td>54 (9)</td> <td>54 (9)</td> </tr> <tr> <td>LVEF < 50 %, %</td> <td>33</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>NYHA II, %</td> <td>81</td> <td>82</td> </tr> <tr> <td>NYHA III, %</td> <td>18</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>NYHA IV, %</td> <td>< 1</td> <td>< 1</td> </tr> <tr> <td>Vorhofflimmern/-flattern, %</td> <td>53</td> <td>52</td> </tr> <tr> <td>Diabetes mellitus Typ 2, %</td> <td>49</td> <td>49</td> </tr> <tr> <td>HbA_{1c}* [%], MW (SD)</td> <td>7,2 (1,5)</td> <td>7,3 (1,5)</td> </tr> <tr> <td>systolischer RR [mmHg], MW (SD)</td> <td>132 (16)</td> <td>132 (16)</td> </tr> <tr> <td>eGFR [ml/min/1,73 m²], MW (SD)</td> <td>61 (20)</td> <td>61 (20)</td> </tr> <tr> <td>eGFR < 60 ml/min/1,73 m², %</td> <td>50</td> <td>50</td> </tr> </tbody> </table>		Empagliflozin	Placebo	Alter [Jahre], MW (SD)	72 (9)	72 (10)	Frauen, %	45	45	ischämische Ätiologie HF, %	36	35	LVEF [%], MW (SD)	54 (9)	54 (9)	LVEF < 50 %, %	33	33	NYHA II, %	81	82	NYHA III, %	18	18	NYHA IV, %	< 1	< 1	Vorhofflimmern/-flattern, %	53	52	Diabetes mellitus Typ 2, %	49	49	HbA _{1c} * [%], MW (SD)	7,2 (1,5)	7,3 (1,5)	systolischer RR [mmHg], MW (SD)	132 (16)	132 (16)	eGFR [ml/min/1,73 m ²], MW (SD)	61 (20)	61 (20)	eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² , %	50	50	
	Empagliflozin	Placebo																																													
Alter [Jahre], MW (SD)	72 (9)	72 (10)																																													
Frauen, %	45	45																																													
ischämische Ätiologie HF, %	36	35																																													
LVEF [%], MW (SD)	54 (9)	54 (9)																																													
LVEF < 50 %, %	33	33																																													
NYHA II, %	81	82																																													
NYHA III, %	18	18																																													
NYHA IV, %	< 1	< 1																																													
Vorhofflimmern/-flattern, %	53	52																																													
Diabetes mellitus Typ 2, %	49	49																																													
HbA _{1c} * [%], MW (SD)	7,2 (1,5)	7,3 (1,5)																																													
systolischer RR [mmHg], MW (SD)	132 (16)	132 (16)																																													
eGFR [ml/min/1,73 m ²], MW (SD)	61 (20)	61 (20)																																													
eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² , %	50	50																																													

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" data-bbox="331 395 1205 639"> <tr> <td data-bbox="331 395 734 443">NT-proBNP [pg/ml], Median</td> <td data-bbox="734 395 965 443">994</td> <td data-bbox="965 395 1205 443">946</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="331 443 1205 639"> eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate; HF: Herzinsuffizienz; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MW: Mittelwert; NT-proBNP: N-terminal pro-Brain natriuretic Peptide; NYHA: New York Heart Association; RR: Blutdruck; SD: Standardabweichung *bei Patienten mit Diabetes mellitus </td> </tr> </table> <p data-bbox="331 659 1205 1324"> Bei einem Drittel der eingeschlossenen Patienten lag die LVEF unter 50 %. In der Studie EMPEROR-Preserved wird somit eine gemischte Population aus Patienten mit HFpEF und HFmrEF untersucht. Zudem sind die in EMPEROR-Preserved gewählten NT-proBNP-Schwellenwerte deutlich höher als in aktuellen Leitlinien (1-3): Während diese Leitlinien lediglich einen NT-proBNP-Wert > 125 pg/ml (bzw. > 365 pg/ml bei Vorhofflimmern) für die Diagnose einer Herzinsuffizienz angeben, mussten für den Studieneinschluss die NT-proBNP > 300 pg/ml (Patienten ohne Vorhofflimmern oder -flattern) bzw. > 900 pg/ml (Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern) liegen. In der Studie EMPEROR-Preserved führten die NT-proBNP-Schwellenwerte zu einer hohen Selektion der Studienteilnehmer, da etwa 38 % der gescreenten Patienten allein aufgrund zu niedriger NT-proBNP-Werte von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden. Durch abweichende LVEF- und NT-proBNP-Schwellenwerte gibt es aus Sicht der AkdÄ relevante Unterschiede zwischen der durch die Zulassung abgedeckten Zielpopulation und der Studienpopulation von EMPEROR-Preserved. </p>	NT-proBNP [pg/ml], Median	994	946	eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate; HF: Herzinsuffizienz; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MW: Mittelwert; NT-proBNP: N-terminal pro-Brain natriuretic Peptide; NYHA: New York Heart Association; RR: Blutdruck; SD: Standardabweichung *bei Patienten mit Diabetes mellitus				
NT-proBNP [pg/ml], Median	994	946							
eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate; HF: Herzinsuffizienz; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MW: Mittelwert; NT-proBNP: N-terminal pro-Brain natriuretic Peptide; NYHA: New York Heart Association; RR: Blutdruck; SD: Standardabweichung *bei Patienten mit Diabetes mellitus									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 18–19, 21–29</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 118, 121</p>	<p><u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u></p> <p>Nach Einschätzung der AkdÄ ist die Studiendauer von im Median 23 Monaten ausreichend für den Endpunkt „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“. Für die Untersuchung der zweiten Komponente des primären Endpunktes – kardiovaskulärer Tod – erscheint eine Studiendauer von fünf Jahren notwendig.</p> <p>Die festgelegte ZVT beinhaltet eine „optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen [...] sowie der Begleitsymptome.“ Aus Sicht des IQWiG wurde die Therapie des T2DM und der CKD aufgrund der Studienkonzeption inadäquat (T2DM ohne CKD) bzw. fraglich adäquat (CKD mit/ohne T2DM) umgesetzt. Die Umsetzung der symptomatischen Therapie wird durch das IQWiG nicht diskutiert.</p> <p>Die AkdÄ teilt die Einschätzung des IQWiG, dass aufgrund der Studienkonzeption Zweifel an der adäquaten Umsetzung der ZVT bestehen. Aus Sicht der AkdÄ betrifft dies jedoch alle Patienten mit T2DM, die eine manifeste CVD (kardiovaskuläre Erkrankung) oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko haben, unabhängig von dem Vorliegen einer CKD: Die NVL zu T2DM empfiehlt für Patienten mit komorbider, relevanter CVD die Kombination von Metformin plus SGLT2-Inhibitoren oder GLP-1-RA (Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonist). Bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko soll eine individuelle Therapieentscheidung getroffen werden (4). In der Studie EMPEROR-Preserved durften SGLT2-Inhibitoren im Kontrollarm jedoch nicht eingesetzt werden und nur knapp 1 % der Patienten erhielten einen GLP-1-RA.</p>	<p><u>Unsicherheit der Studienpopulation</u></p> <p>Durch die oben genannten Einschlusskriterien bezüglich der erhöhten NT-proBNP-Werte fand eine Selektion der infrage kommenden Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und LVEF > 40 % statt, die bereits die Screeningphase durchlaufen hatten. Dies führte zu einer Einschränkung der Studienpopulation. Demnach wurden 38 % 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-Preserved wurden insbesondere Patientinnen und Patienten untersucht, die 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>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Derzeit existieren keine Arzneimittel zur gezielten Behandlung der Herzinsuffizienz mit erhaltener Reduktionsfraktion (HFpEF) sowie mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF). Laut Leitlinien soll insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF eine adäquate Behandlung der relevanten Komorbiditäten</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 ist unklar, wie viele Patienten in der Studie EMPEROR-Preserved an T2DM und einer manifesten CVD litten. Im Dossier des pU wird lediglich erwähnt, dass insgesamt bei 36 % der Patienten eine ischämische Genese der Herzinsuffizienz vorliegt. Es ist aufgrund der Patientencharakteristika anzunehmen, dass bei den meisten Patienten mit T2DM weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren vorlagen und somit ein „hohes“ kardiovaskuläres Risiko bestand.</p> <p>Für die Behandlung des T2DM mit SGLT-2-Inhibitoren liegt aus Sicht des IQWiG bei gleichzeitig bestehender CKD nur begrenzte Evidenz vor. Diese Einschätzung entspricht jedoch nicht der Fachinformation, laut der Empagliflozin erst bei einer GFR < 30 ml/min für Patienten mit T2DM nicht empfohlen wird (5). Auch die aktuelle NVL Typ-2-Diabetes schränkt ihre Empfehlung zu SGLT2-Inhibitoren nicht auf Patienten mit einer GFR > 60ml/min ein. Nach Einschätzung der AkdÄ ist bei Patienten mit T2DM – unabhängig von einer komorbiden CKD – nicht gesichert, dass eine entsprechend dem kardiovaskulären Risiko individuell optimierte Therapie des T2DM erfolgte.</p> <p>Die medikamentöse Therapie der CKD konzentriert sich auf die Behandlung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen übereinstimmend ACE-Hemmer oder ARB als Mittel der Wahl bei Hypertonus und CKD (6;7). Es liegen keine spezifischen Daten zur Medikation der Teilgruppe mit CKD vor. Der Anteil der Patienten mit ACE-Hemmer/ARB/ARNI in der Gesamtgruppe ist hoch (80 %). Wie auch das IQWiG anmerkt, sind SGLT2-Inhibitoren in der Therapie der CKD noch nicht etabliert. Nach Einschätzung der AkdÄ</p>	<p>– wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus Typ 2, chronische Nierenerkrankung und Dyslipoproteinämien – sowie der Begleitsymptome sichergestellt werden. Bei Vorliegen einer HFmrEF wird von den Leitlinien eine Behandlung gemäß Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion empfohlen.</p> <p>Hinsichtlich der Grunderkrankungen handelt es sich bei der Studienpopulation um eine heterogene Population. Der als Hintergrundtherapie durchgeführten medikamentösen Therapie der Grunderkrankungen kommt bei der Bewertung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine besondere Bedeutung zu.</p> <p>Zu Studienbeginn erhielt die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Antihypertensiva. So wurde bei etwa 80 % eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARB verabreicht; bei ca. 86 % wurden jeweils Betarezeptorenblocker bzw. Diuretika eingesetzt. Eine Therapie</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ist eine insgesamt hinreichende Umsetzung der ZVT bezüglich der CKD anzunehmen.</p> <p>Weitere Unsicherheiten bezüglich der ZVT bestehen unabhängig davon, dass SGLT2-Inhibitoren im Kontrollarm verboten waren: Bei Studienbeginn war der Blutdruck bei mehr als einem Drittel der Patienten unzureichend eingestellt (systolisch ≥ 140 mmHg oder diastolisch ≥ 90 mmHg). Es ist unklar, weshalb trotzdem laut Einschätzung der Prüfarzte 99,6 % der Patienten bereits zu Studienbeginn „die beste, verträgliche und dabei leitliniengerechte Therapie der Herzinsuffizienz sowie der Begleiterkrankungen bzw. -symptome erhielten“ (Dossier pU, Modul 4A S. 118). Im Studienverlauf waren die mittleren Blutdruckwerte unter Empagliflozin geringfügig niedriger (systolisch $-1,2$ mmHg) (8). Dieser Unterschied erscheint klinisch nicht relevant. Allerdings wären aus Sicht der AkdÄ Angaben wünschenswert gewesen, ob im Studienverlauf ein größerer Anteil der Patienten eine ausreichende Blutdruckeinstellung erreichte. Zudem fehlen bei der Begleittherapie Angaben zur cholesterinsenkenden Therapie.</p>	<p>mit MRA erhielten etwa 37 % und mit ARNI³⁷ wurden etwa 2 % der Patientinnen und Patienten behandelt, je zu Studienbeginn.</p> <p>Über eine Abfrage im elektronischen Case Report Form bei den Prüfarztinnen und -ärzten wurde zudem berichtet, dass fast alle Studienteilnehmer zu Studienbeginn eine bestmögliche oder besttoleriertere Behandlung für die Herzinsuffizienz sowie Begleitbehandlung erhielten. Dennoch war bereits zum Studieneinschluss bei mehr als einem Drittel der Patientinnen und Patienten der Blutdruck unzureichend eingestellt (systolisch ≥ 140 mmHg oder diastolisch ≥ 90 mmHg).</p> <p>Grundsätzlich waren Anpassungen der Therapie im Studienverlauf möglich, jedoch sollten orale Diuretika mindestens eine Woche vor der Randomisierung auf einer stabilen Dosis sein. Anpassungen durch neu begonnene oder veränderte Therapien während der Studie erfolgten in Bezug auf ACE-Hemmer oder ARB bei 3,8 % im Interventions- gegenüber 4,3 % im Vergleichsarm, während dies in Bezug auf MRA bei 8,0 % im Interventions-</p>

³⁷ ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor bestehend aus der Fixkombination mit Sacubitril und Valsartan

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Weiterhin ist unklar, ob bei Patienten mit HFmrEF/HFimpEF eine leitliniengerechte Therapie der Herzinsuffizienz erfolgte, d. h. beispielsweise eine Intensivierung der Herzinsuffizienztherapie durch einen MRA.</p> <p>In der Kontrollgruppe erfolgte häufiger eine Intensivierung der diuretischen Therapie als unter Empagliflozin (16 % vs. 20 %), dennoch reduzierte sich das Körpergewicht unter Empagliflozin im Studienverlauf deutlich stärker als in der Kontrollgruppe (−1,4 kg vs. −0,1 kg) ((8), siehe auch (9)). Nach Einschätzung der AkdÄ spricht der unterschiedliche Gewichtsverlauf dafür, dass die diuretische Therapie unter Placebo nicht in dem Maße adaptiert wurde, wie es der diuretischen Wirkung von Empagliflozin im Interventionsarm entsprach.</p>	<p>gegenüber 9,0 % im Vergleichsarm der Fall war. Eine Anpassung der Therapie mit ARNI erfuhren 1,7 % der Teilnehmer im Interventions- gegenüber 2,6 % im Vergleichsarm während der Studie.</p> <p>Mit Ausnahme der Studienmedikation im Interventionsarm war der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren in der Studie ausgeschlossen. Darüber hinaus gab es keine Einschränkungen bezüglich der medikamentösen Begleitbehandlungen.</p> <p>Hinsichtlich der antidiabetischen Begleitbehandlung während der Studie wird festgestellt, dass bereits zu Studienbeginn knapp 40 % der Studienteilnehmer eine medikamentöse antidiabetische Therapie erhalten haben. Der HbA1c-Wert bei den Patientinnen und Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn lag im Mittel bei 7,2 %. Im Studienverlauf erfuhren 13,1 % der Personen im Interventions- respektive 15,8 % im Vergleichsarm eine Anpassung der antidiabetischen Therapie. Es liegen jedoch keine Angaben zu den Gründen für eine erfolgte oder nicht erfolgte Therapieanpassung bzw. -umstellung vor, sowie dazu, ob es sich um eine Neuintiierung, Dosissteigerung oder Dosisreduktion handelte. Aufgrund des Ausschlusses des Einsatzes von SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm wurden diese in der Kontrolle nicht eingesetzt. Der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten blieb während der Studie unter 5 %.</p> <p>Insgesamt deuten die in der Studie verabreichten medikamentösen Begleittherapien darauf hin, dass bei den untersuchten Personen die Komorbiditäten weitgehend</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>angemessen behandelt wurden. Es verbleiben insbesondere Unsicherheiten, inwiefern bei mehr als einem Drittel der Studienteilnehmern, bei denen bereits zu Studienbeginn der Blutdruck unzureichend eingestellt war, eine optimale Einstellung des Blutdrucks im Studienverlauf insbesondere im Vergleichsarm erreicht werden konnte.</p> <p>Des Weiteren konnte jegliche Begleitbehandlung im ärztlichen Ermessen bis auf den Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm durchgeführt werden. Der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten blieb während der Studie unter 5 %.</p> <p>Angesichts der Tatsache, dass aufgrund der manifesten Herzinsuffizienzerkrankung ein sehr hohes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bestand, und demzufolge eine hinreichende Hypertoniebehandlung sowie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten laut Leitlinienempfehlungen angezeigt gewesen wäre, ist die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie mit Unsicherheiten behaftet. Trotz dieser Unsicherheiten wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, sodass die vorliegende Studie für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.</p>
IQWiG Dossier-	<u>Endpunkte</u> (Empagliflozin vs. Placebo)	<u>Mortalität</u>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bewertung S. 29–46 Dossier pU Modul 4A S. 123–278	<p>Gesamtmortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> • 14,1 % vs. 14,3 %; relatives Risiko (RR) 1,00 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,87–1,15); p = 0,989 <p>Kardiovaskuläre Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> • 7,3 % vs. 8,2 %; RR 0,91 (95 % CI 0,76–1,09); p = 0,295 <p>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (erstes Ereignis)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8,6 % vs. 11,8 %; RR 0,71 (95 % CI 0,60–0,83); p < 0,001 <p>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 407 vs. 541; RR 0,73 (95 % CI 0,61–0,88); p = 0,001 <p>Gesamthospitalisierung (erstes Ereignis)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 42,4 % vs. 44,8 %; RR 0,92 (95 % CI 0,85–0,99); p = 0,032 <p>Gesamthospitalisierung (inklusive wiederholter Ereignisse)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2566 vs. 2769; RR 0,93 (95 % CI 0,85–1,01); p = 0,101 <p>Bezüglich folgender Endpunkte besteht kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtpopulation der Studie EMPEROR-Preserved:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myokardinfarkt • Schlaganfall 	<p><i>Gesamtmortalität und ergänzend dargestellt kardiovaskulärer Tod</i></p> <p>Weder für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ noch für den ergänzend dargestellten Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i></p> <p>Der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ wurde als Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Auftreten von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (erste und wiederholte) sowie Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz mit intensivmedizinischer Behandlung erhoben. Für die frühe Nutzenbewertung ist die Operationalisierung über die Zeit bis zum ersten Ereignis führend.</p> <p>Bei den Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz in der Regel bei einer Verschlechterung der Symptomatik wegen ihrer Herzinsuffizienzerkrankung. Daher kann eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz im vorliegenden Fall als Annäherung an den klinischen Zustand einer Symptomverschlechterung angesehen werden. Damit gibt der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“</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) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), jeweils mit Verbesserung ≥ 15 Punkte • kombinierter renaler Endpunkt (chronische Dialyse, Nierentransplantation, anhaltende Abnahme der eGFR um mehr als 40 % oder eine anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn) bzw. < 10 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn) <p>Subgruppenanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Effektmodifikation oben genannter Endpunkte durch T2DM oder CKD • erhöhtes Risiko unter Empagliflozin für Myokardinfarkte bei Frauen (1,8 % vs. 0,9 %, RR 2,13 (95 % CI 1,06–4,26), p = 0,033; p für Interaktion: 0,044) • tendenziell erhöhte Gesamtmortalität bei Patienten mit NYHA III/IV (23,5% vs. 20,0%, RR 1,26 (95 % CI 0,98–1,63), p = 0,0715; p für Interaktion: 0,0352) • signifikante Interaktionen zwischen MRA-Therapie bei Studienbeginn und Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen (Erstereignisse, wiederholte Ereignisse und intensivmedizinische Behandlungen) 	<p>Rückschlüsse auf die krankheitsspezifische Morbidität und wird in diesem speziellen Fall herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ für die Zeit bis zum ersten Ereignis zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Für die Operationalisierung „inklusive wiederholter Ereignisse“ zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.</p> <p><i>Gesamthospitalisierung</i></p> <p>Der Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ wurde als Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung jeglicher Ursache und als Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (erste und wiederholte) erhoben. Für die frühe Nutzenbewertung ist die Operationalisierung über die Zeit bis zum ersten Ereignis herangezogen führend.</p> <p>Beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ für die Zeit bis zum ersten Ereignis zeigt sich in der Studie EMPEROR-Preserved ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm. Für die Operationalisierung „inklusive wiederholter Ereignisse“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.</p> <p><i>Myokardinfarkt und Schlaganfall</i></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"> • überwiegend positive Trendtests sowie einzelne signifikante Interaktionen zwischen Baseline-LVEF und Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen bei der präspezifizierten 3-Kategorien-Einteilung (< 50 % vs. 50 % bis < 60 % vs. ≥ 60 %), beispielsweise negativer Interaktionstest bei alleiniger Berücksichtigung erstmaliger Ereignisse, positiver Interaktionstest bei Berücksichtigung wiederholter Ereignisse • keine signifikanten Interaktionen zwischen Baseline-LVEF und Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen bei Unterteilung der LVEF gemäß dem Stratifizierungsfaktor (LVEF < 50 % vs. ≥ 50 %) • kein Trend (p = 0,0751) für eine Beeinflussung Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierungen bei der 7-Kategorien-Einteilung der Baseline-LVEF (5 %-Cut-offs von 45 % bis 70 %) mit inkonsistenten Ergebnissen in der Subgruppe mit LVEF 65 % bis < 70 % 	<p>Bei den Endpunkten „Myokardinfarkt“ und „Schlaganfall“ zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für den Endpunkt „Myokardinfarkt“ ergibt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Bei Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Empagliflozin. Bei Männern 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, der sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammensetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - „chronische Dialyse“, - „Nierentransplantation“, - „anhaltende eGFR³⁸ < 15 ml/min/1,73 m²“ (sofern eine eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn vorlag) bzw.

³⁸ eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE)</p> <p><u>Schwerwiegende UE (SUE)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 38,6 % vs. 41,6 %; RR 0,93 (95 % CI 0,87–0,99); p = 0,019 <p><u>Harnwegsinfektionen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 7,9 % vs. 6,1 %; RR 1,30 (95 % CI 1,08–1,57); p = 0,006 <p><u>symptomatischer Hypotonus (8)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 6,6 % vs. 5,2 %; RR 1,26 (95 % CI 1,03–1,54); p = 0,026 <p><u>Genitalinfektionen (8)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2,2 % vs. 0,7 %; RR 3,04 (95 % CI 1,88–4,90); p < 0,001 <p><u>allergische Hautreaktionen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2,6 % vs. 1,8 %; RR 1,44 (95 % CI 1,02–2,03); p = 0,036 <p>Ketoazidosen waren selten und unter Empagliflozin nicht gehäuft (0,1 % in beiden Studienarmen).</p> <p><u>Bewertung von Effektivität und Sicherheit</u></p> <p>Unter Empagliflozin bestand keine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität oder der kardiovaskulären Mortalität. Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz wurden über den Behandlungszeitraum von 23 Monaten um absolut 3,2 % reduziert. Dieser Effekt ist aus Sicht der AkdÄ von eher geringer klinischer</p>	<p>„anhaltende eGFR < 10 ml/min/1,73 m²“ (sofern eine eGFR < 30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn vorlag), oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - „anhaltende Reduktion der eGFR um ≥ 40 %“. <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.</p> <p>Bei der Hälfte der Studienteilnehmer der Studie EMPEROR-Preserved betrug die eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m². Eine relative „Reduktion der eGFR um ≥ 40 %“ bei solch hohen Ausgangswerten der eGFR ist hinsichtlich des Schweregrads nicht vergleichbar mit den übrigen Einzelkomponenten wie z.B. „chronische Dialyse“ oder „Nierentransplantation“. Eine Zusammenfassung aller drei Einzelkomponenten in einem kombinierten Endpunkt ist daher nicht sinnvoll und kann nicht interpretiert werden. Der Endpunkt wird deshalb nicht herangezogen und lediglich ergänzend dargestellt.</p> <p>Weder für den kombinierten renalen Endpunkt, noch für die jeweiligen Einzelkomponenten ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Akute Nierenschädigung</i></p> <p>In der Studie EMPEROR-Preserved wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten einer akuten Nierenschädigung (erhoben als PT akute Nierenschädigung gemäß Medizinischem Wörterbuch für</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Relevanz, zumal die Anzahl der Gesamthospitalisierungen nicht signifikant beeinflusst wurde. Die Symptomreduktion ist zumindest teilweise durch den diuretischen Effekt von Empagliflozin und die hierdurch insgesamt intensivere diuretische Therapie im Interventionsarm erklärbar (siehe oben: unterschiedlicher Gewichtsverlauf und unterschiedliche Anpassungen der diuretischen Begleittherapie in Kontroll- und Interventionsgruppe). Zudem ist auffällig, dass sich die reduzierte Symptomlast nicht in einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität widerspiegelt.</p> <p>Subgruppenanalysen zeigen eine ähnliche Effektivität von Empagliflozin bei Patienten mit und ohne T2DM oder CKD. Aus Sicht der AkdÄ kann deshalb die Effektivität von Empagliflozin in der Gesamtpopulation der Studie EMPEROR-Preserved bewertet werden.</p> <p>Bei einer 3-Kategorien-Einteilung der Baseline-LVEF (< 50 % vs. 50 % bis < 60 % vs. ≥ 60 %) bestehen einzelne signifikante Interaktionen zwischen LVEF und Hospitalisierungshäufigkeit, nicht</p>	<p>Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung³⁹⁾ als sekundärer Endpunkt (Wirksamkeit) untersucht. Dieser Endpunkt wird zur frühen Nutzenbewertung herangezogen, er bildet jedoch nur einen Teilaspekt der patientenrelevanten Ereignisse der renalen Morbidität ab. Für eine umfassende Abbildung der renalen Morbidität (unter Berücksichtigung von z. B. chronische Niereninsuffizienz und Dialyse) liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Für den Endpunkt akute Nierenschädigung (PT) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.</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 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>

³⁹ MedDRA

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aber bei einer dichotomen (< 50 % vs. ≥ 50 %) oder 7-Kategorien-Einteilung. Insgesamt scheint sich allerdings die Effektivität von Empagliflozin mit zunehmender LVEF zu verringern. So besteht ein positiver Trendtest nicht nur bei der Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung (sowohl Erstereignisse als auch wiederholte Ereignisse), sondern auch bei Gesamthospitalisierungen und Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Ursache (siehe auch (9)).</p> <p>Subgruppenanalysen legen nahe, dass mit MRA vorbehandelte Patienten deutlich weniger von Empagliflozin hinsichtlich Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierungen profitieren als Patienten ohne MRA-Therapie. Es ist unklar, ob Empagliflozin auch bei leitliniengerechter Therapie der HFmrEF/HFimpEF zu einer Reduktion Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierungen geführt hätte.</p> <p>Unter den spezifischen UE waren Genitalinfektionen, Harnwegsinfektionen, (symptomatische) Hypotonien und allergische Hautreaktionen unter Empagliflozin signifikant gehäuft. Die Reduktion von SUE dürfte zumindest teilweise auf der symptomatischen Besserung der Herzinsuffizienz beruhen. Patienten < 70 Jahre profitierten in einer Subgruppenanalyse nicht von Empagliflozin hinsichtlich der Reduktion von SUE der Atemwege und des Brusttraums (4,5 % vs. 3,9 %; RR 1,16 (95 % CI 0,77–1,74), p = 0,467; p für Interaktion: 0,008). Ein höheres Patientenalter war bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte kein Effektmodifikator. Pathophysiologisch erscheint eine Beeinflussung von Atemwegserkrankungen durch Empagliflozin nicht plausibel.</p>	<p><u>Lebensqualität</u></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 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>Für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS operationalisiert als Verbesserung um ≥ 15 % ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</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>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei einer insgesamt kleinen Fallzahl von SUE der Atemwege und des Brustraums (n = 90 Ereignisse bei Patienten < 70 Jahre) ist der positive Interaktionstest am ehesten zufallsbedingt.</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.</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 / Hypertensive Krise / Basalzellkarzinom</i></p> <p>Im Detail zeigt sich bei den spezifischen UE Harnwegsinfektion (PT⁴⁰, UE), Hypertensive Krise (PT, SUE) und Basalzellkarzinom (PT, SUE) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den</p>

⁴⁰ PT: bevorzugter Begriff

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin im Vergleich zur Kontrollgruppe.</p> <p><i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen / Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen / Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems / Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i></p> <p>Im Detail zeigt sich bei den spezifischen UE Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC⁴¹, SUE), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC; SUE), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUE) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin im Vergleich zur Kontrollgruppe.</p>

⁴¹ 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><i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse / Diabetische Ketoazidose</i></p> <p>Im Detail zeigt sich bei den spezifischen UE Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UE) und Diabetische Ketoazidose (PT, UE) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Nach Einschätzung der AkdÄ lässt sich aus den vorliegenden Daten allenfalls ein geringer Zusatznutzen ableiten. Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität wurden durch Empagliflozin nicht beeinflusst. Die gezeigte Reduktion von Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen ist aus Sicht der AkdÄ klinisch von eher geringer Relevanz, zumal keine Verbesserung von Lebensqualität und Gesundheitszustand gezeigt wurde und ein signifikanter Effekt nur bei Patienten ohne MRA-Vorbehandlung bestand. Außerdem gibt es Hinweise, dass die Gesamtmortalität bei NYHA III/IV unter Empagliflozin erhöht sein könnte, sowie Hinweise auf eine eventuell erhöhte Rate an Myokardinfarkten bei Frauen.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht lediglich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, da die Aussagesicherheit der Studie EMPEROR-Preserved eingeschränkt ist durch oben beschriebene Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit von Studien- und Zielpopulation (hohe Selektion durch strenge NT-proBNP Schwellenwerte, Einbezug von Patienten mit HFmrEF) und der Umsetzung der Begleittherapie (inadäquate Behandlung des T2DM bei Patienten mit CVD oder hohem kardiovaskulärem Risiko,</p>	<p>In der Kategorie Mortalität zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Vermeidung von Todesfällen.</p> <p>In der Kategorie Morbidität für die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Gesamthospitalisierung und akute Nierenschädigung (erhoben als PT) ergibt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin gegenüber dem Kontrollarm. Bei den kardiovaskulären Morbiditätsendpunkten Myokardinfarkt und Schlaganfall zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin in der Gesamtrate der SUE. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt. Bei einigen spezifischen UE ergaben sich positive Effekte von Empagliflozin.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>relevanter Anteil von Patienten mit unzureichend eingestelltem Hypertonus, intensivere diuretische Behandlung der Patienten im Interventionsarm).</p>	<p>Es bestehen Unsicherheiten bei der Selektion der Patienten mit erhöhten NT-proBNP-Werten. Insgesamt wird bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, allerdings verbleiben auch diesbezüglich Unsicherheiten. Daher wird die Aussagesicherheit in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte von Empagliflozin bei der Vermeidung von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Gesamthospitalisierungen, beim PT akute Nierenschädigung sowie bei den Vorteilen in der Kategorie Nebenwirkungen wird unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Empagliflozin abgeleitet.</p>
	<p>Fazit</p> <p>Laut aktuellen Leitlinien besteht abweichend von der Festlegung des G-BA eine HFpEF erst bei einer LVEF > 50 %. Die AkdÄ sieht einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Empagliflozin bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit einer LVEF > 40 %.</p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte von Empagliflozin bei der Vermeidung von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Vermeidung von Gesamthospitalisierungen, beim Endpunkt akute Nierenschädigung sowie bei den Vorteilen in der Kategorie Nebenwirkungen bei SUE wird insgesamt ein geringer Zusatznutzen für Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.</p> <p>Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</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: 11. Juli 2022). AWMF-Reg-Nr.: nvl-006. – Langfassung. 3. Auflage, Version 3: ÄZQ 2021.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al.: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599-3726.
3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D et al.: 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145: e895-e1032.
4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Nationale Versorgungsleitlinie: Typ-2-Diabetes: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-2aufl-vers1.pdf> (letzter Zugriff: 11. Juli 2022). AWMF-Reg-Nr.: nvl-001. – Langfassung. 2. Auflage, Version 1: ÄZQ 2021.
5. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, GmbH LD: Fachinformation "Jardiance® 10 mg, 20 mg Filmtabletten". Stand: März 2022.
6. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM): DEGAM Leitlinie Nr. 22: Versorgung von Patienten mit chronischer nichtdialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-048l_S3_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz__2021-01.pdf (letzter Zugriff: 11. Juli 2022). S3-Leitlinie, AWMF-Register-Nr. 053-048, Stand: Juni 2019.
7. Tomson CRV, Cheung AK, Mann JFE et al.: Management of blood pressure in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis: synopsis of the 2021 KDIGO clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2021; 174: 1270-1281.
8. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al.: Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction (Supplementary appendix). *N Engl J Med* 2021; 385: 1451-1461.
9. Packer M, Butler J, Zannad F et al.: Effect of Empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: EMPEROR-preserved trial (Supplemental material). *Circulation* 2021; 144: 1284-1294.

5.4 Stellungnahme der DGK, DGIM, DGPR, DDG

Datum	19.07.2022
Stellungnahme zu	Empagliflozin Jardiance®
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (DGPR) Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGK, DGIM, DGPR, DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Einleitung</p> <p>Die chronische Herzinsuffizienz ist die häufigste Diagnose stationär behandelter Patient*innen in Deutschland. Die Zahl der stationär aufgenommenen Patient*innen 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. Ein besonders wichtiges Therapieziel für herzinsuffiziente Patient*innen ist die Absenkung der Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz, da sie die Lebensqualität gravierend belastet, ein besonders negatives prognostisches Signal darstellt und erhebliche Kosten im Gesundheitssystem verursacht. Patient*innen mit einer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz weisen eine sehr hohe Rehospitalisierungsrate von 20-30% in den ersten 90 Tagen nach Krankenhausentlassung auf (4) und haben auch eine deutlich erhöhte Sterberate von 20-30% im ersten Jahr nach der Krankenhausentlassung (5).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Es werden im Wesentlichen zwei Formen der Herzinsuffizienz unterschieden, i) die Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion</p>	<p>Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.09.2022):</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(HFrEF) mit einer Linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 40\%$ und die Herzinsuffizienz mit erhaltener (i.e. „preserved“) Pumpfunktion (HFpEF). Nach den neuesten internationalen Leitlinien (6,7) werden Patienten mit $LVEF > 40\%$ unterteilt in Patient*innenn mit wenig reduzierter Pumpfunktion (HFmrEF, LVEF 41-49%) und Patient*innen mit eindeutig erhaltener Pumpfunktion (HFpEF, LVEF $\geq 50\%$).</p> <p>Die Standardmedikation der HFrEF besteht aus einer 4-fach-Therapie aus i) einem Hemmstoff des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) (i.e. einem Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmer, einem AT1-Antagonisten, oder Sacubitril/Valsarta), ii) einem Beta-blocker, iii) einem Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA), und iv) einem SGLT2-Inhibitor (Empagliflozin oder Dapagliflozin). Alle diese Therapien haben eine Klasse I Empfehlung für HFrEF-Patient*innen in den aktuellen Leitlinien. Die Empfehlung für Dapagliflozin bzw. Empagliflozin bei HFrEF-Patient*innen basiert auf den Daten aus den Studien DAPA-HF und EMPEROR-Reduced (8,9).</p> <p>Für HFmrEF-Patient*innen gibt es einige wenige sehr vorsichtig formulierte Empfehlungen (Empfehlung: IIb, Evidenzklasse: C) für RAS-Inhibitoren, Beta-Blocker und MRAs. Für HFpEF-Patienten gibt es keine spezifischen Empfehlungen, außer, dass Diuretika für das symptomatische Management der Patient*innen sowie eine Komorbiditäten-orientierte Grundtherapie gegeben werden sollte (jeweils I C).</p>	<p>Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF $> 50\%$) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49%)</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF $> 50\%$) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49%)</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Empagliflozin:</p> <p>Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome</p>

Stellungnehmer: DGK, DGIM, DGPR, DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es werden verschiedene Formen der chronischen Herzinsuffizienz unterschieden^{42, 43}. Empagliflozin wurde bereits für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zugelassen und im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet⁴⁴. Mit der nun vorliegenden Anwendungsgebietserweiterung ist Empagliflozin zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) zugelassen, und somit auch bei erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) und bei geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF), indiziert. Demzufolge werden für das vorliegend neue Anwendungsgebiet von Empagliflozin Erwachsene mit chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion sowie HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %), und damit insgesamt mit einem LVEF > 40 % betrachtet.</p>

⁴² Jardiance EPAR Scientific Conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0060-epar-assessment-report-variation_en.pdf

⁴³ Nationale Versorgungsleitlinie Herzinsuffizienz (2019): <https://www.leitlinien.de/nvl/html/nvl-chronische-herzinsuffizienz/3-auflage/kapitel-6#section-1>

⁴⁴ Beschluss über die frühe Nutzenbewertung von Empagliflozin (chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion mit LVEF ≤ 40 %) vom 06.01.2022 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/716/#beschluesse>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Während für die Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) verschiedene Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen zugelassen sind, wie z. B. ACE-Hemmer, ARB, Betarezeptorenblocker, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) u.a., sind derzeit keine Arzneimittel zur gezielten Behandlung der Herzinsuffizienz mit erhaltener Reduktionsfraktion (HFpEF) sowie mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF), spezifisch zugelassen.</p> <p>Insgesamt ist die Evidenzlage für die Behandlung von Patientinnen und Patienten sowohl mit HFpEF als auch mit HFmrEF limitiert. Laut Leitlinienempfehlungen²² sollen bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF insbesondere die relevanten Komorbiditäten behandelt werden, und bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit HFmrEF wird eine Behandlung analog wie bei Patientinnen und Patienten mit HFrEF empfohlen.</p> <p>In Übereinstimmung mit nationalen und internationalen Leitlinien erachtet der G-BA es als angezeigt, patientenindividuell und unter Berücksichtigung der Art und der Ausprägung der vorliegenden Komorbiditäten zu behandeln. Demnach wird als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome bestimmt.</p>

Stellungnehmer: DGK, DGIM, DGPR, DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>SGLT2-Inhibitoren sind eine relativ neue Substanzklasse, die über eine Hemmung des Natrium-Glucose-Transporters am proximalen Tubulus der Niere die Natrium- und Glukoseausscheidung steigern. Letzterer Effekt tritt nicht nur bei Patient*innen mit Diabetes, sondern auch bei Personen ohne Stoffwechselerkrankungen auf. Hinweise für eine Abnahme der Sterblichkeit und Hospitalisierungsraten zeigte sich für Empagliflozin und Dapagliflozin in großen, randomisierten Sicherheitsstudien zu Diabetes mellitus (EMPA-REG OUTCOME; DECLARE-Studie) (10,11). In Fortführung dieser Studien, wurden einerseits für HFrEF-Patient*innen die DAPA-HF und EMPEROR-Reduced (8,9) und andererseits für HFpEF-Patient*innen die EMPEROR-Preserved-Studie mit Empagliflozin (12) durchgeführt sowie die DELIVER-Studie mit Dapagliflozin initiiert (13). Die Ergebnisse der DELIVER-Studie werden am 27. August 2022 beim Kongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie vorgestellt. Alle diese Studien wurden bei Herzinsuffizienz-Patient*innen mit und ohne Diabetes mellitus durchgeführt.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>In DAPA-HF und EMPEROR-Reduced waren die wesentlichen Ergebnisse (hoch-signifikante Reduktion des kombinierten primären Endpunkt kardiovaskulären Todes, der Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen oder Notfallvorstellungen wegen Herzinsuffizienz hoch-signifikante Reduktion der ersten und nachfolgenden Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen sowie Nephroprotektion mit reduzierten Abfall der eGFR) sehr ähnlich und für diese wie auch für die moderate Reduktion der kardiovaskulären</p>	<p>Link zur Bewertung der Studie DAPA-HF: https://www.g-ba.de/beschluesse/4846/</p> <p>Link zur Bewertung der Studie EMPEROR-Reduced: https://www.g-ba.de/beschluesse/5228/</p>

Stellungnehmer: DGK, DGIM, DGPR, DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sterblichkeit (meta-analytisch -14%) nicht signifikant unterschiedlich in beiden Studien, wie eine prädefinierte Metaanalyse dieser beiden großen Untersuchungen ergab (14). Die Behandlungseffekte waren nicht unterschiedlich bei Diabetiker*innen und Nicht-Diabetiker*innen 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*innen initiierten möglichst Leitlinien empfohlenen Begleittherapie.</p>	
<p>2. Stand des Wissens</p> <p>Empagliflozin ist seit 2021 bei erwachsenen Patient*innen zur Behandlung einer symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zugelassen. Seit April 2022 ist Empagliflozin auch bei erwachsenen Patient*innen zur Behandlung einer symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion zugelassen.</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Empagliflozin (Jardiance) gemäß Fachinformation</p> <p>Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz angewendet.</p> <p>Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.09.2022):</p> <p>Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)</p>
<p>3. Dossier und Bewertung von Empagliflozin bei symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit</u></p>

3.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Empagliflozin gehört zu einer Substanzklasse, die erstmals bei HFpEF-Patient*innen mit und ohne Diabetes mellitus getestet wurden. Für HFpEF-Patient*innen gibt es bisher keine spezifischen Therapieempfehlungen, da vorangegangene Studien (CHARM-Preserved mit Candesartan; DIG (ancillary) mit Digitalis; I-PRESERVED mit Irbesartan; TOPCAT mit Spironolacton; und PARAGON-HF mit Sacubitril/Valsartan) alle nicht erfolgreich waren und daher nicht zu einer Zulassung für die Therapie von HFpEF-Patient*innen geführt haben. Laut aktuellen Leitlinien besteht die Standardtherapie von Patient*innen mit HFpEF in einer Komorbiditäten-orientierte Grundtherapie sowie – soweit notwendig – im symptomatischen Management der Patient*innen mit Diuretika (jeweils I C).

In der Anamnese hatten Patient*innen in EMPEROR-Preserved 90,5% Hypertonus, 51% Vorhofflimmern und 49% Diabetes mellitus. Die Herzinsuffizienz-Ätiologie der Patient*innen wurde von den behandelnden Ärzt*innen in 35-36% der Fälle als ischämisch angegeben. Die Komorbiditäten-orientierte Grundtherapie wurde mit einer Therapieintensität von ACE-Inhibitoren/ARB/ARNi von 80-81%, Betablockern 86-87%, und Mineralocortikoid-Antagonisten 37-38% wesentlich intensiver durchgeführt als in der klinischen Behandlungsrealität in Deutschland (12).

Aus unserer Sicht sind damit die Vorgaben der nationalen Versorgungsleitlinie für HFpEF-Patient*innen hier erfüllt, in der es keine spezifische Therapieempfehlung für HFpEF-Patient*innen gibt (15).

geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Empagliflozin:

Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Derzeit existieren keine Arzneimittel zur gezielten Behandlung der Herzinsuffizienz mit erhaltener Reduktionsfraktion (HFpEF) sowie mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF). Laut Leitlinien soll insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF eine adäquate Behandlung der relevanten Komorbiditäten – wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus Typ 2, chronische Nierenerkrankung und Dyslipoproteinämien – sowie der Begleitsymptome sichergestellt werden. Bei Vorliegen einer HFmrEF wird von den Leitlinien eine Behandlung gemäß Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion empfohlen.

Hinsichtlich der Grunderkrankungen handelt es sich bei der Studienpopulation um eine heterogene Population. Der als Hintergrundtherapie durchgeführten medikamentösen Therapie der Grunderkrankungen kommt bei der Bewertung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine besondere Bedeutung zu.

Zu Studienbeginn erhielt die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Antihypertensiva. So wurde bei etwa 80 % eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARB verabreicht; bei ca.

Stellungnehmer: DGK, DGIM, DGPR, DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG bemängelt ausführlich, dass für Patient*innen</p> <ul style="list-style-type: none"> - ohne T2DM und mit CKD - mit T2DM und mit CKD - mit T2DM und ohne CKD <p>jeweils kein SGLT-2 Inhibitor in der Vergleichstherapie eingesetzt wurde und somit möglicherweise keine optimale Therapie erfolgte, bzw. die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht ausreichend umgesetzt wurde. Dies ist aus klinischer Sicht in nicht nachvollziehbar, da für Empagliflozin und für die weiteren SGLT-2 Inhibitoren von therapeutischen Klasseneffekten auszugehen ist. Damit hätte die Gabe eines anderen SGLT-2 Inhibitors in der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine sinnvolle Studie zur Wirkung von Empagliflozin unmöglich gemacht.</p>	<p>86 % wurden jeweils Betarezeptorenblocker bzw. Diuretika eingesetzt. Eine Therapie mit MRA erhielten etwa 37 % und mit ARNI⁴⁵ wurden etwa 2 % der Patientinnen und Patienten behandelt, je zu Studienbeginn.</p> <p>Über eine Abfrage im elektronischen Case Report Form bei den Prüfärztinnen und -ärzten wurde zudem berichtet, dass fast alle Studienteilnehmer zu Studienbeginn eine bestmögliche oder besttoleriertere Behandlung für die Herzinsuffizienz sowie Begleitbehandlung erhielten. Dennoch war bereits zum Studieneinschluss bei mehr als einem Drittel der Patientinnen und Patienten der Blutdruck unzureichend eingestellt (systolisch ≥ 140 mmHg oder diastolisch ≥ 90 mmHg).</p> <p>Grundsätzlich waren Anpassungen der Therapie im Studienverlauf möglich, jedoch sollten orale Diuretika mindestens eine Woche vor der Randomisierung auf einer stabilen Dosis sein. Anpassungen durch neu begonnene oder veränderte Therapien während der Studie erfolgten in Bezug auf ACE-Hemmer oder ARB bei 3,8 % im Interventions- gegenüber 4,3 % im Vergleichsarm, während dies in Bezug auf MRA bei 8,0 % im Interventions- gegenüber 9,0 % im Vergleichsarm der Fall war. Eine</p>

⁴⁵ ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor bestehend aus der Fixkombination mit Sacubitril und Valsartan

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anpassung der Therapie mit ARNI erfuhren 1,7 % der Teilnehmer im Interventions- gegenüber 2,6 % im Vergleichsarm während der Studie.</p> <p>Mit Ausnahme der Studienmedikation im Interventionsarm war der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren in der Studie ausgeschlossen. Darüber hinaus gab es keine Einschränkungen bezüglich der medikamentösen Begleitbehandlungen.</p> <p>Hinsichtlich der antidiabetischen Begleitbehandlung während der Studie wird festgestellt, dass bereits zu Studienbeginn knapp 40 % der Studienteilnehmer eine medikamentöse antidiabetische Therapie erhalten haben. Der HbA1c-Wert bei den Patientinnen und Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn lag im Mittel bei 7,2 %. Im Studienverlauf erfuhren 13,1 % der Personen im Interventions- respektive 15,8 % im Vergleichsarm eine Anpassung der antidiabetischen Therapie. Es liegen jedoch keine Angaben zu den Gründen für eine erfolgte oder nicht erfolgte Therapieanpassung bzw. -umstellung vor, sowie dazu, ob es sich um eine Neuintiierung, Dosissteigerung oder Dosisreduktion handelte. Aufgrund des Ausschlusses des Einsatzes von SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm wurden diese in der Kontrolle nicht eingesetzt. Der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten blieb während der Studie unter 5 %.</p> <p>Insgesamt deuten die in der Studie verabreichten medikamentösen Begleittherapien darauf hin, dass bei den untersuchten Personen die Komorbiditäten weitgehend angemessen behandelt wurden. Es verbleiben insbesondere Unsicherheiten, inwiefern bei mehr als einem Drittel der Studienteilnehmern, bei denen bereits zu Studienbeginn der Blutdruck unzureichend eingestellt war, eine optimale Einstellung des</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Blutdrucks im Studienverlauf insbesondere im Vergleichsarm erreicht werden konnte.</p> <p>Des Weiteren konnte jegliche Begleitbehandlung im ärztlichen Ermessen bis auf den Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm durchgeführt werden. Der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten blieb während der Studie unter 5 %.</p> <p>Angeichts der Tatsache, dass aufgrund der manifesten Herzinsuffizienzerkrankung ein sehr hohes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bestand, und demzufolge eine hinreichende Hypertoniebehandlung sowie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten laut Leitlinienempfehlungen angezeigt gewesen wäre, ist die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie mit Unsicherheiten behaftet. Trotz dieser Unsicherheiten wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, sodass die vorliegende Studie für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.</p>
<p>3.2. Studien</p> <p>EMPEROR-Preserved randomisierte Patient*innen mit erhaltener Linksventrikulärer Ejektionsfraktion (>40%) bei Patient*innen mit stabiler Herzinsuffizienz: Mehrheitlich vertreten waren Patient*innen mit stabiler Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II (82%). Insofern sind die Ergebnisse robust, insbesondere für Patient*innen mit der NYHA-Klasse II. Das Vorliegen einer Herzinsuffizienz wurde – jenseits des klinischen</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin legt der pharmazeutische Unternehmer die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Preserved vor, in der Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit erhaltener Ejektionsfraktion, definiert als LVEF > 40 %, untersucht wurden. Für eine Aufnahme in die Studie mussten die Teilnehmer</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Status der Patient*innen – entweder durch Vorhandensein struktureller Herzprobleme (i.e. Linksventrikuläre Hypertrophie oder Vergrößerung des Durchmessers des linken Vorhofs) oder durch eine Anamnese einer vorherigen Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in den letzten 12 Monaten vor Randomisierung nachgewiesen. Im Weiteren – v.a. um adäquate Ereignisraten der Patient*innen im Zeitraum der Studie sicherzustellen wurde vor Einschluss verlangt, dass erhöhte NT-proBNP-Werte belegt werden (>300 pg/mL bei Patient*innen mit Sinusrhythmus und >900 pg/mL bei Patient*innen mit Vorhofflimmern). Die mittlere Ejektionsfraktion betrug bei 2997 Patient*innen, die zu Therapie mit Empagliflozin randomisiert wurden 54.3±8.8% – für die 2991 Patient*innen in der Placebo-Gruppe waren es 54.3±8.8%. (12) Diese Patientenpopulation ist vergleichbar mit der letzten großen publizierten Studie zu Sacubitril/Valsartan in HFpEF-Patient*innen (PARAGON-HF, 16), aber auch zu den in der Praxis behandelten Patient*innen in Europa (ESC Longterm-Register, 17).</p>	<p>außerdem erhöhte NT-proBNP⁴⁶-Werte aufweisen, die gemäß Einschlusskriterien wie folgt festgelegt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - NT-proBNP > 300 pg/ml, sofern weder Vorhofflimmern noch Vorhofflattern vorlag - NT-proBNP > 900 pg/ml bei Vorliegen von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern. <p>Zudem mussten die Patientinnen und Patienten entweder an einer strukturellen Herzerkrankung leiden, wie Vergrößerung des linken Vorhofs und/oder linksventrikuläre Hypertrophie, oder innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening aufgrund der Herzinsuffizienz hospitalisiert worden sein.</p> <p>Insgesamt wurden 5988 Studienteilnehmer eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme Empagliflozin versus Placebo randomisiert und nach den folgenden Kriterien stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - geographische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien, Andere) - eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (<60 ml/min/1,73 m², ≥60 ml/min/1,73 m²) - LVEF (< 50 %; ≥ 50 %).

⁴⁶ NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Nutzen der Substanz war unabhängig von der Gabe von Begleitmedikationen sichtbar – sowohl der Begleittherapie mit MRAs (P-Interaktion = 0,22) als auch der Begleittherapie mit RAASi (P-Interaktion = 0,69).</p>	<p>Ein Drittel der Erwachsenen in der Studie hatte eine LVEF < 50 %, zwei Drittel eine LVEF ≥ 50 %.</p> <p>Jeweils bei der Hälfte der Teilnehmer lag bei Studieneinschluss ein Diabetes mellitus Typ 2 bzw. eine chronische Nierenerkrankung (CKD), definiert als eGFR < 60 ml/min/1,73 m², vor. Inwieweit sich diese Teilpopulationen überlappen, ist unklar. Bei etwa 13 % der Studienpopulation wurde nur ein Diabetes mellitus Typ 2 – ohne CKD diagnostiziert.</p> <p>Die Behandlung mit Empagliflozin erfolgte gemäß Empfehlungen der Fachinformation. In der Studie wurde neben der Studienmedikation eine medikamentöse Hintergrundtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus sowie weiterer Grunderkrankungen verabreicht, die laut Studienprotokoll nach dem besten Standard gemäß lokalen Leitlinien und Empfehlungen erfolgen sollte.</p>
<p>3.3. Endpunkte</p> <p>3.3.1. Mortalität</p> <p>Betreffs der Gesamtsterblichkeit wurde in EMPEROR-Preserved ein neutrales Ergebnis verzeichnet (HR 1,00 [95%CI 0,87–1,15]). (12)</p> <p>Betreffs der Sterblichkeit wegen kardiovaskulären Problemen wurde ein nomineller Unterschied von 9% zugunsten von Empagliflozin in den präspezifizierten Analysen (bei den Todesfällen mit unbekannter Ursache als kardiovaskuläre Todesfälle gewertet wurden) festgestellt. Die HR betrug 0,91 [95%CI 0,76–1,09]. (12)</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p><i>Gesamt mortalität und ergänzend dargestellt kardiovaskulärer Tod</i></p> <p>Weder für den Endpunkt „Gesamt mortalität“ noch für den ergänzend dargestellten Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In einer zusätzlichen Analyse, in der (so wie in der DELIVER-Studie auch gehandhabt) Todesfälle mit unbekannter Ursache <u>nicht</u> als kardiovaskuläre Todesfälle gewertet wurden, fand sich ein nomineller Unterschied zugunsten von Empagliflozin vs Plazebo von 12% (HR 0,88 [95%CI 0.73-1.07]). (18)</p>	
<p>3.3.2. Morbidität</p> <p>Ein Zusatznutzen zur Hospitalisierungsreduktion aufgrund einer Herzinsuffizienz wurde gezeigt. Erste Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz wurden in EMPEROR-Preserved um 29% reduziert (8,6 % versus 11,8 %), erste und wiederholte Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz wurden um 27% reduziert (13,5 versus 18,1 %) (beides p<0.001).</p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i></p> <p>Der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ wurde als Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Auftreten von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (erste und wiederholte) sowie Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz mit intensivmedizinischer Behandlung erhoben. Für die frühe Nutzenbewertung ist die Operationalisierung über die Zeit bis zum ersten Ereignis führend.</p>
<p>3.3.3. Renale Morbidität</p> <p>Der zweite Sekundäre Endpunkt der EMPEROR-Preserved-Studie (hierarchisch & alpha-protected) betraf den Slope der Veränderung der eGFR im Follow-up von Empagliflozin vs Plazebo-behandelten Patient*innen. Dieser Endpunkt war hochsignifikant positiv für Empagliflozin – der Unterschied zugunsten von Empagliflozin betrug 1.36 mL/min/1.73 m² pro Jahr.</p> <p>Der präspezifizierte kombinierte Renale Endpunkt (Nachhaltige Abnahme der eGFR ≥40% oder Abnahme der eGFR bis <10-15</p>	<p>Bei den Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz in der Regel bei einer Verschlechterung der Symptomatik wegen ihrer Herzinsuffizienzerkrankung. Daher kann eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz im vorliegenden Fall als Annäherung an den klinischen Zustand einer Symptomverschlechterung angesehen werden. Damit gibt der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ Rückschlüsse auf die krankheitsspezifische Morbidität und wird in diesem speziellen Fall herangezogen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mL/min/1.73 m², oder Initiierung einer chronischen Dialyse oder Nierentransplantation) wurde in EMPEROR-Preserved nicht reduziert (HR 0,95).</p>	<p>Für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ für die Zeit bis zum ersten Ereignis zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Für die Operationalisierung „inklusive wiederholter Ereignisse“ zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.</p> <p><i>Gesamthospitalisierung</i></p> <p>Der Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ wurde als Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung jeglicher Ursache und als Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (erste und wiederholte) erhoben. Für die frühe Nutzenbewertung ist die Operationalisierung über die Zeit bis zum ersten Ereignis herangezogen führend.</p> <p>Beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ für die Zeit bis zum ersten Ereignis zeigt sich in der Studie EMPEROR-Preserved ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm. Für die Operationalisierung „inklusive wiederholter Ereignisse“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.</p> <p><i>Myokardinfarkt und Schlaganfall</i></p> <p>Bei den Endpunkten „Myokardinfarkt“ und „Schlaganfall“ zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für den Endpunkt „Myokardinfarkt“ ergibt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Bei Frauen zeigt sich ein statistisch</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>signifikanter Unterschied zum Nachteil von Empagliflozin. Bei Männern 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, der sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammensetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - „chronische Dialyse“, - „Nierentransplantation“, - „anhaltende eGFR⁴⁷ < 15 ml/min/1,73 m²“ (sofern eine eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn vorlag) bzw. „anhaltende eGFR < 10 ml/min/1,73 m²“ (sofern eine eGFR < 30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn vorlag), oder - „anhaltende Reduktion der eGFR um ≥ 40 %“. <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.</p> <p>Bei der Hälfte der Studienteilnehmer der Studie EMPEROR-Preserved betrug die eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m². Eine relative „Reduktion der eGFR</p>

⁴⁷ eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>um $\geq 40\%$“ bei solch hohen Ausgangswerten der eGFR ist hinsichtlich des Schweregrads nicht vergleichbar mit den übrigen Einzelkomponenten wie z.B. „chronische Dialyse“ oder „Nierentransplantation“. Eine Zusammenfassung aller drei Einzelkomponenten in einem kombinierten Endpunkt ist daher nicht sinnvoll und kann nicht interpretiert werden. Der Endpunkt wird deshalb nicht herangezogen und lediglich ergänzend dargestellt.</p> <p>Weder für den kombinierten renalen Endpunkt, noch für die jeweiligen Einzelkomponenten ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Akute Nierenschädigung</i></p> <p>In der Studie EMPEROR-Preserved wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten einer akuten Nierenschädigung (erhoben als PT akute Nierenschädigung gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung⁴⁸) als sekundärer Endpunkt (Wirksamkeit) untersucht. Dieser Endpunkt wird zur frühen Nutzenbewertung herangezogen, er bildet jedoch nur einen Teilaspekt der patientenrelevanten Ereignisse der renalen Morbidität ab. Für eine</p>

⁴⁸ MedDRA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>umfassende Abbildung der renalen Morbidität (unter Berücksichtigung von z. B. chronische Niereninsuffizienz und Dialyse) liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Für den Endpunkt akute Nierenschädigung (PT) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.</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 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</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 drei und 12. Es zeigte sich eine signifikante KCCQ-Verbesserung über alle Bereiche der Ausgangs-Lebensqualität im Vergleich zu vor Therapiebeginn (19). Die klinische Relevanz dieses Patient*innen-bezogenen Endpunktes wird durch die Verbesserung der NYHA Klasse in der Mehrzahl der Patient*innen unterstützt. (19).</p>	<p><u>Lebensqualität</u></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 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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>klinische Summenscore KCCQ-OSS (Overall Summary Score) herangezogen.</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>3.3.5. Unerwünschte Nebenwirkungen</p> <p>Insgesamt war das Nebenwirkungsprofil günstig. Es zeigte sich bei Patient*innen mit und ohne Diabetes und Herzinsuffizienz keine wesentliche Häufung von Harnwegsinfekten, aber auch nicht von genitalen Infekten, wie im Bericht dargestellt.</p>	<p>In der Kategorie Nebenwirkungen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied für die Gesamtrate der SUE zum Vorteil von Empagliflozin vor. Für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. Bei einigen spezifischen UE ergaben sich positive Effekte von Empagliflozin.</p>
<p>3.4. Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland</p> <p>Die Studie hat 323 der insgesamt 5988 Patient*innen in Deutschland eingeschlossen. Die Begleittherapien und Versorgung der Patient*innen in EMPEROR-Preserved insgesamt entsprechen dem in Deutschland üblichen Vorgehen, da sich alle Regionen auf die Anwendung der europäischen Leitlinie verständigt haben.</p>	<p>Es bestehen Unsicherheiten bei der Selektion der Patienten mit erhöhten NT-proBNP-Werten. Insgesamt wird bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, allerdings verbleiben auch diesbezüglich Unsicherheiten. Daher wird die Aussagesicherheit in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p>
<p>3.5. Bericht des IQWiG</p> <p>Ein Zusatznutzen wird grundsätzlich anerkannt.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3.6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Von uns wird – im Gegensatz zum IQWiG – ein beträchtlicher Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zur (unspezifischen) Leitlinien-empfohlenen Standardtherapie eindeutig gesehen.</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 einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) > 40 %“.</p> <p>Für die hier zu betrachtende Patientenpopulation Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50%) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %) wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome vom G-BA bestimmt.</p>
<p>3.6.1. Hospitalisierungen</p> <p>Die ersten Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz (-29%) als auch alle nachfolgenden Hospitalisierungen (-27%) wurden hochsignifikant reduziert.</p> <p>Desgleichen zeigt sich in den sekundären Endpunkten eine signifikante Reduzierung der Gesamthospitalisierung (time to first event: -8%, p=0.032) (20). Die Gesamtzahl der kardiovaskulären Hospitalisierungen wurde 16% reduziert (p=0.005).</p> <p>Dies sind hoch relevante patientenbezogene Endpunkte, aus denen sich aus Sicht der Autor*innen ein beträchtlicher Zusatznutzen ableitet.</p>	<p>Vorgelegt wurde die doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Preserved. Es wurde die Gabe von Empagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur einer Standardtherapie der Herzinsuffizienz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit LVEF > 40 % und erhöhten NT-proBNP-Werten untersucht.</p>
<p>3.6.2. Verbesserung des klinischen Schweregrades</p> <p>Über einen Gesamtzeitraum von 12, 32 und 52 Wochen verbesserten sich in 20-30% der Patient*innen die NYHA Klasse (all p<0,02). Im gleichen Umfang kam es auch zu einer 20-30%igen Abnahme der Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der NYHA-Klasse (p<0,02 bei</p>	<p>In der Kategorie Mortalität zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Vermeidung von Todesfällen.</p> <p>In der Kategorie Morbidität für die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Gesamthospitalisierung und akute Nierenschädigung (erhoben als PT) ergibt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin gegenüber dem Kontrollarm. Bei den kardiovaskulären</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>32 und 52 Wochen). Diese Resultate bieten somit klinisch einen weiteren eindeutigen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Ähnliche Befunde zeigen sich in der Responderanalyse in der Lebensqualität (19). Eine Verbesserung des Clinical Summary Scores (CSS) als relevanter Bestandteil des KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) um mindestens 5 Punkte wurde signifikant bei 12, 32 und 52 Wochen erreicht. 5 Punkte ist die allgemeine akzeptierte Grenze für eine durch den/ die Patient*in klinisch bemerkbare Verbesserung der Symptomatik. Interessanterweise gab es ähnliche Ergebnisse bei der Verbesserung von ≥ 10 Punkten (signifikant bei allen Zeitpunkten). Auch hier zeigt sich ein deutlich patientenbezogener Vorteil durch die Therapie von Empagliflozin gegenüber Placebo. Rückversichernd ist eine 15-17%-ige Abnahme der Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung um mehr als 5 Punkte (19). Diese patientenbezogenen Endpunkte als primäres Therapieziel einer Herzinsuffizienz-Therapie weisen ebenfalls einen auf beträchtlichen Zusatznutzen hin.</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. Aufgrund des bisherigen Mangels an spezifischen Therapien mit nachgewiesenem Nutzen v.a. für Patient*innen mit Herzinsuffizienz und erhaltener Pumpfunktion (HFpEF), sind die vorhandenen positiven Resultate aus der EMPEROR-Preserved-Studie als hoch relevant einzuschätzen.</p>	<p>Morbiditätsendpunkten Myokardinfarkt und Schlaganfall zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin in der Gesamtrate der SUE. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt. Bei einigen spezifischen UE ergaben sich positive Effekte von Empagliflozin.</p> <p>Es bestehen Unsicherheiten bei der Selektion der Patienten mit erhöhten NT-proBNP-Werten. Insgesamt wird bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, allerdings verbleiben auch diesbezüglich Unsicherheiten. Daher wird die Aussagesicherheit in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte von Empagliflozin bei der Vermeidung von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Gesamthospitalisierungen, beim PT akute Nierenschädigung sowie bei den Vorteilen in der Kategorie Nebenwirkungen wird unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Empagliflozin abgeleitet.</p>

Stellungnehmer: DGK, DGIM, DGPR, DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Daten der qualitativ hochwertigen EMPEROR-Preserved-Studie liefern den Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zur bisherigen (unspezifischen) Leitlinienempfohlenen Standardtherapie für Patient*innen mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion.	

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. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB; OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:768-77. **PMID: 17707182 DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.064**
5. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, Devore AD, Yancy CW, Fonarow GC. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2476-2486. **PMID: 29141781doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.074.**
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-3726. **PMID: 34447992 DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.**
7. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nnacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022 May 3;79(17):1757-1780. **PMID: 35379504 DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.011.**
8. 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**
9. 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**
10. 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**
 11. 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**
 12. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461. **PMID: 34449189 DOI: 10.1056/NEJMoa2107038.**
 13. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Belohlavek J, Chiang CE, Willem Borleffs CJ, Comin-Colet J, Dobreanu D, Drozd J, Fang JC, Alcocer Gamba MA, Al Habeeb W, Han Y, Cabrera Honorio JW, Janssens SP, Katova T, Kitakaze M, Merkely B, O'Meara E, Kerr Saraiva JF, Tereschenko SN, Thierer J, Vardeny O, Verma S, Vinh PN, Wilderäng U, Zaozerska N, Lindholm D, Petersson M, McMurray JJV. Baseline Characteristics of Patients With HF With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: DELIVER Trial. *JACC Heart Fail*. 2022;10:184-197. **PMID: 35241246 DOI: 10.1016/j.jchf.2021.11.006.**
 14. 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**
 15. 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-3auf-vers1-lang.pdf>**
 16. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Shahzeb Khan M, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Seronde MF, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved

- ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. Eur J Heart Fail. 2020;22:2383-2392. **PMID: 33251670 DOI: 10.1002/ejhf.2064.**
17. 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/ejhf.813**
 18. Anker SD, Siddiqi TJ, Filippatos G, Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Brueckmann M, Zeller C, Packer M, Butler J. Outcomes with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction using DELIVER-like endpoint definitions. Eur J Heart Fail. 2022 May 23. doi: 10.1002/ejhf.2558.
 19. Butler J, Filippatos G, Jamal Siddiqi T, Brueckmann M, Böhm M, Chopra VK, Pedro Ferreira J, Januzzi JL, Kaul S, Piña IL, Ponikowski P, Shah SJ, Senni M, Vedin O, Verma S, Peil B, Pocock SJ, Zannad F, Packer M, Anker SD. Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. Circulation. 2022;145:184-193. **PMID: 34779658 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057812.**
 20. Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Carson P, Anand I, Doehner W, Haass M, Komajda M, Miller A, Pehrson S, Teerlink JR, Schnaidt S, Zeller C, Schnee JM, Anker SD. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. Circulation. 2021;144:1284-1294. **PMID: 34459213 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824.**

Autoren

Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von
[Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. \(DGK\)](#)

Prof. Dr. Stefan D. Anker, Berlin, federführend

Prof. Dr. Michael Böhm, Homburg/Saar

Prof. Dr. Stefan Frantz, Würzburg

Prof. Dr. Tim Friede, Göttingen

Dr. Victoria Johnson, Gießen

Prof. Dr. Ulrich Laufs, Leipzig

Prof. Dr. Nikolaus Marx, Aachen

Prof. Dr. Bernd Nowak, Frankfurt

Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann, Göttingen

[Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. \(DDG\)](#)

Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland, Aachen

Prof. Dr. Baptist Gallwitz, Tübingen

[Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. \(DGIM\)](#)

Prof. Dr. Georg Ertl, Würzburg

Prof. Dr. Tilman Sauerbruch, Bonn

[Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. \(DGPR\)](#)

Priv.-Doz. Dr. Kurt Bestehorn, Dresden

Prof. Dr. Bernhard Schwaab, Timmendorfer Strand

5.5 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	22.07.2022
Stellungnahme zu	Empagliflozin (Jardiance) IQWiG-Berichte – Nr. 1382 Empagliflozin (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Auftrag: A22-39 Version: 1.0 Stand: 29.06.2022
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 01.07.2022 eine Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff 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 erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF).</p> <p>Das Ziel des IQWiG-Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei HFpEF, welche vom G-BA wie folgt definiert wurde:</p> <p>Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome.</p> <p>Eine HFpEF ist im Kontext der vorliegenden Bewertung definiert als Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) > 40 %. Diese Definition umfasst somit sowohl Patientinnen und Patienten mit</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>einer Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF) (LVEF 40 bis 49 %) als auch mit einer HFpEF (LVEF \geq 50 %) gemäß Definition der aktuellen Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) zur chronischen Herzinsuffizienz.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung auf Basis der Outcome-Studie EMPEROR-Preserved einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Empagliflozin in einer Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit HFpEF. Das IQWiG nimmt eine Unterteilung der Population nach Vorliegen von spezifischen Komorbiditäten vor, insb. Typ-2 Diabetes mellitus (T2DM) und / oder chronische Niereninsuffizienz (CKD) und bewertet den Zusatznutzen wie folgt:</p> <p>Für Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)</p> <ul style="list-style-type: none">▪ ohne T2DM und ohne CKDoder▪ mit / ohne T2DM und mit CKD <p>leitet das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zVT ab.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)</p> <ul style="list-style-type: none">▪ mit T2DM und ohne CKD <p>ist laut IQWiG ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Das IQWiG begründet seine Bewertung u.a. wie folgt:</p> <p><i>„Für die HFpEF existieren bislang keine wirksamen spezifischen Therapien, sodass der Behandlung der Grunderkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) und chronische Nierenerkrankung (CKD), sowie der Begleitsymptome eine besondere Bedeutung zukommt. In die Studie EMPEROR-Preserved wurde hinsichtlich der Grunderkrankungen eine heterogene Patientenpopulation eingeschlossen.“ (vgl. IQWiG Nutzenbewertung S.5)</i></p> <p><i>„Nicht für alle Patientinnen und Patienten dieser heterogenen Patientenpopulation wurde dabei die zweckmäßige Vergleichstherapie hinreichend umgesetzt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher getrennt für die Teilpopulationen mit und ohne hinreichende oder zumindest eingeschränkte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils auf Basis der Gesamtpopulation der Studie EMPEROR-Preserved.“ (vgl. IQWiG Nutzenbewertung S.11)</i></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Position AstraZeneca</p> <p>Die Vorgehensweise des IQWiG die Bewertung des Zusatznutzens anhand von Subpopulationen vorzunehmen ist kritisch zu bewerten. Insbesondere sind die Daten entsprechender Studien, so auch der EMPEROR-preserved Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet, nicht darauf ausgerichtet, entsprechende Behandlungsvorteile in solchen Teilpopulationen nachzuweisen. Entsprechend ist auch die Unterteilung der Patientenpopulation durch das IQWiG kritisch zu bewerten.</p> <p>Nach eigener Aussage des IQWiG sind zur „Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens zum einen separate Auswertungen für die Teilpopulationen [...] erforderlich.“ (vgl. IQWiG Nutzenbewertung S.27)</p> <p>Ziel der EMPEROR-preserved Studie war hingegen die Überprüfung der Überlegenheit einer Therapie mit Empagliflozin (10 mg) gegenüber Placebo, bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF >40%) unter stabiler Therapie Herzinsuffizienz-bezogener Symptome. (vgl. Modul 4A Dossier zur Nutzenbewertung zu Empagliflozin vom 28.03.2022).</p> <p>Abschließend bleibt festzustellen, dass das Vorgehen des IQWiG die Komplexität von künftigen Beschlussfassungen i.R.d. frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V erhöht und dies möglicherweise</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 einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) > 40 %“.</p> <p>Für die hier zu betrachtende Patientenpopulation Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50%) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %) wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome vom G-BA bestimmt.</p> <p>Vorgelegt wurde die doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Preserved. Es wurde die Gabe von Empagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur einer Standardtherapie der Herzinsuffizienz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit LVEF > 40 % und erhöhten NT-proBNP-Werten untersucht.</p> <p>In der Kategorie Mortalität zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Vermeidung von Todesfällen.</p> <p>In der Kategorie Morbidität für die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Gesamthospitalisierung und akute Nierenschädigung (erhoben als PT) ergibt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin gegenüber dem Kontrollarm. Bei den kardiovaskulären</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einen Übertrag von Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA in die tatsächliche Versorgung in Deutschland erschwert. Eine hierdurch potenziell hervorgerufene Verunsicherung von Klinikern / Ärzten wäre im Sinne einer bestmöglichen Patientenversorgung, insbesondere auch vor dem Hintergrund der limitierten Therapiealternativen bei der Behandlung der HFpEF, kritisch zu bewerten.</p> <p>Ein entsprechendes Vorgehen ist auch vor dem Hintergrund der vom IQWiG selbst beschriebenen Unsicherheiten über die Größe der einzelnen Teilpopulationen nicht zielführend.</p>	<p>Morbiditätsendpunkten Myokardinfarkt und Schlaganfall zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin in der Gesamtrate der SUE. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt. Bei einigen spezifischen UE ergaben sich positive Effekte von Empagliflozin.</p> <p>Es bestehen Unsicherheiten bei der Selektion der Patienten mit erhöhten NT-proBNP-Werten. Insgesamt wird bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, allerdings verbleiben auch diesbezüglich Unsicherheiten. Daher wird die Aussagesicherheit in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte von Empagliflozin bei der Vermeidung von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Gesamthospitalisierungen, beim PT akute Nierenschädigung sowie bei den Vorteilen in der Kategorie Nebenwirkungen wird unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Empagliflozin abgeleitet.</p>

5.6 Stellungnahme des vfa

Datum	22.07.2022
Stellungnahme zu	Empagliflozin (Jardiance)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin</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 1. Juli 2022 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 erhaltener Ejektionsfraktion. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen sowie der Begleitsymptome fest. Die Bewertung des IQWiG basiert auf der randomisierten Studie EMPEROR-Preserved mit rund 6000 Patient:innen. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für die Patientengruppen „ohne Typ-2 Diabetes mellitus und ohne chronischer Nierenerkrankung“ sowie „mit/ohne Typ-2 Diabetes mellitus und mit chronischer Nierenerkrankung“ einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die Bewertung resultiert insb. aus Vorteilen bei der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz sowie bei Nebenwirkungen. Für die Patient:innengruppe „mit Typ-2 Diabetes mellitus und ohne chronischer Nierenerkrankung“ sei ein Zusatznutzen nicht belegt. Hier sei die Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt gewesen. Der Hersteller beansprucht einen Beleg für einen 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>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>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.</p>
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness 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 pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise</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)
<p>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 Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	

5.7 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	21. Juli 2022
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>Am 3. März 2022 wurde die Zulassung von Empagliflozin (Jardiance®) auf die Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz erweitert und Empagliflozin damit auch für Patienten⁴⁹ mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) zugelassen [1].</p> <p>Ausgehend von den Ergebnissen der Studie EMPEROR-Preserved steht nach Jahren nicht zur Zulassung führender pivotaler Studien erstmals eine zugelassene wirksame und sichere Therapie für Patienten mit HFpEF zur Verfügung. Diese besondere Bedeutung von Empagliflozin für die Versorgung von Patienten mit HFpEF wurde durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) mit einer Verlängerung des Ein-Jahres-Vermarktungsschutz aufgrund des signifikanten klinischen Nutzens des neuen Anwendungsgebietes gewürdigt [2]. Mit der EMPEROR-Preserved Studie liegt ein randomisierter direkter Vergleich zwischen Empagliflozin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vor. Aufgrund der</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

⁴⁹ Im vorliegenden Dokument wird für personenbezogene Bezeichnungen ggf. das generische Maskulinum in einem verallgemeinernden Sinne für Personen jeglichen Geschlechtes verwendet.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studiengröße und -qualität, des niedrigen Verzerrungspotenzials sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene und der konsistenten Effekte über unterschiedliche Endpunkte und Nutzendimensionen hinweg lässt sich für Empagliflozin gegenüber der zVT ein „Beleg“ für einen Zusatznutzen ableiten.</p> <p>Die Studie zeigt erstmals statistisch signifikante positive Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter schwerwiegender 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>Insgesamt stellt das IQWiG für Empagliflozin im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest.</p> <p>Die Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend „LLY“) nimmt im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung [3] von Empagliflozin (Jardiance®) im neuen Anwendungsgebiet zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion. Die Stellungnahme gliedert sich in 6 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>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p>Tabelle 4: Inhaltsübersicht</p> <table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Gesamtpopulationsergebnisse maßgeblich für den Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß aktuellen Leitlinien</td> </tr> <tr> <td>3.1</td> <td>Adäquate Angaben zu Therapiewechsel und allgemeiner Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</td> </tr> <tr> <td>3.2</td> <td>Adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der unterschiedlichen Grund- und Begleiterkrankungen</td> </tr> <tr> <td>3.2.1</td> <td>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der wesentlichen Grunderkrankungen</td> </tr> <tr> <td>3.2.2</td> <td>Adäquate Therapie des Diabetes mellitus Typ 2</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Übertragbarkeit der Studienpopulation gegeben</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Zusatznutzen von Empagliflozin mit beträchtlichem Ausmaß</td> </tr> <tr> <td>5.1</td> <td>Beträchtlicher Zusatznutzen basierend auf EMPEROR-Preserved Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten</td> </tr> </table>		1	Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme	2	Gesamtpopulationsergebnisse maßgeblich für den Zusatznutzen	3	Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß aktuellen Leitlinien	3.1	Adäquate Angaben zu Therapiewechsel und allgemeiner Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	3.2	Adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der unterschiedlichen Grund- und Begleiterkrankungen	3.2.1	Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der wesentlichen Grunderkrankungen	3.2.2	Adäquate Therapie des Diabetes mellitus Typ 2	4	Übertragbarkeit der Studienpopulation gegeben	5	Zusatznutzen von Empagliflozin mit beträchtlichem Ausmaß	5.1	Beträchtlicher Zusatznutzen basierend auf EMPEROR-Preserved Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten	
1	Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme																					
2	Gesamtpopulationsergebnisse maßgeblich für den Zusatznutzen																					
3	Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß aktuellen Leitlinien																					
3.1	Adäquate Angaben zu Therapiewechsel und allgemeiner Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie																					
3.2	Adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der unterschiedlichen Grund- und Begleiterkrankungen																					
3.2.1	Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der wesentlichen Grunderkrankungen																					
3.2.2	Adäquate Therapie des Diabetes mellitus Typ 2																					
4	Übertragbarkeit der Studienpopulation gegeben																					
5	Zusatznutzen von Empagliflozin mit beträchtlichem Ausmaß																					
5.1	Beträchtlicher Zusatznutzen basierend auf EMPEROR-Preserved Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten																					

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
5.2	Reduktion des Risikos für Hospitalisierungen	
5.3	Verringerung schwerwiegender renaler Morbidität	
5.4	Kein Hinweis auf erhöhtes Myokardinfarktrisiko	
5.5	Spürbare Verbesserung der Lebensqualität	
5.6	Relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen	
6	Patientenzahlen	
Tabelle 5: Abkürzungsverzeichnis		
Bedeutung	Abkürzung	
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung	
CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Nierenerkrankung)	
DADB	Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung	
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)	
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)	
EPAR	European Public Assessment Report	
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss	
GLP-1	Glucagon-like peptide 1	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
HbA _{1c}	Glykiertes Hämoglobin	
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion)	
HHF	Hospitalisation for Heart Failure (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz)	
HR	Hazard Ratio	
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire	
KHK	Koronare Herzkrankheit	
KI	Konfidenzintervall	
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)	
MCID	Minimal Clinically Important Difference (minimal klinisch relevante Differenz)	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)	
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B)	
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie	
NYHA	New York Heart Association	
OSS	Overall Summary Score	
RR	Relatives Risiko	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
SMQ	Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)	
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)	
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2	
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)	
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>Auf Basis der Studie EMPEROR-Preserved steht nach Jahren nicht zur Zulassung führender pivotaler Studien erstmals eine zugelassene wirksame und sichere Therapie für Patienten mit HFpEF zur Verfügung.</p> <p>Gesamtpopulationsergebnisse maßgeblich für den Zusatznutzen</p> <p>Die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Bildung von vier Teilpopulationen zur Bewertung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist aus unterschiedlichen Gründen nicht sachgerecht und daher ist die Bewertung in der Gesamtpopulation durchzuführen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Gruppenbildung ist nicht durch die zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegeben und ergibt sich nicht aufgrund unterschiedlicher bewertungsrelevanter Studien, da vorliegend nur eine Studie (EMPEROR-Preserved) bewertungsrelevant ist. Ebenso 	<p>Die Zusammenfassung wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Kurzfassung der Bewertung</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 einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) > 40 %“.</p> <p>Für die hier zu betrachtende Patientenpopulation Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50%) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %) wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der</p>

<p>ist die Gruppenbildung nicht konsistent mit der Spruchpraxis des G-BA im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Die vom IQWiG vorgenommene Gruppeneinteilung bildet nicht die Relevanz der zugrundeliegenden Erkrankungen hinsichtlich der Ätiologie der Herzinsuffizienz ab, da die Hypertonie und ischämische Herzkrankheit (KHK) die bedeutendsten Grunderkrankungen darstellen. 3. Die Gruppenbildung ergibt sich nicht auf Basis der Subgruppenergebnisse der EMPEROR-Preserved Studie, die für die Merkmale Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) und chronische Nierenerkrankung (CKD) keine relevanten Effektmodifikationen zeigt. <p>Die Bewertung der Studienergebnisse und der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist unter Berücksichtigung der formalen Aspekte sowie der Relevanz der zugrundeliegenden Erkrankungen auf Basis der Gesamtpopulation vorzunehmen.</p> <p>Ausgehend von der gesamthaften Bewertung der Studienevidenz ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation möglich und die Ergebnissicherheit nicht eingeschränkt.</p> <p>Adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß aktuellen Leitlinien</p> <p>Durch Einschlusskriterien und verbindliche Protokollvorgaben für die Prüfarzte wurde in der Studie sichergestellt, dass die Patienten eine bestmögliche leitliniengerechte Therapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz und der Begleiterkrankungen bzw. -symptome (z. B. Hypertonie, Diabetes, Herzrhythmusstörungen, Flüssigkeitsretentionen) erhielten. Die Auswertung der Prüfarztangaben hierzu zeigt, dass bereits zu</p>	<p>zugrundeliegenden Erkrankungen wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome vom G-BA bestimmt.</p> <p>Vorgelegt wurde die doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Preserved. Es wurde die Gabe von Empagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur einer Standardtherapie der Herzinsuffizienz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit LVEF > 40 % und erhöhten NT-proBNP-Werten untersucht.</p> <p>In der Kategorie Mortalität zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Vermeidung von Todesfällen.</p> <p>In der Kategorie Morbidität für die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Gesamthospitalisierung und akute Nierenschädigung (erhoben als PT) ergibt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin gegenüber dem Kontrollarm. Bei den kardiovaskulären Morbiditätsendpunkten Myokardinfarkt und Schlaganfall zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin in der Gesamtrate der SUE. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt. Bei einigen spezifischen UE ergaben sich positive Effekte von Empagliflozin.</p> <p>Es bestehen Unsicherheiten bei der Selektion der Patienten mit erhöhten NT-proBNP-Werten. Insgesamt wird bei 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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienbeginn 99,6% der Patienten die optimale Therapie erhielten. In der EMPEROR-Preserved Studie zeigt sich ein hohes Niveau der Zielwerterreichung für unterschiedliche klinische Parameter wie Blutdruck, Cholesterinwerte, Herzfrequenz und HbA_{1c}. Dies belegt insbesondere in Anbetracht der Multimorbidität und des Alters der Patienten eine insgesamt sehr gute Therapieführung und damit die Umsetzung der Studienvorgaben durch die Prüfarzte. Von einer abweichenden Umsetzung der Studienvorgaben hinsichtlich der Diabetestherapie durch die Prüfarzte ist daher nicht auszugehen.</p> <p><u>Adäquate Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß NVL</u></p> <p>Bei der Bewertung der Diabetestherapie in der EMPEROR-Preserved Studie ist die konkret vorliegende Erkrankungs- und Therapiesituation zu berücksichtigen. Diese unterscheidet sich maßgeblich von der Bewertungssituation von Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM und ist daher aus den folgenden sachlichen und inhaltlichen Gründen separat zu beurteilen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Für Patienten mit HFpEF und T2DM sowie mehreren zusätzlichen Risikofaktoren liegt keine spezifische Evidenz vor. Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes [4] sieht daher – anders als das IQWiG in seiner Nutzenbewertung [3] keine klare 	<p>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, allerdings verbleiben auch diesbezüglich Unsicherheiten. Daher wird die Aussagesicherheit in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte von Empagliflozin bei der Vermeidung von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Gesamthospitalisierungen, beim PT akute Nierenschädigung sowie bei den Vorteilen in der Kategorie Nebenwirkungen wird unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Empagliflozin abgeleitet.</p>

Therapieindikation für SGLT-2-Inhibitoren oder Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)-Rezeptor-Agonisten. Auch lässt sich keine generelle Indikation zu Umstellung oder Eskalation der Diabetes-Therapie ableiten.

2. Für die Therapie mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten liegt keine spezifische Evidenz für die vorliegende Erkrankungs- und Therapiesituation vor. Ein Einfluss auf den Herzinsuffizienz-bezogenen Endpunkt HHF ist vom Einsatz der GLP-1-Rezeptor-Agonisten laut NVL Typ-2-Diabetes nicht zu erwarten. Daher wäre selbst bei einem höheren Medikationsanteil kein relevanter Einfluss auf die Studienergebnisse der EMPEROR-Preserved Studie anzunehmen. Mit 4,4% im Studienverlauf entspricht der GLP-1-Rezeptor-Agonisten-Anteil in der EMPEROR-Preserved dem aktuellen Versorgungsanteil in Deutschland in Höhe von 3,8-4,3% im Jahr 2020 [5].

Selbst unter der Annahme einer Unsicherheit hinsichtlich der adäquaten Höhe des GLP1-Rezeptor-Agonisten-Anteils in der Studie EMPEROR-Preserved könnte dies maximal die Aussagesicherheit der vorgelegten Evidenz betreffen.

Übertragbarkeit der Studienpopulation gegeben

Im Einklang mit den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) wurden in der EMPEROR-Preserved Studie Spiegel des Biomarkers N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) als Einschlusskriterien definiert, um die Diagnosestellung der HFpEF abzusichern. Subgruppenanalysen zu niedrigeren und höheren Spiegeln zeigten keine Interaktion. Es ist daher davon auszugehen, dass die Ergebnisse der

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>EMPEROR-Preserved Studie auf Patienten mit symptomatischer HFpEF mit niedrigeren NT proBNP-Werten vollständig übertragbar sind.</p> <p>Zusatznutzen von Empagliflozin mit beträchtlichem Ausmaß</p> <p>Die Vorteile von Empagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten der EMPEROR-Preserved Studie erfüllen die Kriterien eines beträchtlichen Zusatznutzen aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vollständig, da eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Empagliflozin gegenüber der zVT erreicht wird. Konkret zeigen sich folgende endpunktbezogene patientenrelevante Vorteile in der EMPEROR-Preserved Studie.</p> <p><u>Reduktion des Risikos für Hospitalisierungen</u></p> <p>Für den Herzinsuffizienz-spezifischen Morbiditätsendpunkt Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (HHF) leitet sich ein beträchtlicher Zusatznutzen ab, da es sich bei Hospitalisierungen um schwerwiegende Ereignisse handelt. Unter Empagliflozin zeigt sich eine bisher nicht erreichte deutliche 29%ige Risikoreduktion für HHF bei einer absoluten Differenz von 3,2%. Signifikante Vorteile zeigen sich auch für die Hospitalisierungs-Endpunkte zur begleiterkrankungsbezogenen und</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)
	<p>allgemeinen Morbidität, Gesamthospitalisierungen und Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Ursache.</p> <p><u>Verringerung schwerwiegender renaler Morbidität</u></p> <p>Die statistisch signifikanten Vorteile hinsichtlich der Vermeidung schwerwiegender renaler Ereignisse sind eindeutig patientenrelevant und bedeuten eine bisher nicht erreichte deutliche Vermeidung schwerwiegender Symptome durch Empagliflozin, was den beträchtlichen Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität unterstützt.</p> <p><u>Spürbare Verbesserung der Lebensqualität</u></p> <p>Die patientenberichteten Ergebnisse aus dem Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)-Fragebogen belegen mithilfe der gleichermaßen relevanten Operationalisierungen „Verschlechterung“ und „Verbesserung“ robuste, statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Empagliflozin gegenüber der zVT, die für die Patienten eine spürbare</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>Linderung der Erkrankung bedeuten. Auch daraus ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen.</p> <p><u>Relevante Vermeidung schwerwiegender und anderer Nebenwirkungen</u></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> <p>Patientenzahlen</p> <p>Gegen die vorgenommene Gruppenbildung und -einteilung sprechen eine Vielzahl von Gründen; sie wird daher seitens LLY nicht als sachgerecht erachtet. Diesbezüglich sei auf die Ausführungen in Abschnitt 2 verwiesen. Bezugnehmend auf die vorgenommene Berechnung der Subpopulationen sei angemerkt, dass das IQWiG selbst feststellt, dass die von ihm herangezogene Quelle [28] mit Unsicherheiten versehen ist. Dies ist zu unterstreichen, da die zitierte Quelle auf Daten aus ausschließlich einem Land beruht (Schweden) und die zugrunde liegende Datenbasis bereits einige Jahre zurück liegt (2003-2011). Insbesondere vor diesem Hintergrund scheint das Heranziehen einer einzelnen Quelle zur Berechnung der vier Teilpopulationen mit großer Unsicherheit behaftet zu sein.</p>	

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.25-27; S.50	<p>2 Gesamtpopulationsergebnisse maßgeblich für den Zusatznutzen</p> <p>In seiner Nutzenbewertung [3] kommt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Ergebnis, dass in die Studie EMPEROR-Preserved hinsichtlich der Grunderkrankungen eine heterogene Patientenpopulation eingeschlossen worden sei.</p> <p>Aus den vorliegenden Grunderkrankungen wählt das IQWiG die beiden Erkrankungen Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) und chronische Nierenerkrankung (CKD) aus, und begründet dies damit, dass sich auf Basis dieser Patientencharakteristika insgesamt vier Teilpopulationen ergäben, die für die Beurteilung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) maßgeblich seien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Patientinnen und Patienten ohne T2DM und ohne CKD 2) Patientinnen und Patienten ohne T2DM und mit CKD 3) Patientinnen und Patienten mit T2DM und mit CKD 4) Patientinnen und Patienten mit T2DM und ohne CKD <p>Das IQWiG schließt hieraus, dass die zVT des G-BA nicht für alle anhand der Grunderkrankungen abgrenzbaren Teilpopulationen gleichermaßen umgesetzt worden sei.</p>	<p>Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.09.2022):</p> <p>Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Empagliflozin:</p> <p>Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie,</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)
	<p>Aus Sicht von LLY ist die vom IQWiG vorgenommene Gruppenbildung und -einteilung insbesondere aus den folgenden Gründen nicht sachgerecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Gruppenbildung ist nicht durch die zVT vorgegeben und ergibt sich nicht aufgrund von bewertungsrelevanten Studien, • die Gruppeneinteilung bildet nicht die Relevanz der Grunderkrankungen für die Entstehung der Herzinsuffizienz ab, • die Gruppenbildung ergibt sich nicht auf Basis der Subgruppenergebnisse der EMPEROR-Preserved Studie und 	<p>Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome</p> <p>Es werden verschiedene Formen der chronischen Herzinsuffizienz unterschieden^{50, 51}. Empagliflozin wurde bereits für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zugelassen und im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet⁵². Mit der nun</p>

⁵⁰ Jardiance EPAR Scientific Conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0060-epar-assessment-report-variation_en.pdf

⁵¹ Nationale Versorgungsleitlinie Herzinsuffizienz (2019): <https://www.leitlinien.de/nvl/html/nvl-chronische-herzinsuffizienz/3-auflage/kapitel-6#section-1>

⁵² Beschluss über die frühe Nutzenbewertung von Empagliflozin (chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion mit LVEF ≤ 40 %) vom 06.01.2022 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/716/#beschluesse>

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)
	<ul style="list-style-type: none"> • die Gruppenbildung ist nicht konsistent mit der Spruchpraxis des G-BA. <p>Im Einzelnen:</p> <p><u>Gruppenbildung nicht durch die zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegeben</u></p> <p>Die vom G-BA festgelegte zVT lautet „eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome“ [3]. Bei der Bestimmung der zVT wurden somit keine unterschiedlichen Patientengruppen differenziert.</p> <p>Eine Einteilung anhand des Vorliegens eines T2DM mit oder ohne CKD ergibt sich auch nicht auf Basis der Ergebnisse aus anderen Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet oder auf der Grundlage der diesbezüglichen Leitlinienempfehlungen.</p> <p>Ebenso ergibt sich auf der Grundlage der bewertungsrelevanten Studien keine Unterscheidung in unterschiedliche Patientengruppen, da vorliegend nur eine Studie (EMPEROR-Preserved) Grundlage für die Nutzenbewertung ist.</p>	<p>vorliegenden Anwendungsgebietserweiterung ist Empagliflozin zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) zugelassen, und somit auch bei erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) und bei geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF), indiziert. Demzufolge werden für das vorliegend neue Anwendungsgebiet von Empagliflozin Erwachsene mit chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion sowie HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %), und damit insgesamt mit einem LVEF > 40 % betrachtet.</p> <p>Während für die Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) verschiedene Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen zugelassen sind, wie z. B. ACE-Hemmer, ARB, Betarezeptorenblocker, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) u.a., sind derzeit keine Arzneimittel zur gezielten Behandlung der Herzinsuffizienz mit erhaltener Reduktionsfraktion (HFpEF) sowie mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF), spezifisch zugelassen.</p>

Gruppeneinteilung bildet nicht die wesentlichen Grunderkrankungen ab

Bei der Interpretation der zVT ist zunächst zu berücksichtigen, dass als „zugrundeliegende Erkrankungen“ insbesondere diejenigen Erkrankungen zu betrachten sind, welche ursächlich für die Entwicklung der Herzinsuffizienz waren und die für die weitere Pathogenese und den Erkrankungsverlauf eine wesentliche Rolle spielen. Die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Chronische Herzinsuffizienz nennt hier insbesondere die Hypertonie [6]. Aber auch die koronare Herzkrankheit (KHK) ist für die Entstehung der HFpEF wesentlich. Konkret zeigte sich in einer Auswertung des Langzeitregister für Herzinsuffizienz der European Society of Cardiology (3.674 Patienten mit HFpEF), dass ischämische Herzerkrankungen und Hypertonie die mit Abstand häufigsten primären Ätiologien darstellen [7].

Dies ist konsistent mit dem Patientenkollektiv, das in der EMPEROR-Preserved Studie untersucht wurde: So lag eine hypertensive bzw. ischämische Ätiologie bei 37% bzw. 35% der Patienten vor, während andere Ursachen, wie idiopathische Ätiologie (9%), valvuläre Herzerkrankung (6%) oder diabetische Ätiologie (2,1%), eine geringere Rolle spielten [8].

Für den weiteren Verlauf der Herzinsuffizienz spielt der Diabetes als Komorbidität allerdings insofern eine wichtige Rolle, als dass hohe Blutzuckerwerte pathophysiologisch durch endotheliale Veränderungen strukturell zur Herzinsuffizienz beitragen [9]. Die adäquate glykämische Kontrolle nimmt daher bei Patienten mit Herzinsuffizienz einen besonderen Stellenwert ein.

Entsprechend kommt im Hinblick auf die Umsetzung der zVT der adäquaten Behandlung der Hypertonie, der KHK und der glykämischen Kontrolle eine wesentliche und für die Bewertung maßgebliche Bedeutung zu.

Insgesamt ist die Evidenzlage für die Behandlung von Patientinnen und Patienten sowohl mit HFpEF als auch mit HFmrEF limitiert. Laut Leitlinienempfehlungen²² sollen bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF insbesondere die relevanten Komorbiditäten behandelt werden, und bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit HFmrEF wird eine Behandlung analog wie bei Patientinnen und Patienten mit HFrfEF empfohlen.

In Übereinstimmung mit nationalen und internationalen Leitlinien erachtet der G-BA es als angezeigt, patientenindividuell und unter Berücksichtigung der Art und der Ausprägung der vorliegenden Komorbiditäten zu behandeln. Demnach wird als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome bestimmt.

In der zulassungsbegründenden Studie für das neue Anwendungsgebiet wurde Empagliflozin als Zusatz zur Standardtherapie verabreicht. Daher wird davon ausgegangen, dass Empagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz bei HFpEF sowie HFmrEF eingesetzt wird. Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten in beiden

Gruppenbildung ergibt sich nicht auf Basis der EMPEROR-Preserved Subgruppenergebnisse

Zu den vom IQWiG zur Gruppenbildung herangezogenen Komorbiditäten T2DM und CKD (definiert als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) >60 ml/min/1,73m²) wurden im Dossier jeweils Subgruppenuntersuchungen für alle bewertungsrelevanten Endpunkte durchgeführt. Hierbei zeigen sich keine relevanten Effektmodifikationen. Dies stimmt mit der Einschätzung des IQWiG überein, das in seiner Nutzenbewertung [3] feststellt, dass sich aus den Subgruppenauswertungen hinsichtlich der Merkmale CKD und T2DM hinreichend konsistente Effekte im Vergleich zur Gesamtpopulation zeigen und seiner Bewertung folglich die Gesamtpopulationsergebnisse zugrunde legt.

Gruppenbildung nicht konsistent mit Spruchpraxis

Zuletzt steht die vom IQWiG vorgenommene Gruppenbildung auch im Widerspruch zur bisherigen Spruchpraxis des G-BA im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz: So wurde in den bisherigen Bewertungsverfahren keine Gruppenbildung auf Basis der Merkmale Diabetes und CKD vorgenommen, obschon diese Komorbiditäten in den jeweiligen Anwendungsgebieten bei einem vergleichbaren Anteil an Patienten vorlagen [10–12]. Eine diesbezügliche Gleichbehandlung und damit gesamthafte Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin in der Indikation HFpEF ist daher sachgerecht und folgerichtig.

Fazit zur Gruppenbildung und -einteilung

Auf der Grundlage der genannten Argumente wird deutlich, dass sich eine Unterteilung des zu bewertenden Anwendungsgebiets vornehmlich hinsichtlich des Diabetes als Komorbidität nicht aus dem Wortlaut der zVT ergibt, mit dem Konzept der Grunderkrankung und deren tatsächlichem

Studienarmen optimal behandelt werden: es wird eine leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung der Herzinsuffizienz und Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt. Die adäquate Behandlung der Grunderkrankung sollte dabei 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

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>Stellenwert nicht vereinbar ist, und sich auch nicht aus den Subgruppen-ergebnissen ableiten lässt. Zudem steht eine solche Betrachtung nicht im Einklang mit der bisherigen Bewertungspraxis und birgt das Potenzial einer weiteren Unterteilung, die in der Versorgungspraxis unklare Implikationen hinsichtlich der Behandlungsempfehlungen für Patientenkollektive mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen mit sich bringen würde.</p> <p>Die Bewertung der Studienergebnisse und der Umsetzung der zVT ist unter Berücksichtigung der Relevanz der zugrundeliegenden Erkrankungen auf Basis der Gesamtpopulation vorzunehmen.</p> <p>Ausgehend von der gesamthaften Bewertung der Studienevidenz ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation möglich.</p>	<p>bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet bzw. ausgeschöpft sind.</p>
S.21-25	<p>3 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß aktuellen Leitlinien</p> <p>Im Hinblick auf die Umsetzung der zVT merkt das IQWiG an, dass in die Studie EMPEROR-Preserved eine bezüglich der Grunderkrankungen heterogene Patientenpopulation eingeschlossen worden sei. Die zVT des G-BA sei dabei nicht für alle anhand der Grunderkrankungen abgrenzbaren Teilpopulationen gleichermaßen umgesetzt worden. Zudem lägen bezogen auf die Begleittherapien keine Informationen über die Art der Anpassung</p>	<p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Derzeit existieren keine Arzneimittel zur gezielten Behandlung der Herzinsuffizienz mit erhaltener Reduktionsfraktion (HFpEF) sowie mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF). Laut Leitlinien soll insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF eine adäquate Behandlung der relevanten Komorbiditäten – wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus Typ 2, chronische</p>

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.24-25	<p>vor, wie beispielsweise auf welche Wirkstoffklassen gewechselt wurde oder aus welchem Grund Therapieanpassungen erfolgt oder nicht erfolgt seien [3].</p> <p>Im Folgenden geht LLY auf die unterschiedlichen Aspekte der Umsetzung der zVT ein.</p> <p>3.1 Adäquate Angaben zu Therapiewechsel und allgemeiner Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>In der EMPEROR-Preserved Studie wurde zur Sicherstellung der patienten-individuell optimierten leitliniengerechten Therapie ein übergeordneter Ansatz gewählt. Die Protokollvorgaben sahen für die Behandlung durch die Prüfärzte vor, dass die Studienteilnehmer mit dem besten Therapiestandard gemäß lokalen Leitlinien und Empfehlungen für Herzinsuffizienz und ggf. Diabetes mellitus zu behandeln sind. Die Umsetzung dieser Therapievorgaben wurde mittels Abfragen im Berichtsbogen überprüft und nachgehalten. Zum einen als übergeordnete Abfrage und zum anderen über konkrete Abfragen zu bestimmten Wirkstoffen bzw. Wirkstoffklassen:</p>	<p>Nierenerkrankung und Dyslipoproteinämien – sowie der Begleitsymptome sichergestellt werden. Bei Vorliegen einer HFmrEF wird von den Leitlinien eine Behandlung gemäß Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion empfohlen.</p> <p>Hinsichtlich der Grunderkrankungen handelt es sich bei der Studienpopulation um eine heterogene Population. Der als Hintergrundtherapie durchgeführten medikamentösen Therapie der Grunderkrankungen kommt bei der Bewertung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine besondere Bedeutung zu.</p> <p>Zu Studienbeginn erhielt die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Antihypertensiva. So wurde bei etwa 80 % eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARB verabreicht; bei ca. 86 % wurden jeweils Betarezeptorenblocker bzw. Diuretika eingesetzt. Eine Therapie mit MRA erhielten etwa 37 % und</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)
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Konkrete Abfrage</u> „Is the patient currently taking an [drug: diuretic, ACEi, ARB, B-Blocker, MRA, digitalis].“ „If no, is the treatment with [drug] clinically indicated?“. • <u>Übergeordnete Abfrage</u> „Is the patient receiving the best possible or best tolerated treatment for heart failure and other concomitant diseases or symptoms (e.g. hypertension, diabetes, cardiac arrhythmia, fluid retention) according to prevailing guidelines?“. <p>Über diese Abfragen wurden die Prüfärzte angehalten, zu Studienbeginn und für die übergeordnete Abfrage auch im Verlauf der Studie regelmäßig</p>	<p>mit ARNI⁵⁵ wurden etwa 2 % der Patientinnen und Patienten behandelt, je zu Studienbeginn.</p> <p>Über eine Abfrage im elektronischen Case Report Form bei den Prüfärztinnen und -ärzten wurde zudem berichtet, dass fast alle Studienteilnehmer zu Studienbeginn eine bestmögliche oder besttoleriertere Behandlung für die Herzinsuffizienz sowie Begleitbehandlung erhielten. Dennoch war bereits zum Studieneinschluss bei mehr als einem Drittel der Patientinnen und Patienten der Blutdruck unzureichend eingestellt (systolisch ≥ 140 mmHg oder diastolisch ≥ 90 mmHg).</p> <p>Grundsätzlich waren Anpassungen der Therapie im Studienverlauf möglich, jedoch sollten orale Diuretika</p>

⁵⁵ ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor bestehend aus der Fixkombination mit Sacubitril und Valsartan

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>zu überprüfen, ob der Patient optimal gemäß Leitlinien eingestellt ist oder ggf. entsprechende Therapieanpassungen vorzunehmen sind.</p> <p>Die Auswertung zur übergeordneten Abfrage zeigt, dass 99,6% der Patienten bereits zu Studienbeginn die beste, verträgliche und leitliniengerechte Therapie der Herzinsuffizienz sowie der Begleiterkrankungen bzw. -symptome erhielten.</p> <p>LLY begrüßt die Erwähnung ebendieser Besonderheit in der Nutzenbewertung des IQWiG und regt an, dass die visitenweise Abfrage der patientenindividuellen und leitliniengerechten Begleittherapie durch die Prüfarzte in der Bewertung als adäquater Ansatz zur Erhebung der Informationen hinsichtlich einer erfolgten oder nicht erfolgten Therapieanpassung anerkannt wird.</p> <p>Der patientenindividuellen Maßgabe des Prüfarztes sollte nicht weniger Bedeutung beigemessen werden als Auswertungen zur Art der Wirkstoffklassen-Wechsel oder deskriptiven Angaben über Gründe für einen Therapiewechsel bzw. der Auflistung verschiedener Therapieentscheidungen. Entscheidend ist letztlich die Beurteilung durch den Prüfarzt und diese liegt beiden Betrachtungen zugrunde.</p>	<p>mindestens eine Woche vor der Randomisierung auf einer stabilen Dosis sein. Anpassungen durch neu begonnene oder veränderte Therapien während der Studie erfolgten in Bezug auf ACE-Hemmer oder ARB bei 3,8 % im Interventions- gegenüber 4,3 % im Vergleichsarm, während dies in Bezug auf MRA bei 8,0 % im Interventions- gegenüber 9,0 % im Vergleichsarm der Fall war. Eine Anpassung der Therapie mit ARNI erfuhren 1,7 % der Teilnehmer im Interventions- gegenüber 2,6 % im Vergleichsarm während der Studie.</p> <p>Mit Ausnahme der Studienmedikation im Interventionsarm war der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren in der Studie ausgeschlossen. Darüber hinaus gab es keine Einschränkungen bezüglich der medikamentösen Begleitbehandlungen.</p> <p>Hinsichtlich der antidiabetischen Begleitbehandlung während der Studie wird festgestellt, dass bereits zu Studienbeginn knapp 40 % der Studienteilnehmer eine medikamentöse antidiabetische Therapie erhalten haben. Der HbA1c-Wert bei den Patientinnen und Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn lag im Mittel bei 7,2 %. Im Studienverlauf erfuhren 13,1 % der Personen im Interventions- respektive 15,8 % im Vergleichsarm eine Anpassung der antidiabetischen Therapie. Es liegen jedoch</p>

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.25	<p>Fazit zur Therapieoptimierung</p> <p>Die im Nutzendossier [8] präsentierten Auswertungen zur medikamentösen Therapie, zur Erreichung von Zielwerten und hinsichtlich der Bestätigung der optimalen, patientenindividuellen und leitlinienkonformen Begleittherapie durch die Prüfarzte belegen, dass die zVT des G-BA adäquat umgesetzt wurde.</p> <p>Daher ist die Aussagesicherheit der Nachweise diesbezüglich nicht eingeschränkt.</p> <p>3.2 Adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der unterschiedlichen Grund- und Begleiterkrankungen</p> <p>Ausgehend von der im vorherigen Abschnitt beschriebenen allgemeinen adäquaten Umsetzung der optimierten Standardtherapie hinsichtlich der Begleiterkrankungen bzw. -symptome (wie beispielsweise Hypertonie, Diabetes, Herzrhythmusstörungen und Flüssigkeitsansammlungen) wird im Folgenden die Begründung der konkreten Umsetzung der zVT anhand der in der Nutzenbewertung des IQWiG diskutierten Aspekte für die unterschiedlichen Grund- bzw. Begleiterkrankungen betrachtet.</p>	<p>keine Angaben zu den Gründen für eine erfolgte oder nicht erfolgte Therapieanpassung bzw. -umstellung vor, sowie dazu, ob es sich um eine Neuintiierung, Dosissteigerung oder Dosisreduktion handelte. Aufgrund des Ausschlusses des Einsatzes von SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm wurden diese in der Kontrolle nicht eingesetzt. Der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten blieb während der Studie unter 5 %.</p> <p>Insgesamt deuten die in der Studie verabreichten medikamentösen Begleittherapien darauf hin, dass bei den untersuchten Personen die Komorbiditäten weitgehend angemessen behandelt wurden. Es verbleiben insbesondere Unsicherheiten, inwiefern bei mehr als einem Drittel der Studienteilnehmern, bei denen bereits zu Studienbeginn der Blutdruck unzureichend eingestellt war, eine optimale Einstellung des Blutdrucks im Studienverlauf insbesondere im Vergleichsarm erreicht werden konnte.</p> <p>Des Weiteren konnte jegliche Begleitbehandlung im ärztlichen Ermessen bis auf den Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm durchgeführt werden. Der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten blieb während der Studie unter 5 %.</p>

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.25-26	<p>3.2.1 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der wesentlichen Grunderkrankungen</p> <p>Wie in Abschnitt 2 ausgeführt spielen als zugrundeliegende Erkrankungen insbesondere die Hypertonie und KHK die bedeutendste Rolle bei der Entstehung der HFpEF.</p> <p>Das IQWiG bewertet die Umsetzung der zVT für die Grunderkrankungen Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit und Hypercholesterinämie anhand der in der Studie EMPEROR-Preserved verabreichten medikamentösen Begleittherapien sowie der im Dossier dargestellten Verlaufswerte zu Blutdruck und Lipidparametern als hinreichend umgesetzt.</p> <p>In Übereinstimmung mit der Einschätzung des IQWiG erachtet LLY die Patienten der Studie EMPEROR-Preserved als hinsichtlich der genannten Erkrankungen als adäquat behandelt und damit die zVT bezüglich der wesentlichen Grunderkrankungen Hypertonie und KHK entsprechend umgesetzt.</p> <p>3.2.2 Adäquate Therapie des Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p>Angesichts der Tatsache, dass aufgrund der manifesten Herzinsuffizienzkrankung ein sehr hohes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bestand, und demzufolge eine hinreichende Hypertoniebehandlung sowie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten laut Leitlinienempfehlungen angezeigt gewesen wäre, ist die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie mit Unsicherheiten behaftet. Trotz dieser Unsicherheiten wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, sodass die vorliegende Studie für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.</p> <p>Es wird auf die Ausführungen auf S. 175 – 180 verwiesen.</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)
	<p>Zur Bewertung der Umsetzung der zVT wurden vom IQWiG aus der zVT des G-BA die beiden Erkrankungen T2DM und CKD herausgegriffen mit der Begründung, dass diese Patientencharakteristika für die Beurteilung der Umsetzung der zVT maßgeblich seien. Für Patientengruppe 4 (T2DM Patienten ohne CKD) erachtet das IQWiG die zVT als nicht umgesetzt und spricht deshalb keinen Zusatznutzen für Patientengruppe 4 aus.</p> <p>Das IQWiG leitet aus der NVL Typ-2-Diabetes [4] ab, dass für diese Patienten „eine klare Therapieindikation für SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten“ vorliege. Da in der EMPEROR-Preserved Studie die SGLT-2-Therapie mit Ausnahme der Prüfintervention nicht erlaubt war und eine Therapie mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten jedoch kaum durchgeführt wurde, erachtet das IQWiG die zVT für diese Patientengruppe als nicht umgesetzt.</p> <p>LLY ist der Auffassung, dass sich aus der NVL Typ-2-Diabetes und deren zugrunder liegender Evidenz für die hier vorliegende Erkrankungs- und Therapiesituation keine klare Therapieindikation für SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten ableiten lässt und somit die zVT für Patientengruppe 4 in der Studie EMPEROR-Preserved adäquat umgesetzt wurde.</p> <p>In der vorliegenden Bewertungssituation spielen insbesondere die folgenden Aspekte eine wesentliche Rolle:</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)
	<ul style="list-style-type: none">• Keine generelle Indikation zu Eskalation der Diabetes-Therapie in EMPEROR-Preserved• Keine klare Therapieindikation für die vorliegende Erkrankungs- und Therapiesituation bei gut eingestelltem Diabetes mellitus• Leitliniengerechte Therapie des T2DM in EMPEROR-Preserved umgesetzt• Limitationen von GLP-1-Rezeptor-Agonisten in der vorliegenden Erkrankungs- und Therapiesituation <p>Im Einzelnen:</p> <p><u>Keine generelle Indikation zu Eskalation der Diabetes-Therapie in EMPEROR-Preserved</u></p> <p>Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz kommt der adäquaten Einstellung des Blutzuckers aus pathophysiologischen Gründen eine besondere Bedeutung zu, da hohe Blutzuckerwerte durch endotheliale Veränderungen strukturell zur Herzinsuffizienz beitragen [9].</p> <p>Für den HbA1c-Wert empfiehlt die NVL zur optimalen Behandlung des Diabetes einen Zielkorridor in Höhe von 6,5% bis 8,5% [4].</p>	<p>Es wird auf die Ausführungen auf S. 175 – 180 verwiesen.</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)
	<p>Der HbA_{1c} der Diabetespatienten in der Studie EMPEROR-Preserved lag zu Studienbeginn im Median bei 6,8% (erstes Quartil (Q1) 6,3%, drittes Quartil (Q3) 7,8%), was insbesondere in Anbetracht der Multimorbidität und des Alters der Patienten für eine insgesamt sehr gute glykämische Kontrolle spricht [4]. Bei gut eingestelltem Diabetes mellitus ist aus der Leitlinie keine generelle Empfehlung zur Therapieumstellung abzuleiten [4].</p> <p>So würde eine Therapieumstellung oder -eskalation für diese Patienten einen Eingriff in eine stabile Therapiesituation mit dem Risiko von Nebenwirkungen (z. B. Hypoglykämien) bedeuten. In der EMPEROR-Preserved Studie ist somit allgemein nicht von einer Indikation zur Eskalation der Diabetes-Therapie auszugehen.</p> <p>Die der Leitlinie zugrundeliegende Evidenz stammt aus Diabetes-Studien und untersuchte überwiegend Patienten mit höheren HbA_{1c}-Werten und Indikation zur Therapieintensivierung. Patienten mit Herzinsuffizienz machen in diesen Studien nur einen geringen Anteil der Studienpopulation aus. Insbesondere liegt keine spezifische Evidenz für Patienten mit HFpEF vor. Daher ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Diabetesstudien auf das vorliegende Anwendungsgebiet und das untersuchte Patientenkollektiv fraglich.</p> <p>Insofern unterscheidet sich die vorliegende Bewertungssituation grundlegend von der Fragestellung der Nutzenbewertung eines Wirkstoffs</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)
	<p>zur Therapie eines unzureichend kontrollierten Diabetes und ist daher aus sachlichen Gründen separat zu beurteilen.</p> <p>Dies ist konsistent mit den bisherigen AMNOG-Verfahren im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz, in der die adäquate Therapie des Diabetes mellitus ebenfalls Bestandteil der zVT war. Zur Beurteilung der Diabetestherapie lagen HbA_{1c}-Verlaufswerte vor, jedoch keine Angaben zu den einzelnen Wirkstoffklassen. In diesen Verfahren wurde die zVT als bezüglich des Diabetes prinzipiell als hinreichend umgesetzt akzeptiert [10–12].</p> <p><u>Keine klare Therapieindikation für die vorliegende Erkrankungs- und Therapiesituation bei gut eingestelltem Diabetes mellitus</u></p> <p>Die NVL Typ-2-Diabetes empfiehlt im ersten Schritt die Ausschöpfung der nicht-medikamentösen Basistherapie [4]. In der EMPEROR-Preserved Studie benötigten zu Studienbeginn 20,5% der Diabetes-Patienten noch keine medikamentöse Behandlung [13].</p> <p>Nach Ausschöpfung nicht-medikamentöser Behandlungsoptionen empfiehlt die Leitlinie die medikamentöse Therapie des Diabetes</p>	<p>Es wird auf die Ausführungen auf S. 175 – 180 verwiesen.</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)
	<ul style="list-style-type: none"> • in Abhängigkeit der Risikoabschätzung für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse⁵³ (Tabelle 7 der NVL Typ-2-Diabetes) und • unter Berücksichtigung der Effekte auf priorisierte Endpunkte aus Tabelle 8 der Typ-2-Diabetes⁵⁴ [4]. <p>Ergänzend zum Therapiealgorithmus (Abbildung 6 der NVL) konkretisiert die NVL Typ-2-Diabetes für bestimmte Patientengruppen folgende spezifische Aspekte:</p>	

⁵³ Beispiele kardiovaskulärer Risikofaktoren: (biologisches) Alter, Geschlecht (männlich > weiblich), Diabetesdauer, Lebensstil/Ernährung/Bewegungsmangel, familiäre/genetische Disposition, Hypertonie, Dyslipidämie, Adipositas, Niereninsuffizienz, Albuminurie, Raucherstatus, starke Stoffwechsellinstabilität und schwere Hypoglykämien, linksventrikuläre Hypertrophie, subklinische Arteriosklerose bzw. subklinische kardiovaskuläre Erkrankung

⁵⁴ Gesamt mortalität, Kardiovaskuläre Endpunkte (MACE, kardiovaskulärer Tod, Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung), Mikrovaskuläre Endpunkte (Retinopathie, Neuropathie, Amputationen), Renale Endpunkte, Hypoglykämien, HbA1c, Gewicht

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>Bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren¹⁹ – wie in der vorliegenden Zielpopulation üblich – gibt es laut Leitlinie sowohl Gründe für eine primär HbA_{1c}-orientierte Strategie, als auch für eine sofortige Kombinationstherapie. Wer wovon eher profitiere, sei unklar, weshalb die Leitlinie eine kritische individuelle Beurteilung und die partizipative Entscheidung auf Basis der verfügbaren Daten empfiehlt [4].</p> <p>Generell betont die NVL die Berücksichtigung von individuellen Therapiezielen, die von „medizinisch idealen Zielen abweichen können“ [4]. Hierbei spielen neben langfristigen Zielen wie der Senkung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse auch viele weitere Faktoren eine wichtige Rolle, wie die Bereitschaft des Patienten zusätzlich noch eine weitere Therapie zu akzeptieren, mit potenziellen Risiken (z. B. Pankreatitis) und Nebenwirkungen (z. B. Hypoglykämien). Bei der Anwendung von Injektabilia kommt als Voraussetzung die Fähigkeiten zur Handhabung und die Akzeptanz einer Injektionsanwendung hinzu [14].</p> <p>Insofern kann allein aus dem Anteil eingesetzter Wirkstoffe in der Studie nicht auf die Umsetzung der zVT geschlossen werden, da die Therapie laut Leitlinie unter patientenindividuellen Gesichtspunkten getroffen wird und der G-BA eine patientenindividuelle Therapie voraussetzt.</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)
	<p>Zusammenfassend lässt sich auf Basis der NVL Typ-2-Diabetes für die vorliegende Erkrankungs- und Therapiesituation der Diabetespatienten in der EMPEROR-Preserved Studie daher keine eindeutige Therapieempfehlung hinsichtlich einer Umstellung oder Eskalation der Diabetestherapie ableiten.</p> <p><u>Leitliniengerechte Therapie des T2DM in EMPEROR-Preserved umgesetzt</u></p> <p>Die Anforderung einer patientenindividuellen leitliniengerechten Therapie wurde in der EMPEROR-Preserved Studie durch verschiedene Studienvorgaben sichergestellt. Im Hinblick auf die Behandlung des Diabetes mellitus sah das Protokoll konkret vor, dass die Studienteilnehmer mit dem besten Therapiestandard gemäß lokalen Leitlinien und Empfehlungen für Diabetes mellitus zu behandeln sind. Unterstützt wurde die Überprüfung durch die HbA_{1c} Messung bei jeder Visite, die ebenfalls eine sehr gute Einstellung des Diabetes während der Studie belegt (Median 6,8% (Empagliflozin) bzw. 6,9% (Placebo). Mittels übergeordneter Abfragen im Erfassungsbogen der Studie (siehe Abschnitt 3.1) wurden die Studienärzte angehalten regelmäßig zu überprüfen, ob der Patient optimal gemäß Leitlinien eingestellt ist oder gegebenenfalls entsprechende Therapieanpassungen vorzunehmen sind. Die Auswertungen hierzu zeigen, dass 99,6% der Patienten bereits zu Studienbeginn die beste, verträgliche und</p>	<p>Es wird auf die Ausführungen auf S. 175 – 180 verwiesen.</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)
	<p>leitliniengerechte Therapie der Herzinsuffizienz sowie der Begleiterkrankungen wie Diabetes erhielten.</p> <p>Hinsichtlich der Vorgaben und Umsetzung der Begleittherapien liegt in der EMPEROR-Preserved Studie ein hohes Niveau der Zielwerterreichung für unterschiedliche klinische Parameter wie Blutdruck, Cholesterinwerte, Herzfrequenz und HbA_{1c} vor, was insbesondere in Anbetracht der Multimorbidität und des Alters der Patienten für eine insgesamt sehr gute Therapieführung und damit für die Umsetzung der Studienvorgaben durch die Prüfarzte spricht. Von einer abweichenden Umsetzung der Studienvorgaben hinsichtlich der Diabetestherapie durch die Prüfarzte ist nicht auszugehen.</p> <p><u>Limitationen von GLP-1-Rezeptor-Agonisten in der vorliegenden Erkrankungs- und Therapiesituation</u></p> <p>Wie oben beschrieben liegt für Patienten mit HFpEF und gut eingestelltem T2DM – und insbesondere bei Hinzukommen weiterer Risikofaktoren¹⁹ – keine spezifische Evidenz und entsprechend keine konkreten Therapieempfehlungen zur Diabetesbehandlung aus der NVL Typ-2-Diabetes vor. Insofern lässt sich auch für den Einsatz von GLP-1-Rezeptor-Agonisten keine generelle Therapieempfehlung für die konkret vorliegende Erkrankungs- und Therapiesituation ableiten.</p>	<p>Es wird auf die Ausführungen auf S. 175 – 180 verwiesen.</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)
	<p>Gemäß Tabelle 8 (zusammenfassende Interpretation der Evidenz) der NVL Typ2-Diabetes ist vom Einsatz der GLP-1-Rezeptor-Agonisten kein Einfluss auf den Herzinsuffizienz-bezogenen Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (HHF) zu erwarten [4].</p> <p>In der EMPEROR-Preserved Studie wird die Wirksamkeit von Empagliflozin insbesondere durch die deutliche Verringerung Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierungen gezeigt. Daher wäre – selbst unter der Annahme, dass die Effekte von GLP-1-Rezeptor-Agonisten vollumfänglich auf Patienten mit HFpEF und gut eingestelltem HbA_{1c} übertragbar sind – auch bei einem wesentlich höheren Anteil an GLP-1-Rezeptor-Agonisten in der Studie nicht von einem relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse auszugehen. In der Konsequenz hätte selbst die Annahme einer Unsicherheit hinsichtlich der adäquaten Höhe des GLP-1-Rezeptor-Agonisten-Anteils in der Studie EMPEROR-Preserved allenfalls Auswirkungen auf die Aussagesicherheit der vorgelegten Evidenz.</p> <p>Um die Therapie mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten in der EMPEROR-Preserved Studie vor dem Hintergrund der aktuellen Versorgungsrealität in Deutschland dennoch einzuordnen, wurde eine Analyse von Routinedaten auf Basis der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig durchgeführt. Die Auswertung zeigt, dass bei Patienten mit CHF und T2DM der Anteil 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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten behandelten Patienten im Jahr 2020 bei 3,8-4,3% liegt [5]. Dies ist konsistent mit dem Anteil von 4,4% bei Patienten mit T2DM im Verlauf der Studie EMPEROR-Preserved.</p> <p><u>Fazit zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 in der EMPEROR-Preserved Studie</u></p> <p>Für die konkret vorliegenden Erkrankungs- und Therapiesituation der Diabetespatienten in der EMPEROR-Preserved Studie (HFpEF, ggf. weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren, gut eingestellter HbA_{1c}) liegen keine spezifische Evidenz und keine generell Leitlinienempfehlungen hinsichtlich der weiteren Diabetestherapie vor. Ausgehend von den Protokollvorgaben, der regelmäßigen Überprüfung der Diabetestherapie und der guten Zielwerterreichung ist von einer sehr guten Therapieführung der Studienpatienten auszugehen.</p> <p>Aus diesen Gründen ist die zVT auch hinsichtlich des Diabetes mellitus adäquat umgesetzt und eine Bewertung in der Gesamtpopulation sachgerecht.</p> <p>Aufgrund des fehlenden Einflusses von GLP-1-Rezeptor-Agonisten auf Herzinsuffizienz-spezifische Outcomes ist selbst bei einem hohen Einsatz GLP-1-Rezeptor-Agonisten nicht von einem relevanten Einfluss auf den Hauptwirksamkeitsendpunkt der Studie EMPEROR-Preserved auszugehen.</p>	<p>Es wird auf die Ausführungen auf S. 175 – 180 verwiesen.</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)
	Selbst unter der Annahme einer Unsicherheit hinsichtlich der adäquaten Höhe des GLP-1-Rezeptor-Agonisten-Anteils in der Studie EMPEROR-Preserved könnte dies allenfalls die Aussagesicherheit der vorgelegten Evidenz betreffen.	
S.18-20	<p>4 Übertragbarkeit der Studienpopulation gegeben</p> <p>Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung [3] aus, dass die N-terminalen Prohormone des natriuretischen Peptids Typ B (NT-proBNP) Einschlusskriterien der EMPEROR-Preserved Studie sowohl bezogen auf das zugelassene Anwendungsgebiet als auch auf den deutschen Versorgungskontext zu einer eingeschränkten Studienpopulation führten.</p>	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin legt der pharmazeutische Unternehmer die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Preserved vor, in der Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit erhaltener Ejektionsfraktion, definiert als LVEF > 40 %, untersucht wurden. Für eine Aufnahme in die Studie mussten die Teilnehmer außerdem erhöhte NT-proBNP ⁵⁶ -Werte

⁵⁶ NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

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>Es sei daher unklar, ob sich die Effekte auf alle Patienten mit HFpEF übertragen lassen bzw. ob die Studienpopulation die Gesamtpopulation im deutschen Versorgungskontext vollständig abbilde.</p> <p>LLY ist der Ansicht, dass sich die in der EMPEROR-Preserved Studie gezeigten Effekte auch auf Patienten, welche die Einschlusskriterien nicht erfüllen, vollumfänglich übertragen lassen. Dies wird im Folgenden begründet.</p> <p><u>Wirksamkeit nicht abhängig von NT-proBNP-Spiegeln</u></p> <p>Die Patienten in der EMPEROR-Preserved Studie mussten als Einschlusskriterium beim Screening zusätzlich zu einer LVEF >40 % und einer strukturellen Herzerkrankung oder einer vorangegangenen Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ≤12 Monate vor dem Screening erhöhte NT-proBNP-Werte von 300 pg/ml (ohne Vorhofflimmern/-flattern) bzw. von 900 pg/ml (mit Vorhofflimmern/-flattern) aufweisen.</p> <p>In der bereits bewerteten 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 vorliegen mussten, um in die Studie eingeschlossen werden zu können. In ihrem European Public Assessment Report (EPAR) schlussfolgerte die EMA dazu, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien- auf die Gesamtpopulation plausibel sei [15].</p>	<p>aufweisen, die gemäß Einschlusskriterien wie folgt festgelegt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - NT-proBNP > 300 pg/ml, sofern weder Vorhofflimmern noch Vorhofflattern vorlag - NT-proBNP > 900 pg/ml bei Vorliegen von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern. <p>Zudem mussten die Patientinnen und Patienten entweder an einer strukturellen Herzerkrankung leiden, wie Vergrößerung des linken Vorhofs und/oder linksventrikuläre Hypertrophie, oder innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening aufgrund der Herzinsuffizienz hospitalisiert worden sein.</p> <p>Insgesamt wurden 5988 Studienteilnehmer eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme Empagliflozin versus Placebo randomisiert und nach den folgenden Kriterien stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - geographische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien, Andere) - eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (<60 ml/min/1,73 m², ≥60 ml/min/1,73 m²) - LVEF (< 50 %; ≥ 50 %). <p>Ein Drittel der Erwachsenen in der Studie hatte eine LVEF < 50 %, zwei Drittel eine LVEF ≥ 50 %.</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)
	<p>Im europäischen Zulassungsprozess zum neuen Anwendungsgebiet der HFpEF diskutiert die EMA diesen Aspekt nicht mehr [16]. Im Einklang mit ihrer Beurteilung von 2021 (Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion) geht LLY davon aus, dass die EMA die Extrapolation der Ergebnisse auf Patienten mit niedrigeren NT-proBNP Werten auch im neuen Anwendungsgebiet als plausibel erachtet.</p> <p>Diese wissenschaftliche Schlussfolgerung wird auch durch Auswertungen der EMPEROR-Preserved Studie gestützt, die zeigen, dass es keine auf den NT-proBNP-Spiegeln basierenden Wirksamkeitsunterschiede gibt. So zeigen sich für das Merkmal NT-proBNP in den im Dossier vorgelegten Subgruppenanalysen (Einteilung nach Median) wie auch in aktuell publizierten Auswertungen (Einteilung nach Quartilen) keine relevanten Effektmodifikationen [17].</p> <p><u>Biomarker NT-proBNP essenziell für die Herzinsuffizienz-Ausschlussdiagnostik</u></p> <p>Die Nutzung von NT-proBNP wird in den aktuellen European Society of Cardiology-Leitlinien zur Herzinsuffizienz aufgrund seines hohen negativ prädiktiven Werts insbesondere für die Ausschlussdiagnostik einer Herzinsuffizienz empfohlen [18].</p>	<p>Jeweils bei der Hälfte der Teilnehmer lag bei Studieneinschluss ein Diabetes mellitus Typ 2 bzw. eine chronische Nierenerkrankung (CKD), definiert als eGFR < 60 ml/min/1,73 m², vor. Inwieweit sich diese Teilpopulationen überlappen, ist unklar. Bei etwa 13 % der Studienpopulation wurde nur ein Diabetes mellitus Typ 2 – ohne CKD diagnostiziert.</p> <p>Die Behandlung mit Empagliflozin erfolgte gemäß Empfehlungen der Fachinformation. In der Studie wurde neben der Studienmedikation eine medikamentöse Hintergrundtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus sowie weiterer Grunderkrankungen verabreicht, die laut Studienprotokoll nach dem besten Standard gemäß lokalen Leitlinien und Empfehlungen erfolgen sollte.</p> <p><u>Unsicherheit der Studienpopulation</u></p> <p>Durch die oben genannten Einschlusskriterien bezüglich der erhöhten NT-proBNP-Werte fand eine Selektion der infrage kommenden Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und LVEF > 40 % statt, die bereits die Screeningphase durchlaufen hatten. Dies führte zu einer Einschränkung der Studienpopulation. Demnach wurden</p>

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 die EMPEROR-Preserved Studie wurden Patienten mit einer LVEF >40 % als Patienten mit HFpEF eingeschlossen. In der Fachliteratur wird beschrieben, dass innerhalb kurzer Zeit durchgeführte Messungen der Ejektionsfraktion eine intraindividuelle Variabilität von 5 bis 7% aufweisen [19]. Dabei kann die eingeschränkte Reproduzierbarkeit des Messergebnisses sowohl durch die Inter- als auch Intra-Rater-Variabilität beeinflusst sein.</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-Preserved Studie das Heranziehen des NT-proBNP-Wertes die Diagnosestellung unterstützen, um sicherzustellen, dass nur Patienten eingeschlossen werden, die im Sinne der Fragestellung tatsächlich erkrankt waren.</p> <p><u>Fazit zur Übertragbarkeit</u></p> <p>Auf Basis der oben genannten Punkte ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der EMPEROR-Preserved Studie auf Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit niedrigeren NT-proBNP-Werten vollständig übertragbar sind.</p>	<p>38 % 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-Preserved wurden insbesondere Patientinnen und Patienten untersucht, die 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>

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.50-51	<p>5 Zusatznutzen von Empagliflozin mit beträchtlichem Ausmaß</p> <p>5.1 Beträchtlicher Zusatznutzen basierend auf EMPEROR-Preserved Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten</p> <p>Das IQWiG sieht in der Gesamtschau der positiven Effekte in der Endpunktkategorie schwerwiegende/schwere Folgeerkrankungen für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen und zudem in der Endpunktkategorie schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie für verschiedene in der Gesamtrate der SUEs enthaltene spezifische unerwünschte Ereignisse (UE) einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren geringeren Schaden [3].</p> <p>Auch LLY leitet einen Zusatznutzen ab, dessen Ausmaß jedoch aus den in Abschnitt 2 dargelegten Gründen quantifiziert werden kann und gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als <i>beträchtlich</i> eingestuft wird.</p> <p>Die AM-NutzenV definiert einen beträchtlichen Zusatznutzen als eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p><i>Gesamtmortalität und ergänzend dargestellt kardiovaskulärer Tod</i></p> <p>Weder für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ noch für den ergänzend dargestellten Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i></p> <p>Der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ wurde als Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Auftreten von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (erste und wiederholte) sowie Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz mit intensivmedizinischer Behandlung erhoben. Für die frühe Nutzenbewertung ist die Operationalisierung über die Zeit bis zum ersten Ereignis führend.</p>

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	<p>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 [20].</p> <p>Die Vorteile von Empagliflozin zu Endpunkten der EMPEROR-Preserved Studie erfüllen die Kriterien eines beträchtlichen Zusatznutzens aus der AM-NutzenV umfassend. Dies wird im Folgenden basierend auf patientenrelevanten Vorteilen auf Endpunktebene begründet.</p> <p>5.2 Reduktion des Risikos für Hospitalisierungen</p> <p>Das IQWiG leitet basierend auf dem Endpunkt HHF einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Empagliflozin ab [3].</p> <p>Aus LLY Sicht resultiert aus den Ergebnissen sowohl für den vom IQWiG herangezogenen Endpunkt Herzinsuffizienz-spezifischen Endpunkt HHF als auch für die im Dossier dargestellten Hospitalisierungs-Endpunkte zur begleiterkrankungsbezogenen und allgemeinen Morbidität, Hospitalisierung jeglicher Ursache („Gesamthospitalisierungen“) und Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache, jeweils ein</p>	<p>Bei den Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz in der Regel bei einer Verschlechterung der Symptomatik wegen ihrer Herzinsuffizienzerkrankung. Daher kann eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz im vorliegenden Fall als Annäherung an den klinischen Zustand einer Symptomverschlechterung angesehen werden. Damit gibt der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ Rückschlüsse auf die krankheitsspezifische Morbidität und wird in diesem speziellen Fall herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ für die Zeit bis zum ersten Ereignis zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Für die Operationalisierung „inklusive wiederholter Ereignisse“ zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.</p> <p><i>Gesamthospitalisierung</i></p> <p>Der Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ wurde als Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung jeglicher</p>

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.29; S.32-33	<p>beträchtlicher Zusatznutzen (relevante Vermeidung schwerwiegender Symptome).</p> <p>In der EMPEROR-Preserved Studie wird durch Empagliflozin für beide Hospitalisierungsendpunkte eine statistisch signifikante Risikoreduktion erreicht und damit eine deutliche bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens.</p> <p>Gemäß § 4 Absatz 13 Satz 3 Arzneimittelgesetz sind stationäre Behandlungen (Hospitalisierungen) als „schwerwiegend“ anzusehen [21]. Auch das IQWiG ordnet in seiner Nutzenbewertung den Hospitalisierungsendpunkt als schwerwiegende Symptome bzw. Folgekomplikationen ein. Zudem bilden Hospitalisierungen die zunehmende Progredienz der chronischen Herzinsuffizienz ab und sind signifikant mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert [22, 23].</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 [20].</p> <p>5.3 Verringerung schwerwiegender renaler Morbidität</p>	<p>Ursache und als Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (erste und wiederholte) erhoben. Für die frühe Nutzenbewertung ist die Operationalisierung über die Zeit bis zum ersten Ereignis herangezogen führend.</p> <p>Beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ für die Zeit bis zum ersten Ereignis zeigt sich in der Studie EMPEROR-Preserved ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm. Für die Operationalisierung „inklusive wiederholter Ereignisse“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.</p> <p><i>Myokardinfarkt und Schlaganfall</i></p> <p>Bei den Endpunkten „Myokardinfarkt“ und „Schlaganfall“ zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für den Endpunkt „Myokardinfarkt“ ergibt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Bei Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Empagliflozin. Bei Männern zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p><i>Renale Morbidität</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zur Bewertung des Endpunkts renale Morbidität betrachtet das IQWiG in seiner Nutzenbewertung [3] ausschließlich den kombinierten renalen Endpunkt, zieht ihn jedoch nicht zur Bewertung heran mit der Begründung, dass nicht sichergestellt sei, dass sämtliche Ereignisse des kombinierten Endpunkts für die betroffenen Patientinnen und Patienten eine spürbare Verschlechterung ihrer Erkrankung abbildeten. Darüber hinaus bezieht das IQWiG keinen der anderen Endpunkte zur renalen Morbidität in seine Bewertung ein.</p> <p>Nach Auffassung von LLY sind auch weitere im Dossier dargestellte renale Endpunkte bewertungsrelevant, insbesondere Endpunkte, welche <i>schwerwiegende</i> renale Ereignisse abbilden und dadurch von hoher unmittelbarer Relevanz für den Patienten sind.</p>	<p>Der Endpunkt „renale Morbidität“ wurde im Rahmen eines kombinierten Endpunkts erhoben, der sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammensetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - „chronische Dialyse“, - „Nierentransplantation“, - „anhaltende eGFR⁵⁷ < 15 ml/min/1,73 m²“ (sofern eine eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn vorlag) bzw. „anhaltende eGFR < 10 ml/min/1,73 m²“ (sofern eine eGFR < 30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn vorlag), oder - „anhaltende Reduktion der eGFR um ≥ 40 %“. <p>Die Einzelkomponenten „chronische Dialyse“, „Nierentransplantation“, und „anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m² bzw. < 10 ml/min/1,73 m²“ sind</p>

⁵⁷ eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

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.45	<p>Im Dossier wurden neben dem kombinierten renalen Endpunkt weitere prädefinierte Endpunkte zur Bewertung der renalen Morbidität untersucht. Zur Darstellung der <i>schwerwiegenden</i> renalen Morbidität eignen sich dabei das als Wirksamkeitsendpunkt untersuchte Ereignis „Zeit bis zur akuten Nierenschädigung“ und die Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) standardisierte MedDRA-Abfrage (SMQ) „akutes Nierenversagen“. Die akute Nierenschädigung und das akute Nierenversagen stellen akut behandlungsbedürftige Ereignisse dar. Sie bedürfen einer Notfallbehandlung und gehen mit einem relevant erhöhten Risiko für schwerere kardiovaskuläre Ereignisse und frühzeitigen Tod einher [24].</p> <p>Durch die Behandlung von Empagliflozin wird das Risiko für eine akute Nierenschädigung signifikant um 27% reduziert (HR [95%-KI]: 0,73 [0,56; 0,95]; p-Wert 0,0193). Für das akute Nierenversagen (narrow SMQ, SUE) zeigt sich ein konsistentes Ergebnis (RR [95%-KI]: 0,76 [0,61; 0,96]; p-Wert 0,0198).</p> <p>Die renalen Vorteile bedeuten eine statistisch signifikante Vermeidung schwerwiegender renaler Symptome und unterstützen damit den beträchtlichen Zusatznutzen für Empagliflozin in der Dimension Morbidität.</p>	<p>patientenrelevant und vom Ausmaß der Schwere her vergleichbar.</p> <p>Bei der Hälfte der Studienteilnehmer der Studie EMPEROR-Preserved betrug die eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m². Eine relative „Reduktion der eGFR um ≥ 40 %“ bei solch hohen Ausgangswerten der eGFR ist hinsichtlich des Schweregrads nicht vergleichbar mit den übrigen Einzelkomponenten wie z.B. „chronische Dialyse“ oder „Nierentransplantation“. Eine Zusammenfassung aller drei Einzelkomponenten in einem kombinierten Endpunkt ist daher nicht sinnvoll und kann nicht interpretiert werden. Der Endpunkt wird deshalb nicht herangezogen und lediglich ergänzend dargestellt.</p> <p>Weder für den kombinierten renalen Endpunkt, noch für die jeweiligen Einzelkomponenten ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Akute Nierenschädigung</i></p> <p>In der Studie EMPEROR-Preserved wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten einer akuten Nierenschädigung (erhoben als PT akute Nierenschädigung gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der</p>

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>5.4 Kein Hinweis auf erhöhtes Myokardinfarkttrisiko</p> <p>Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung [3] aus, dass sich in der EMPEROR-Preserved Studie für den kombinierten Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich), sowie für die beiden Einzelkomponenten, jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeige. Es liege jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (p-Wert für Interaktion: 0,044). So traten bei Frauen 24 Myokardinfarkte im Empagliflozin-Arm gegenüber 12 Ereignissen im Placebo-Arm; bei Männern 23 versus 26 Ereignisse auf [3].</p> <p>Die in der Studie EMPEROR-Preserved beobachtete Interaktion ist in der vorausgegangenen Herzinsuffizienzstudie mit Empagliflozin, EMPEROR-Reduced, nicht erkennbar. In der EMPEROR-Reduced Studie traten</p>	<p>Arzneimittelzulassung⁵⁸⁾ als sekundärer Endpunkt (Wirksamkeit) untersucht. Dieser Endpunkt wird zur frühen Nutzenbewertung herangezogen, er bildet jedoch nur einen Teilaspekt der patientenrelevanten Ereignisse der renalen Morbidität ab. Für eine umfassende Abbildung der renalen Morbidität (unter Berücksichtigung von z. B. chronische Niereninsuffizienz und Dialyse) liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Für den Endpunkt akute Nierenschädigung (PT) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.</p> <p><i>Gesundheitszustand</i></p>

⁵⁸ MedDRA

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.33; S.41	<p>19 Myokardinfarkte im Empagliflozin-Arm, davon 6 bei Frauen und 18 im Placebo-Arm, davon 7 bei Frauen, auf (p-Wert für Interaktion: 0,6616) [25]. Auch in der EMPA-REG OUTCOME Studie traten Myokardinfarkte weniger häufig bei Frauen unter Empagliflozin als unter Placebo auf [26]. Aus Sicht von LLY ist ein Kausalzusammenhang zwischen der Behandlung mit Empagliflozin und einem häufigeren Auftreten von Myokardinfarkt bei Frauen aus den großen kardiovaskulären Outcome Studien nicht ableitbar. Entsprechendes gilt für die Erfassung aus anderen Quellen. Die kumulative Exposition mit vermarkteten Empagliflozin-haltigen Produkten beträgt etwa 22.181.619 Patientenjahre. In der LLY Pharmacovigilance Database wurden mit Stichtag 11. Juni 2022 366 Myokardinfarkte ermittelt, von denen 147 Fälle durch Health Care Professionals (Fachkreise) bestätigte Fälle waren. Eine Auswertung der Fallberichte dieser 147 Patienten ergab eine Geschlechterverteilung von 102 männlichen, 41 weiblichen und 4 Patienten unbekanntes Geschlecht. In der Zusammenfassung der aktuellsten Version des Risk Management Plan zu Jardiance® (RMP 18.1) wird Myokardinfarkt weder insgesamt noch besonders im Hinblick auf Frauen als identifiziertes „important risk“ aufgeführt [27].</p> <p>Zusammenfassend gibt es keinen klaren biologisch ableitbaren oder mechanistischen Grund für ein höheres Myokardinfarktrisiko bei mit Empagliflozin behandelten Frauen im Vergleich zum Placebo-Arm. Im</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 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><u>Lebensqualität</u></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 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>

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>Gesamtkontext über die Ergebnisse der anderen großen kardiovaskulären Outcome-Studien und die weitere Safety-Berichterstattung hinweg, ist das Ergebnis der EMPEROR-Preserved Studie in Bezug auf Myokardinfarkte beim weiblichen Geschlecht als Zufallsbefund einzustufen.</p> <p>5.5 Spürbare Verbesserung der Lebensqualität</p> <p>Das IQWiG schließt den Endpunkt Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)-Overall Summary Score (OSS) in die Nutzenbewertung [3] ein, berücksichtigt aber ausschließlich die Operationalisierung „Verbesserung“ ohne Ceiling-Korrektur. Die alleinige Betrachtung der „Verbesserung“ begründet das IQWiG damit, dass die in die Studie EMPEROR-Preserved eingeschlossenen Patienten zu Beginn der Studie symptomatisch (New York Heart Association (NYHA)-Klasse \geq II) gewesen seien und eine zusätzliche Behandlung mit Empagliflozin somit prinzipiell eine Verbesserung der Symptomatik bewirken könne. Darüber hinaus werden ausschließlich 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.</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><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.</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>

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>LLY ist der Auffassung, dass folgende Aspekte bei der Bewertung der Lebensqualität (KCCQ) zu berücksichtigen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sowohl die Verschlechterung als auch die Verbesserung der Lebensqualität sind gleichermaßen patientenrelevant. • Bei der Bewertung der Lebensqualität sind die Ausgangswerte und die Progredienz der Erkrankung zu berücksichtigen. • Die etablierte minimal klinisch relevante Differenz (MCID) von 5 Punkten stellt im Anwendungsgebiet der Herzinsuffizienz eine spezifische Schwelle für eine patientenrelevante Veränderung dar und ist weiterhin in die Bewertung einzubeziehen. 	<p><i>Spezifische UE</i></p> <p><i>Harnwegsinfektion / Hypertensive Krise / Basalzellkarzinom</i></p> <p>Im Detail zeigt sich bei den spezifischen UE Harnwegsinfektion (PT⁵⁹, UE), Hypertensive Krise (PT, SUE) und Basalzellkarzinom (PT, SUE) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin im Vergleich zur Kontrollgruppe.</p> <p><i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen / Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen / Erkrankungen</i></p>

⁵⁹ PT: bevorzugter Begriff

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>Die einzelnen Aspekte werden im Folgenden im Detail ausgeführt und begründet.</p> <p><u>„Verbesserung“ und „Verschlechterung“ gleichermaßen patientenrelevant</u></p> <p>Die chronische Herzinsuffizienz ist eine chronisch progrediente Erkrankung. Entsprechend verschlechtert sich der Gesundheitszustand und damit auch die Lebensqualität über die Zeit. Diese Verschlechterung zu verlangsamen und die Lebensqualität möglichst lange auf einem hohen Niveau zu halten ist daher ein wichtiges Therapieziel. Somit ist die Vermeidung der Verschlechterung und damit die Operationalisierung „Verschlechterung“ patientenrelevant.</p>	<p><i>des Blutes und des Lymphsystems / Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i></p> <p>Im Detail zeigt sich bei den spezifischen UE Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC⁶⁰, SUE), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC; SUE), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUE) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin im Vergleich zur Kontrollgruppe.</p>

⁶⁰ SOC: Systemorganklasse

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>Durch eine wirksame Intervention kann jedoch auch eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden, insbesondere bei Betrachtung einer relativ kurzen Beobachtungsdauer. Außer bei Heilung der Erkrankung oder dauerhafter Remission ist davon auszugehen, dass über die Zeit die Verbesserung nach und nach durch die Progredienz der Erkrankung wieder „neutralisiert“ wird.</p> <p>Die Endpunktereignisse für „Verschlechterung“ oder „Verbesserung“ werden von unterschiedlichen Patienten gebildet und lassen unterschiedliche Aussagen zu patientenrelevanten Vorteilen hinsichtlich der Lebensqualität zu, wie „Vermeidung von Verschlechterung“ oder „Erzielung von Verbesserung“, die – in Abhängigkeit von der Ausgangssituation des Patienten – gleichermaßen erstrebenswert sein können.</p> <p><u>Verteilung der Ausgangswerte und Progredienz der Erkrankung sind zu berücksichtigen</u></p> <p>Wie in der Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Vericiguat ausgeführt, sind die Verteilung der absoluten Werte zu Studienbeginn und der zu erwartenden Krankheitsverlauf bei der Bewertung der Relevanz der Operationalisierung zu berücksichtigen [28].</p>	<p><i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse / Diabetische Ketoazidose</i></p> <p>Im Detail zeigt sich bei den spezifischen UE Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UE) und Diabetische Ketoazidose (PT, UE) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die frühe Nutzenbewertung von Empagliflozin für das neue Anwendungsgebiet zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) sowie bei geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF) legt der pharmazeutische Unternehmer die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Preserved vor. Es wurden Patientinnen und Patienten mit chronischer</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)
	<p>Dabei kommt der Verteilung der Ausgangswerte insbesondere bei zunehmender Höhe des Responsekriteriums eine entscheidende Rolle zu.</p> <p>So ist beispielsweise eine Verbesserung des KCCQ-OSS um 15 Punkte nur für Patienten möglich, deren Ausgangswert unter 85 Punkte beträgt. Patienten mit ≥ 85 Punkten können nicht zum Ergebnis beitragen (Ceiling-Effekt). Obgleich die Patienten der Studie EMPEROR-Preserved zu Studienbeginn symptomatisch waren (NYHA-Klasse \geq II), hatten 27,4% der Patienten – und somit ein relevanter Teil der Studienpopulation – einen KCCQ-OSS Ausgangswert von ≥ 85 Punkten und konnten somit keine Verbesserung der Lebensqualität im Sinne des Responsekriteriums (Verbesserung um 15 Punkte) erreichen. Insofern ist das Vorliegen von Krankheitssymptomen in diesem Zusammenhang nicht maßgeblich.</p>	<p>Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit einem LVEF⁶¹-Wert ≥ 40 % untersucht, die zusätzlich erhöhte NT-proBNP-Werte aufweisen mussten (bis ≥ 300 pg/ml bzw. ≥ 900 pg/ml bei VHF⁶²). Ein Drittel der Erwachsenen in der Studie hatte eine LVEF < 50 %, zwei Drittel eine LVEF ≥ 50 %. Für das Merkmal LVEF < 50 % gegenüber LVEF ≥ 50 % zu Studienbeginn ergab sich keine statistisch signifikante und relevante Effektmodifikation.</p> <p>Die Studienmedikation Empagliflozin bzw. Placebo wurde zusätzlich zu einer medikamentösen Hintergrundtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz sowie weiterer Grunderkrankungen verabreicht, die laut Studienprotokoll</p>

⁶¹ LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

⁶² VHF: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern

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>Methodisch kann diesem Umstand durch eine Ceiling-Korrektur begegnet werden. Eine solche Analyse wurde im Dossier zusätzlich zu klassischen Responderanalyse analog zur beschlussrelevanten Analyse in einem anderen Herzinsuffizienz-Verfahren vorgelegt [10].</p> <p>Neben dem Aspekt der Ausgangswerte ist zu berücksichtigen, dass wie im vorherigen Abschnitt ausgeführt, die Progredienz der Erkrankung – insbesondere bei längerer Beobachtungsdauer – dazu führt, dass über die Zeit der Vermeidung der Verschlechterung der Lebensqualität gegenüber der Verbesserung zunehmende Bedeutung zukommt. Mit 2,15 Jahren liegt der Studie EMPEROR-Preserved eine relativ lange mediane Beobachtungsdauer zugrunde.</p> <p>In Anbetracht der Verteilung der Ausgangswerte zu Studienbeginn sowie dem zu erwartenden Krankheitsverlauf ist insbesondere bei einer Responseschwelle von 15% die zusätzliche Betrachtung der „Verschlechterung“ bewertungsrelevant.</p> <p><u>Die etablierte MCID von 5 Punkten im KCCQ ist weiterhin bewertungsrelevant</u></p> <p>Im Anwendungsgebiet der Herzinsuffizienz stellt eine Veränderung des KCCQ um 5 Punkte eine Anwendungsgebiets-spezifische etablierte minimal</p>	<p>nach dem besten Standard gemäß lokalen Leitlinien erfolgen sollte.</p> <p>Die mediane Behandlungsdauer der Studie betrug circa 2 Jahre.</p> <p>Die in der Studie durchgeführte Therapie im Vergleichsarm entspricht weitgehend einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz sowie der zugrundeliegenden Erkrankungen, die als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmt wurde. Trotz bestehender Unsicherheiten wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, sodass die vorliegende Studie zur Bewertung der Gesamtpopulation herangezogen werden kann.</p> <p>Für die Kategorie Mortalität, beim Endpunkt „Gesamtmortalität“ und beim ergänzend dargestellten Endpunkt „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 jeweils beim Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von</p>

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	<p>klinisch relevanten Differenz MCID dar, die eine für die Patientin bzw. den Patienten spürbare Veränderung der Lebensqualität bedeutet [29].</p> <p>So wurde das Responsekriterium von 5 Punkten auch in früheren Nutzenbewertung vom G-BA zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen [10–12, 30].</p> <p>Aus diesen Gründen vertritt LLY die Auffassung, dass die im Dossier für den KCCQ dargestellten Responderanalysen zur MCID von 5 Punkten – neben der generischen Responseschwelle von 15 Punkten – zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen sind.</p> <p><u>Responderanalysen für KCCQ-Domänenscores</u></p> <p>Im Dossier wurden zu den Domänen des KCCQ die Ergebnisse der stetigen Auswertungen (gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM)) zu Woche 52 dargestellt, sowie die deskriptiven Werte im Studienverlauf. Aus der Ergebnisdarstellung im Bewertungsverfahren zu Vericiguat [12] ist abzuleiten, dass für die drei genannten Domänen ergänzend Responderanalysen darzustellen sind. Mit der Stellungnahme legt LLY die Ergebnisse der ergänzenden Responderanalysen vor (siehe Tabelle 3 im Anhang am Ende dieser Stellungnahme).</p> <p>Die Auswertungen zeigen in Abhängigkeit von der Höhe des Responsekriteriums, der Operationalisierung („Verschlechterung“ oder</p>	<p>Herzinsuffizienz“, „Gesamthospitalisierung“ und „akute Nierenschädigung“ (erhoben als PT) festgestellt.</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, sowie für den „Gesundheitszustand, erhoben anhand des EQ-5D VAS“, ergeben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Daten für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS vor. Für die Operationalisierung als Verbesserung um $\geq 15\%$ ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied für die Gesamtrate der SUE zum Vorteil von Empagliflozin vor. Für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. Bei einigen spezifischen UE ergaben sich positive Effekte von Empagliflozin.</p>

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>„Verbesserung“) sowie dem Erhebungszeitpunkt (Woche 52 oder „Last Value“) konsistente positive Ergebnisse und unterstreichen den deutlichen Vorteil von Empagliflozin hinsichtlich der Lebensqualität.</p> <p><u>Fazit zum Zusatznutzen in der Kategorie Lebensqualität</u></p> <p>Aus den vorliegenden Auswertungen zum KCCQ-OSS ergeben sich für die Responderanalysen basierend auf der im Anwendungsgebiet etablierten MCID von 5 Punkten sowie dem Responsekriterium von 15 Punkten für die beiden gleichermaßen bewertungsrelevanten Operationalisierungen „Verbesserung“ (bei 15% mit Ceiling-Korrektur) und „Verschlechterung“ statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Empagliflozin.</p> <p>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 [20].</p> <p>5.6 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 bezüglich der Endpunkte „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (SUE),</p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte von Empagliflozin bei der Vermeidung von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Vermeidung von Gesamthospitalisierungen, beim Endpunkt akute Nierenschädigung sowie bei den Vorteilen in der Kategorie Nebenwirkungen bei SUE wird insgesamt ein geringer Zusatznutzen für Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken.</p> <p>Es bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Studienpopulation aufgrund des Einschlusskriteriums in Bezug auf erhöhte NT-proBNP-Werte als Bedingung für den Studieneinschluss. Es wurden 38 % der gescreenten Studienteilnehmer aufgrund zu niedriger NT-proBNP-Werte ausgeschlossen, obwohl das zugelassene Anwendungsgebiet keine Limitationen in Bezug auf NT-proBNP-Werte vorsieht.</p> <p>Darüber hinaus sollte die Studienmedikation, Empagliflozin versus Placebo, zusätzlich zu einer medikamentösen Hintergrundtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz sowie weiterer Grunderkrankungen verabreicht werden, die</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)
	<p>„Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (SUE); „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (SUE), Hypertensive Krise (SUE), „Basalzellkarzinom“ (SUE) und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (SUE; nur für Patienten ≥70 Jahre) einen „geringeren Schaden mit nicht quantifizierbarem Ausmaß ab.</p> <p>Auch LLY leitet einen Zusatznutzen ab, dessen Ausmaß jedoch aus den in Abschnitt 2 dargelegten Gründen quantifiziert werden kann und gemäß der AM-NutzenV als beträchtlich einzustufen ist, da eine Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse erreicht wird [20].</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 System Organ Class) gemäß AM-NutzenV ein beträchtlicher Zusatznutzen erreicht.</p>	<p>laut Studienprotokoll nach dem besten Standard gemäß Leitlinien erfolgen sollte.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird der Behandlung der Komorbiditäten eine besondere Bedeutung beigemessen. Bereits zu Studienbeginn bestand bei mehr als einem Drittel der Patientinnen und Patienten ein unzureichend eingestellter Blutdruck. Es ist unklar, inwiefern bei diesen Personen eine optimale Einstellung des Blutdrucks im Studienverlauf insbesondere im Vergleichsarm erreicht werden konnte.</p> <p>Hinsichtlich der antidiabetischen Behandlung während der Studie wird festgestellt, dass aufgrund des Ausschlusses von SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm und des Einsatzes von GLP-1-Rezeptoragonisten mit < 5% auch die leitliniengerechte Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 während der Studie mit Unsicherheiten behaftet ist. Insgesamt wird bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen.</p> <p>Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</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.53; S.55; S.57; S.61	<p>6 Patientenzahlen</p> <p>Das IQWiG merkt hinsichtlich der im Dossier vorgenommenen Berechnung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation der Gesetzlichen Krankenversicherung an, dass die Berechnung größtenteils nachvollziehbar ist, die Angaben allerdings als unsicher einzuschätzen sind. Dies ist laut IQWiG auf zweierlei Aspekte zurückzuführen: Zum einen sind der vorliegenden Berechnung ebenjene Unsicherheiten inhärent, die bereits bei der Ermittlung der Patientenzahlen im Nutzenbewertungsverfahren Dapagliflozin [31] vorlagen, da diese die Grundlage für die vorliegende Berechnung bilden. Zum anderen wird angemerkt, dass bei den zur Quantifizierung des Anteils der Patienten mit HFpEF herangezogenen Quellen Unsicherheiten hinsichtlich Aktualität und daher Übertragbarkeit auf den heutigen Versorgungskontext vorliegen. Abschließend erfolgt durch das IQWiG eine Berechnung der Patientenzahlen unter Bezugnahme auf die von ihm gebildeten Teilpopulationen (siehe Abschnitt 2). Dabei zieht das IQWiG die bereits im Dossier zitierte Quelle Johansson et al. 2018 [32] heran. LLY nimmt zu den oben genannten Aspekten wie folgt Stellung:</p> <p>Aus Sicht von LLY wird die vom IQWiG vorgenommene Gruppenbildung und -einteilung aus einer Vielzahl von Gründen als nicht sachgerecht erachtet. Diesbezüglich sei auf die Ausführungen in Abschnitt 2 verwiesen. Die</p>	<p>Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.</p> <p>Insgesamt sind die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers mit Unsicherheiten behaftet, werden dennoch trotz der Unsicherheiten vorliegend berücksichtigt.</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)
	<p>Bewertung der Studienergebnisse und der Umsetzung der zVT ist unter Berücksichtigung der Relevanz der zugrundeliegenden Erkrankungen auf Basis der Gesamtpopulation vorzunehmen.</p> <p>LLY begrüßt die Bewertung des IQWiG bezogen auf das Vorgehen im Dossier als nachvollziehbar. Weiterhin nimmt LLY die vom IQWiG angemerkten Unsicherheiten bezogen auf das Vorgehen im Dapagliflozin-Verfahren [31] zur Kenntnis. Allerdings werden die im diesbezüglichen Beschluss [10] genannten Patientenzahlen schlussendlich als sachgerechte Grundlage für die weiteren Berechnungen für die Anzahl der Patienten mit HFpEF angesehen.</p> <p>Bezugnehmend auf die durch das IQWiG vorgenommene Berechnung der Teilpopulationen innerhalb der Patientenzahlen sei angemerkt, dass das IQWiG selbst feststellt, dass die von ihm herangezogene Quelle [32] mit Unsicherheiten versehen ist. Dies ist zu unterstreichen, da die zitierte Quelle auf Daten aus ausschließlich einem Land beruht (Schweden) und die zugrunde liegende Datenbasis bereits einige Jahre zurück liegt (2003-2011). Insbesondere vor diesem Hintergrund scheint das Heranziehen einer einzelnen Quelle zur Berechnung der vier Teilpopulationen mit dem zuvor genannten Wunsch des IQWiG nach einer Berechnung mit Spannen zur Adressierung von Unsicherheiten im Widerspruch zu stehen. LLY sieht in diesem Zusammenhang die Unsicherheiten bei der Berechnung des IQWiG</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)
	<p>als größer im Vergleich zu der im Dossier vorgenommenen Berechnung an, da letztere eine Vielzahl an Quellen zum Anteil der Patienten mit HFpEF berücksichtigte. Ergänzend begrüßt LLY die Tatsache, dass die im Modul 3 [33] berechnete Anzahl Patienten in der Zielpopulation vom IQWiG als Ausgangsbasis für dessen weitere Berechnungen herangezogen wurde. Hieraus folgert LLY, dass die im Dossier berichtete Anzahl Patienten in der Zielpopulation in einer plausiblen Größenordnung liegt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Jardiance®. Stand: März 2022; 2022.
2. European Medicines Agency. CHMP assessment report on the significant clinical benefit in comparison with existing therapies in accordance with Article 14(11) of Regulation (EC) No 726/2004; 2022.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5653/2022-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin-D-799.pdf, aufgerufen am 21.07.2022.
4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021; 2021. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-2aufl-vers1.pdf>, aufgerufen am 19.07.2022.
5. Gesundheitsforen Leipzig. Routinedatenanalyse zur Herzinsuffizienz; 2022.
6. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 3; 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-006l_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2021-09_01.pdf, aufgerufen am 15.07.2022.
7. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP et al. 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. *European journal of heart failure* 2017; 19(12):1574–85. doi: 10.1002/ejhf.813.
8. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 A. Symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion. Stand: 28.03.2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5651/2022_03_28_Modul4_Empagliflozin.pdf, aufgerufen am 15.07.2022.
9. Wang M, Li Y, Li S, Lv J. Endothelial Dysfunction and Diabetic Cardiomyopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13:851941. doi: 10.3389/fendo.2022.851941.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4846/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_BAnz.pdf, aufgerufen am 19.07.2022.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5228/2022-01-06_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-704.pdf, aufgerufen am 19.07.2022.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Vericiguat (chronische Herzinsuffizienz). Vom 3. März 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5312/2022-03-03_AM-RL-XII_Vericiguat_D-724_BAnz.pdf, aufgerufen am 15.07.2022.
 13. Filippatos G, Butler J, Farmakis D, Zannad F, Pernille Ofstad A, Pedro Ferreira J et al. Empagliflozin for Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction With and Without Diabetes. *Circulation*. Conference: American Heart Association Scientific Sessions, AHA 2022:101161CIRCULATIONAHA122059785. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059785.
 14. Kruger DF, LaRue S, Estepa P. Recognition of and steps to mitigate anxiety and fear of pain in injectable diabetes treatment. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2015; 8:49–56. doi: 10.2147/DMSO.S71923.
 15. European Medicines Agency. Extension of indication variation assessment report. Jardiance. International non-proprietary name: empagliflozin. EMEA/H/C/002677/II/0055. Invented name: Jardiance; 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0055-epar-assessment-report-variation_en.pdf, aufgerufen am 19.07.2022.
 16. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: Jardiance. International non-proprietary name: empagliflozin. Procedure No. EMEA/H/C/002677/II/0060; 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0060-epar-assessment-report-variation_en.pdf, aufgerufen am 19.07.2022.
 17. Januzzi JL, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ et al. Prognostic Implications of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Cardiac Troponin T in EMPEROR-Preserved. *JACC Heart Fail* 2022; 10(7):512–24. doi: 10.1016/j.jchf.2022.05.004.
 18. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal* 2021; 42(36):3599–726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
 19. Cikes M, Solomon SD. Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. *European heart journal* 2016; 37(21):1642–50. doi: 10.1093/eurheartj/ehv510.
 20. Bundesministerin der Justiz und für Verbraucherschutz. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist; 2019. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>, aufgerufen am 20.07.2022.

21. Bundesministerin der Justiz und für Verbraucherschutz. Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 14 des Gesetzes vom 24. Juni 2022 (BGBl. I S. 959) geändert worden ist; 2022. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/AMG.pdf, aufgerufen am 20.07.2022.
22. Lee DS, Austin PC, Stukel TA, Alter DA, Chong A, Parker JD et al. "Dose-dependent" impact of recurrent cardiac events on mortality in patients with heart failure. *The American journal of medicine* 2009; 122(2):162-169 e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.08.026.
23. Lahoz R, Fagan A, McSharry M, Proudfoot C, Corda S, Studer R. Recurrent heart failure hospitalizations are associated with increased cardiovascular mortality in patients with heart failure in Clinical Practice Research Datalink. *ESC heart failure* 2020; 7(4):1688–99. doi: 10.1002/ehf2.12727.
24. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev* 2016; 37(2):85–98.
25. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 A. Symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Stand: 12.07.2021. Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4934/2021_07_12_Modul4A_Anhang4_G_Empagliflozin.pdf, aufgerufen am 21.07.2022.
26. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Ergebnisse zu Myokardinfarkten in der Studie EMPA-REG Outcome; 2015.
27. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Risk Management Plan v18.1; 2022.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vericiguat (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5092/2021-09-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Vericiguat_D-724.pdf, aufgerufen am 15.07.2022.
29. Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P et al. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. *American heart journal* 2005; 150(4):707–15. doi: 10.1016/j.ahj.2004.12.010.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2614/2016-06-16_AM-RL-XII_Sacubitril_Valsartan_D-207_BAnz.pdf, aufgerufen am 19.07.2022.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4195/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dapagliflozin_D-613.pdf, aufgerufen am 19.07.2022.
32. Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Rydén L, Norhammar A. Type 2 diabetes and heart failure: Characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function. *Diab Vasc Dis Res* 2018; 15(6):494–503. doi: 10.1177/1479164118794619.
33. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Empagliflozin (Jardiance®). Modul 3A. Symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion. Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit

therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. Stand: 28.03.2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5650/2022_03_28_Modul3_Empagliflozin.pdf, aufgerufen am 19.07.2022.

Anhang

Tabelle 6: Ergebnisse für KCCQ Domänenscores (Responder-Analysen) aus EMPEROR-Preserved

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved							
Erhebungszeitpunkt	Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo		
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	OR [95%-KI] ^c	RR [95%-KI] ^d	p-Wert ^d
KCCQ „Körperliche Einschränkung“ (Physical Limitation)							
Verschlechterung um ≥5 Punkte							
Woche 52	2.823	857 (30,4)	2.829	816 (28,8)	0,92 [0,82;1,03]	0,94 [0,87;1,02]	0,1469
Last Value	2.830	966 (34,1)	2.831	890 (31,4)	0,87 [0,78;0,98]	0,92 [0,85;0,98]	0,0169
Verbesserung um ≥5 Punkte							
Woche 52	2.823	1.117 (39,6)	2.829	1.174 (41,5)	1,10 [0,98;1,24]	1,04 [0,98;1,11]	0,1583
Last Value	2.830	1.071 (37,8)	2.831	1.129 (39,9)	1,11 [0,99;1,25]	1,05 [0,99;1,12]	0,1225
Verschlechterung um ≥15 Punkte							
Woche 52	2.823	507 (18,0)	2.829	459 (16,2)	0,87 [0,76;1,00]	0,89 [0,80;1,00]	0,0518
Last Value	2.830	574 (20,3)	2.831	520 (18,4)	0,87 [0,76;1,00]	0,90 [0,81;1,00]	0,0401
Verbesserung um ≥15 Punkte							
Woche 52	2.823	652 (23,1)	2.829	669 (23,6)	1,03 [0,90;1,18]	1,01 [0,92;1,10]	0,8395
Last Value	2.830	616 (21,8)	2.831	664 (23,5)	1,11 [0,97;1,28]	1,06 [0,97;1,16]	0,1831
Verbesserung um ≥15 Punkte [mit Ceiling-Korrektur^e]							
Woche 52	2.823	1.180 (41,8)	2.829	1.241 (43,9)	1,09 [0,98;1,22]	1,05 [0,99;1,12]	0,0940
Last Value	2.830	1.117 (39,5)	2.831	1.221 (43,1)	1,17 [1,05;1,31]	1,09 [1,03;1,16]	0,0034
KCCQ „Soziale Einschränkung“ (Social Limitation)							
Verschlechterung um ≥5 Punkte							
Woche 52	2.700	848 (31,4)	2.686	741 (27,6)	0,83 [0,74;0,94]	0,88 [0,81;0,96]	0,0022
Last Value	2.706	923 (34,1)	2.693	813 (30,2)	0,83 [0,74;0,94]	0,89 [0,82;0,96]	0,0023
Verbesserung um ≥5 Punkte							
Woche 52	2.700	1.137 (42,1)	2.686	1.210 (45,0)	1,13 [1,01;1,28]	1,05 [0,99;1,11]	0,0967
Last Value	2.706	1.106 (40,9)	2.693	1.172 (43,5)	1,12 [0,99;1,26]	1,05 [0,99;1,11]	0,1321
Verschlechterung um ≥15 Punkte							
Woche 52	2.700	504 (18,7)	2.686	412 (15,3)	0,79 [0,68;0,91]	0,83 [0,73;0,93]	0,0012
Last Value	2.706	590 (21,8)	2.693	505 (18,8)	0,83 [0,72;0,95]	0,86 [0,78;0,96]	0,0056
Verbesserung um ≥15 Punkte							
Woche 52	2.700	726 (26,9)	2.686	765 (28,5)	1,06 [0,93;1,22]	1,02 [0,94;1,11]	0,5843
Last Value	2.706	739 (27,3)	2.693	746 (27,7)	0,98 [0,86;1,13]	0,98 [0,91;1,06]	0,6399

Endpunkt – Studie EMPEROR-Preserved							
Erhebungszeitpunkt	Placebo		Empagliflozin		Behandlungseffekt Empagliflozin vs. Placebo		
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	OR [95%-KI] ^c	RR [95%-KI] ^d	p-Wert ^d
Verbesserung um ≥15 Punkte (mit Ceiling-Korrektur^e)							
Woche 52	2.700	1.445 (53,5)	2.686	1.517 (56,5)	1,14 [1,02;1,27]	1,06 [1,01;1,11]	0,0186
Last Value	2.706	1.427 (52,7)	2.693	1.463 (54,3)	1,07 [0,96;1,20]	1,03 [0,98;1,08]	0,1981
KCCQ „Psychische Einschränkung“/“psychische Lebensqualität“ (Quality of Life)							
Verschlechterung um ≥5 Punkte							
Woche 52	2.867	902 (31,5)	2.884	812 (28,2)	0,86 [0,76;0,97]	0,91 [0,84;0,98]	0,0115
Last Value	2.869	974 (33,9)	2.886	852 (29,5)	0,81 [0,72;0,92]	0,88 [0,82;0,95]	0,0006
Verbesserung um ≥5 Punkte							
Woche 52	2.867	1.351 (47,1)	2.884	1.482 (51,4)	1,19 [1,06;1,33]	1,07 [1,02;1,12]	0,0069
Last Value	2.869	1.341 (46,7)	2.886	1.446 (50,1)	1,14 [1,01;1,28]	1,05 [1,00;1,10]	0,0458
Verschlechterung um ≥15 Punkte							
Woche 52	2.867	547 (19,1)	2.884	470 (16,3)	0,83 [0,72;0,96]	0,87 [0,78;0,97]	0,0104
Last Value	2.869	615 (21,4)	2.886	493 (17,1)	0,75 [0,66;0,86]	0,81 [0,73;0,90]	<0,0001
Verbesserung um ≥15 Punkte							
Woche 52	2.867	896 (31,3)	2.884	964 (33,4)	1,08 [0,96;1,23]	1,03 [0,96;1,11]	0,3597
Last Value	2.869	899 (31,3)	2.886	1.002 (34,7)	1,16 [1,03;1,32]	1,07 [1,00;1,15]	0,0469
Verbesserung um ≥15 Punkte (mit Ceiling-Korrektur^e)							
Woche 52	2.867	1.247 (43,5)	2.884	1.337 (46,4)	1,11 [1,00;1,24]	1,06 [1,00;1,12]	0,0419
Last Value	2.869	1.224 (42,7)	2.886	1.349 (46,7)	1,17 [1,05;1,30]	1,09 [1,03;1,15]	0,0033
<p>a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten (Patienten ohne Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn, sowie Patienten mit fehlenden Werten für Modell-Einflussgrößen wurden von der Analyse ausgeschlossen).</p> <p>b: Anzahl Patienten mit Ereignis.</p> <p>c: OR [95% KI] berechnet mittels logistischer Regression mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, eGFR-Wert und LVEF zu Studienbeginn. KI nach Wald (Details analog siehe Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>d: RR [95% KI] berechnet mittels Log-Link-Poisson-Modell mit robusten Varianzschätzern mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, eGFR-Wert und LVEF zu Studienbeginn. KI nach Wald (Details analog siehe Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>e: In dieser Analyse wurden Patienten mit >85 Punkten zum Studienbeginn als Responder gewertet, wenn ihr Wert zum Erhebungszeitpunkt weiterhin >85 war.</p> <p>CSS: Clinical Summary Score; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); OR: Odds ratio; OSS: Overall Summary Score; RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); TSS: Total Symptom Score</p>							

5.8 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	22. Juli 2022
Stellungnahme zu	Empagliflozin/Jardiance® (2022-04-01-D-799)
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i> <i>Arnulfstrasse 29</i> 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Seit 03.03.2022 ist Empagliflozin (Jardiance®) in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen: „Jardiance wird bei Erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion angewendet.“ [1]</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für diese Indikation erfolgte am 01.07.2022 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). [2]</p> <p>Die Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Empagliflozin Stellung zu nehmen, da BMS den Wirkstoff Mavacamten in der Kardiomyopathie entwickelt [3] und die Zulassung und Dossierbewertung von Empagliflozin daher auch BMS betrifft.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
IQWiG, Seite 31-33, Kapitel 2.4.1	<p>Anmerkung 1: Nicht Berücksichtigung von Endpunkten (Primärer kombinierter Endpunkt zur kardiovaskulären Morbidität und kombinierter Endpunkt zur renalen Morbidität)</p> <p>Die morbiditätsrelevanten kombinierten Endpunkte zur kardiovaskulären und renalen Morbidität werden vom IQWiG in der vorliegenden Operationalisierung mit Verweis auf die eingeschränkte Abbildung des Endpunkts zur kardiovaskulären Morbidität und der mangelnden Sicherstellung, dass sämtliche Ereignisse des kombinierten Endpunkts der renalen Morbidität für die betroffenen Patientinnen und Patienten eine spürbare Verschlechterung ihrer Erkrankung abbilden, nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. [2]</p> <p>Position BMS</p> <p>Wir halten es für erforderlich, dass derartige Schlussfolgerungen – ob und unter welchen Bedingungen Endpunkte in der Kardiologie als valide zu betrachten und daher für die Bewertung zu berücksichtigen sind – indikationsspezifisch und unter Einbeziehung von medizinischen Fachgesellschaften für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V erfolgen.</p>	<p>Die Studie EMPEROR-Preserved wurde ereignisgesteuert durchgeführt; dabei betrug die mediane Behandlungsdauer etwa 2 Jahre. Es wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfasst.</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p><i>Gesamtmortalität und ergänzend dargestellt kardiovaskulärer Tod</i></p> <p>Weder für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ noch für den ergänzend dargestellten Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i></p> <p>Der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ wurde als Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Auftreten von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (erste und wiederholte) sowie Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter</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>Vor dem Hintergrund des in dieser Form mit den Empfehlungen der EMA konsistenten kombinierten Endpunkts der kardiovaskulären Morbidität, sollte die vorgelegte Evidenz in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden. [4]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die patientenrelevanten kombinierten Endpunkte zur kardiovaskulären Morbidität und renalen Morbidität sind geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p>	<p>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz mit intensivmedizinischer Behandlung erhoben. Für die frühe Nutzenbewertung ist die Operationalisierung über die Zeit bis zum ersten Ereignis führend.</p> <p>Bei den Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz in der Regel bei einer Verschlechterung der Symptomatik wegen ihrer Herzinsuffizienzerkrankung. Daher kann eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz im vorliegenden Fall als Annäherung an den klinischen Zustand einer Symptomverschlechterung angesehen werden. Damit gibt der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ Rückschlüsse auf die krankheitsspezifische Morbidität und wird in diesem speziellen Fall herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ für die Zeit bis zum ersten Ereignis zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Für die Operationalisierung „inklusive wiederholter Ereignisse“ zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.</p> <p><i>Gesamthospitalisierung</i></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>Der Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ wurde als Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung jeglicher Ursache und als Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (erste und wiederholte) erhoben. Für die frühe Nutzenbewertung ist die Operationalisierung über die Zeit bis zum ersten Ereignis herangezogen führend.</p> <p>Beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ für die Zeit bis zum ersten Ereignis zeigt sich in der Studie EMPEROR-Preserved ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm. Für die Operationalisierung „inklusive wiederholter Ereignisse“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.</p> <p><i>Myokardinfarkt und Schlaganfall</i></p> <p>Bei den Endpunkten „Myokardinfarkt“ und „Schlaganfall“ zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für den Endpunkt „Myokardinfarkt“ ergibt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Bei Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Empagliflozin. Bei Männern zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p>

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><i>Renale Morbidität</i></p> <p>Der Endpunkt „renale Morbidität“ wurde im Rahmen eines kombinierten Endpunkts erhoben, der sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammensetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - „chronische Dialyse“, - „Nierentransplantation“, - „anhaltende eGFR⁶³ < 15 ml/min/1,73 m²“ (sofern eine eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn vorlag) bzw. „anhaltende eGFR < 10 ml/min/1,73 m²“ (sofern eine eGFR < 30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn vorlag), oder - „anhaltende Reduktion der eGFR um ≥ 40 %“. <p>Die Einzelkomponenten „chronische Dialyse“, „Nierentransplantation“, und „anhaltende eGFR</p>

⁶³ eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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>< 15 ml/min/1,73 m² bzw. < 10 ml/min/1,73 m² sind patientenrelevant und vom Ausmaß der Schwere her vergleichbar.</p> <p>Bei der Hälfte der Studienteilnehmer der Studie EMPEROR-Preserved betrug die eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m². Eine relative „Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$“ bei solch hohen Ausgangswerten der eGFR ist hinsichtlich des Schweregrads nicht vergleichbar mit den übrigen Einzelkomponenten wie z.B. „chronische Dialyse“ oder „Nierentransplantation“. Eine Zusammenfassung aller drei Einzelkomponenten in einem kombinierten Endpunkt ist daher nicht sinnvoll und kann nicht interpretiert werden. Der Endpunkt wird deshalb nicht herangezogen und lediglich ergänzend dargestellt.</p> <p>Weder für den kombinierten renalen Endpunkt, noch für die jeweiligen Einzelkomponenten ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Akute Nierenschädigung</i></p> <p>In der Studie EMPEROR-Preserved wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten einer akuten Nierenschädigung (erhoben als PT akute Nierenschädigung gemäß Medizinischem Wörterbuch für</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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>Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung⁶⁴) als sekundärer Endpunkt (Wirksamkeit) untersucht. Dieser Endpunkt wird zur frühen Nutzenbewertung herangezogen, er bildet jedoch nur einen Teilaspekt der patientenrelevanten Ereignisse der renalen Morbidität ab. Für eine umfassende Abbildung der renalen Morbidität (unter Berücksichtigung von z. B. chronische Niereninsuffizienz und Dialyse) liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Für den Endpunkt akute Nierenschädigung (PT) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.</p> <p><i>Gesundheitszustand</i></p>

⁶⁴ MedDRA

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
		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 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Literaturverzeichnis

1. **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.** *Fachinformation. Jardiance® Filmtabletten. Stand: März 2022.* URL: www.fachinfo.de
2. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.** *IQWiG-Berichte – Nr. 1382. Empagliflozin (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.* 2022. [Letzter Zugriff: 22.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5653/2022-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin-D-799.pdf
3. **Bristol-Myers Squibb.** *Bristol Myers Squibb Completes Acquisition of MyoKardia, Strengthening Company's Leading Cardiovascular Franchise [online].* 11.2020. [Letzter Zugriff: 22.07.2022]. URL: <https://news.bms.com/news/details/2020/Bristol-Myers-Squibb-Completes-Acquisition-of-MyoKardia-Strengthening-Companys-Leading-Cardiovascular-Franchise/default.aspx>
4. **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.** *Empagliflozin (Jardiance®). Modul 4 A. Symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion.* 2022. [Letzter Zugriff: 22.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5651/2022_03_28_Modul4_Empagliflozin.pdf

5.9 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	22.07.2022
Stellungnahme zu	Empagliflozin/Jardiance®
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH Kaiser-Wilhelm-Allee 70 51373 Leverkusen

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 (im Folgenden Bayer) nimmt zu der am 01. Juli 2022 veröffentlichten Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) zu dem Wirkstoff Empagliflozin (Jardiance®) zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung.</p> <p>Bayer ist Zulassungsinhaber von Finerenon, einem nicht-steroidalen selektiven Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonist (nsMRA), der zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen zugelassen ist. Finerenon wird derzeit in der randomisierten, placebo-kontrollierten, multizentrischen, ereignisgesteuerten Phase-III-Doppelblindstudie FINEARTS-HF bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF untersucht, einem bisher nur unzureichend behandelbaren Patientenkollektiv.</p> <p>Finerenon ist somit ein potenzieller Wettbewerber von Empagliflozin. Bayer ist daher berechtigt, zu dem aktuellen Verfahren Stellung zu nehmen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

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.21 ff	<p>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie EMPEROR-Preserved</p> <p><i>Anmerkung</i></p> <p>Laut IQWiG „wurde in die Studie EMPEROR-Preserved hinsichtlich der Grunderkrankungen eine heterogene Patientenpopulation eingeschlossen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA [sei] dabei nicht für alle Patientinnen und Patienten dieser heterogenen Patientenpopulation hinreichend umgesetzt [worden]“ [1].</p> <p>In der Studie EMPEROR-Preserved erfolgte die Gabe von Empagliflozin oder Placebo zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen. Die optimierte Standardtherapie hat der G-BA zudem als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Verfahren festgelegt [2]. Gemäß Studienprotokoll sollten in der Studie EMPEROR-Preserved alle Patientinnen und Patienten eine leitliniengerechte, patientenindividuell optimierte Behandlung der Herzinsuffizienz und Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren erhalten. Jegliche Begleitbehandlung mit Ausnahme der Natrium-Glucose-Cotransporter 2-Inhibitoren (SGLT2i) im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes war erlaubt.</p> <p>Das IQWiG unterteilt die Studienpopulation basierend auf dem Vorliegen eines T2DM und/ der einer CKD in vier Teilpopulationen und beurteilt für jede</p>	<p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Derzeit existieren keine Arzneimittel zur gezielten Behandlung der Herzinsuffizienz mit erhaltener Reduktionsfraktion (HFpEF) sowie mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF). Laut Leitlinien soll insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF eine adäquate Behandlung der relevanten Komorbiditäten – wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus Typ 2, chronische Nierenerkrankung und Dyslipoproteinämien – sowie der Begleitsymptome sichergestellt werden. Bei Vorliegen einer HFmrEF wird von den Leitlinien eine Behandlung gemäß Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion empfohlen.</p> <p>Hinsichtlich der Grunderkrankungen handelt es sich bei der Studienpopulation um eine heterogene Population. Der als Hintergrundtherapie durchgeführten medikamentösen Therapie der Grunderkrankungen kommt bei der Bewertung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine besondere Bedeutung zu.</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>dieser vier Teilpopulationen gesondert die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Laut IQWiG sei die zweckmäßige Vergleichstherapie lediglich für Patientinnen und Patienten ohne T2DM und ohne CKD (Teilpopulation 1) hinreichend umgesetzt. Durch den fehlenden Einsatz von SGLT2i zur Behandlung der CKD ergeben sich laut IQWiG für Patientinnen und Patienten mit/ohne T2DM und mit CKD (Teilpopulationen 2 und 3) Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund dieser Unsicherheit könnten für die Teilpopulationen 1 bis 3 maximal Anhaltspunkte, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Für Patientinnen und Patienten mit T2DM ohne CKD (Teilpopulation 4), für die die NVL zum T2DM eine Behandlung mit Metformin in Kombination mit einem SGLT2i oder einem GLP-1-Rezeptoragonisten empfehle, sei die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Somit könne für diese Teilpopulation kein Zusatznutzen abgeleitet werden.</p>	<p>Zu Studienbeginn erhielt die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Antihypertensiva. So wurde bei etwa 80 % eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARB verabreicht; bei ca. 86 % wurden jeweils Betarezeptorenblocker bzw. Diuretika eingesetzt. Eine Therapie mit MRA erhielten etwa 37 % und mit ARNI⁶⁵ wurden etwa 2 % der Patientinnen und Patienten behandelt, je zu Studienbeginn.</p> <p>Über eine Abfrage im elektronischen Case Report Form bei den Prüferinnen und -ärzten wurde zudem berichtet, dass fast alle Studienteilnehmer zu Studienbeginn eine bestmögliche oder besttoleriertere Behandlung für die Herzinsuffizienz sowie Begleitbehandlung erhielten. Dennoch war bereits zum Studieneinschluss bei mehr als</p>

⁶⁵ ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor bestehend aus der Fixkombination mit Sacubitril und Valsartan

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hierzu merkt Bayer an, dass das zu bewertende Arzneimittel Empagliflozin selbst ein SGLT2i und die Studie EMPEROR-Preserved eine verblindete RCT ist, in der Empagliflozin in Kombination mit einer Standardtherapie zur Behandlung der Komorbiditäten im Interventionsarm der Studie angewendet wurde. Die Anwendung eines weiteren SGLT2i (z. B. Dapagliflozin) zur Behandlung der Komorbiditäten war nicht möglich, da dann eine Behandlung der Patienten im Interventionsarm mit zwei SGLT2i zur gleichen Zeit nicht hätte ausgeschlossen werden können.</p>	<p>einem Drittel der Patientinnen und Patienten der Blutdruck unzureichend eingestellt (systolisch ≥ 140 mmHg oder diastolisch ≥ 90 mmHg).</p> <p>Grundsätzlich waren Anpassungen der Therapie im Studienverlauf möglich, jedoch sollten orale Diuretika mindestens eine Woche vor der Randomisierung auf einer stabilen Dosis sein. Anpassungen durch neu begonnene oder veränderte Therapien während der Studie erfolgten in Bezug auf ACE-Hemmer oder ARB bei 3,8 % im Interventions- gegenüber 4,3 % im Vergleichsarm, während dies in Bezug auf MRA bei 8,0 % im Interventions- gegenüber 9,0 % im Vergleichsarm der Fall war. Eine Anpassung der Therapie mit ARNI erfuhr 1,7 % der Teilnehmer im Interventions- gegenüber 2,6 % im Vergleichsarm während der Studie.</p> <p>Mit Ausnahme der Studienmedikation im Interventionsarm war der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren in der Studie ausgeschlossen. Darüber hinaus gab es keine Einschränkungen bezüglich der medikamentösen Begleitbehandlungen.</p> <p>Hinsichtlich der antidiabetischen Begleitbehandlung während der Studie wird festgestellt, dass bereits zu</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>Studienbeginn knapp 40 % der Studienteilnehmer eine medikamentöse antidiabetische Therapie erhalten haben. Der HbA1c-Wert bei den Patientinnen und Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn lag im Mittel bei 7,2 %. Im Studienverlauf erfuhren 13,1 % der Personen im Interventions- respektive 15,8 % im Vergleichsarm eine Anpassung der antidiabetischen Therapie. Es liegen jedoch keine Angaben zu den Gründen für eine erfolgte oder nicht erfolgte Therapieanpassung bzw. -umstellung vor, sowie dazu, ob es sich um eine Neuintiierung, Dosissteigerung oder Dosisreduktion handelte. Aufgrund des Ausschlusses des Einsatzes von SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm wurden diese in der Kontrolle nicht eingesetzt. Der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten blieb während der Studie unter 5 %.</p> <p>Insgesamt deuten die in der Studie verabreichten medikamentösen Begleittherapien darauf hin, dass bei den untersuchten Personen die Komorbiditäten weitgehend angemessen behandelt wurden. Es verbleiben insbesondere Unsicherheiten, inwiefern bei mehr als einem Drittel der Studienteilnehmern, bei denen bereits zu Studienbeginn der Blutdruck unzureichend eingestellt war, eine optimale</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>Einstellung des Blutdrucks im Studienverlauf insbesondere im Vergleichsarm erreicht werden konnte.</p> <p>Des Weiteren konnte jegliche Begleitbehandlung im ärztlichen Ermessen bis auf den Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm durchgeführt werden. Der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten blieb während der Studie unter 5 %.</p> <p>Angesichts der Tatsache, dass aufgrund der manifesten Herzinsuffizienzkrankung ein sehr hohes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bestand, und demzufolge eine hinreichende Hypertoniebehandlung sowie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten laut Leitlinienempfehlungen angezeigt gewesen wäre, ist die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie mit Unsicherheiten behaftet. Trotz dieser Unsicherheiten wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, sodass die vorliegende Studie für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.25 ff	<p>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie EMPEROR-Preserved – Patientenpopulation getrennt nach Grunderkrankungen T2DM und CKD</p> <p>Das IQWiG definiert vier Teilpopulationen, die anhand ihrer Grunderkrankungen abgrenzbar seien, und beurteilt für jede Teilpopulation gesondert die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie EMPEROR-Preserved. Die Definition der vier Teilpopulationen erfolgt basierend auf dem Vorliegen eines T2DM und/ oder einer CKD.</p> <p>Die aktuelle NVL zur Chronischen Herzinsuffizienz spricht aufgrund der unzureichenden Evidenzlage keine Empfehlung zur spezifischen medikamentösen Therapie der HFpEF aus. Die Therapieempfehlungen orientieren sich stattdessen an der Behandlung prognostisch relevanter Komorbiditäten als wichtigsten therapeutischen Ansatz. Gemäß der NVL spielen die arterielle Hypertonie dabei die größte Rolle. Gemäß Kapitel 8 der NVL, in dem die Komorbiditäten der chronischen Herzinsuffizienz und deren Relevanz im Rahmen der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit HFpEF erläutert werden, wird empfohlen, neben der arteriellen Hypertonie zahlreiche weitere prognostisch relevante Begleiterkrankungen zu berücksichtigen. Weitere in der NVL genannte Komorbiditäten sind u. a. Nierenerkrankungen, Angina pectoris, Atemwegserkrankungen und schlafbezogene Atmungsstörungen. Es wird empfohlen, Therapieentscheidungen patientenindividuell unter Berücksichtigung der verschiedenen Komorbiditäten zu treffen [3]. Auch die vom G-BA festgelegte</p>	Es wird auf die o.g. Ausführungen verwiesen.

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>zweckmäßige Vergleichstherapie beinhaltet eine Reihe von Grunderkrankungen, die im Rahmen einer leitliniengerechten patientenindividuell optimierten Standardtherapie der HFpEF zu berücksichtigen seien. Explizit erwähnt werden neben dem Diabetes mellitus beispielhaft die Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, die koronare Herzkrankheit sowie die Hypercholesterinämie [2]. Vor dem Hintergrund der komplexen Therapiesituation, in der potenziell zahlreiche Grund- und Begleiterkrankungen zu berücksichtigen sind, erscheint eine Abgrenzung bestimmter Subpopulationen aufgrund des Vorliegens einzelner Grund- und Begleiterkrankungen nicht angemessen. Daher ist die vom IQWiG vorgenommene Aufteilung der Zielpopulation aus Sicht von Bayer nicht nachvollziehbar und wird in der Nutzenbewertung des IQWiG nicht hinreichend begründet.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte -- Nr. 1382, Empagliflozin (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag: A22-39, . 2022; 29.06.2022; Version 1.0* [Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5653/2022-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin-D-799.pdf; Zugriff 15.07.2022].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion); zweckmäßige Vergleichstherapie. 2022* [Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/810/#zweckmaeige-vergleichstherapie>; Zugriff 21.07.2022].
3. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung. 2019; Version 3, 3. Auflage* [Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-006l_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2021-09_01.pdf; Zugriff 21.07.2022].

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Empagliflozin

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 8. August 2022

von 14:17 Uhr bis 15:06 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Brunschier

Frau Dr. Elsässer

Herr Dr. Henschel

Herr Dr. Raming

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

Frau Dr. Knerr-Rupp

Herr Dr. Lüdtke

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Laing

Herr Schulze

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

Frau Prof. Dr. Brückmann

Frau Zeller

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

Herr Dr. Kuklan

Herr Dr. Petersen

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS):**

Frau Lieb

Herr Dr. Simang

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK):**

Herr Prof. Dr. Dr. Döhner

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Ertl

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

Herr Dr. Bestehorn

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG):**

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

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

Herr Dr. Klinge

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussiliat

Beginn der Anhörung: 14:17 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ich begrüße Sie ganz herzlich zur Anhörung Empagliflozin: neues Anwendungsgebiet, jetzt Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Juni dieses Jahres, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG – hier in Kooperation mit Lilly Deutschland GmbH, weil das ja ein Joint Venture ist – Stellung genommen hat, zum anderen die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Außerdem gibt es eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, der Deutschen Diabetes Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin und der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz- und Kreislauferkrankungen, außerdem von anderen pharmazeutischen Unternehmern, hier namentlich AstraZeneca, Bayer Vital GmbH, Bristol-Myers Squibb, Novo Nordisk und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich stelle zunächst die Anwesenheit fest, weil wir wieder Wortprotokoll führen: Für Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG sind Frau Brunschier, Frau Dr. Elsässer, Herr Dr. Raming und Herr Dr. Henschel zugeschaltet, auf dem Lilly-Ticket Frau Professor Brückmann und Frau Zeller, außerdem Herr Professor Dr. Dr. Döhner von der DGK, Herr Professor Ertl von der DGIM, Herr Dr. Bestehorn von der DGPR, Herr Professor Müller-Wieland von der DDG, Herr Professor Mühlbauer und Herr Dr. Klinge von der AkdÄ sowie Herr Dr. Lüdtkke von Novo Nordisk.

(Herr Dr. Lüdtkke (Novo Nordisk): Frau Dr. Knerr-Rupp ist anwesend, hat aber im Moment Tonprobleme! Sie wählt sich neu ein!)

– Okay, wunderbar; danke. – Zugeschaltet sind ferner Frau Dr. Laing und Herr Schulze von Astra, Herr Petersen und Herr Kuklan von Bayer, Frau Lieb und Herr Simang von Bristol sowie Herr Bussiliat vom vfa. Das müsstest alle gewesen sein. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Niemand.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, zum Dossier, zur Dossierbewertung und zum Wirkstoff einzuführen, und dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. – Herr Henschel, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken, für die freundliche Begrüßung und für die Möglichkeit einer kurzen Einleitung.

Sehr geehrte Damen und Herren! Zu Beginn möchte ich Ihnen gern meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen, die heute mit mir hier sind. Dabei ist Frau Esther Brunschier; sie ist innerhalb des Bereichs Marktzugang die verantwortliche Projektleiterin für das Dossier. Für die Biostatistik sind Frau Dr. Amelie Elsässer und Frau Cordula Zeller anwesend. Frau Elsässer hat den statistischen Beitrag zum Dossier verantwortet, und Frau Zeller betreut vonseiten der globalen Statistik das Entwicklungsprogramm der Herzinsuffizienz. Unsere medizinische Fachabteilung vertreten heute Frau Professor Dr. Martina Brückmann und Herr Dr. Burkhard Raming. Frau Brückmann leitet bei Boehringer das globale Studienprogramm zu Empagliflozin in der Herzinsuffizienz, und Herr Raming hat das Dossierprojekt aus medizinischer Perspektive verantwortet. Mein Name ist Andreas Henschel; ich leite bei Boehringer Ingelheim das Team Health Technology Assessment.

In der heutigen Anhörung möchten wir mit Ihnen über ein neues Anwendungsgebiet von Empagliflozin sprechen. Nach einer Indikationserweiterung im letzten Jahr für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion wurde die Zulassung von

Empagliflozin im März dieses Jahres auf alle Patientinnen und Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz ausgeweitet. Die von diesem neuen Anwendungsgebiet zusätzlich umfassten Patientinnen und Patienten sind Erwachsene mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion von über 40 Prozent. Bislang gab es keine spezifisch zugelassenen Arzneimittel in dieser Indikation.

Lassen Sie uns nun einen kurzen Blick auf die Erkrankung und die Evidenz der hier relevanten EMPEROR-Preserved-Studie werfen, auf der die Zulassung basiert. Dazu möchte ich gern das Wort an Frau Brunshier abgeben, wenn Sie erlauben, Herr Vorsitzender.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne. – Bitte.

Frau Brunshier (Boehringer): Sehr geehrte Damen und Herren! Als Erstes möchte ich kurz auf die Erkrankung eingehen. Die chronische Herzinsuffizienz ist eine schwerwiegende, chronisch fortschreitende Erkrankung. Dabei verliert das Herz immer mehr die Fähigkeit, seine Pumpfunktion zu erfüllen und den Organismus ausreichend mit Blut zu versorgen. Das führt zu den typischen Beschwerden wie Wassereinlagerungen in den Beinen, Atemnot, Erschöpfung und Müdigkeit, die den Alltag von Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz so beschwerlich machen. Die Symptome treten mit dem Fortschreiten der Erkrankung bei immer geringfügigeren Aktivitäten auf und machen alltägliche Dinge, zum Beispiel Hausarbeit, Treppensteigen oder Einkaufengehen zunehmend unmöglich, ganz zu schweigen von Freizeitaktivitäten. Dadurch leidet dann auch die Lebensqualität immer mehr.

Neben diesen alltäglichen Einschränkungen kommt es bei vielen Patientinnen und Patienten im Verlauf zu plötzlichen Krankheitsverschlechterungen, die eine Krankenhausbehandlung erforderlich machen, oft sogar auf der Intensivstation. Die chronische Herzinsuffizienz ist die in Deutschland häufigste Ursache für eine Krankenhauseinweisung. Entsprechend ergibt sich der therapeutische Bedarf insbesondere bei der Vermeidung von Hospitalisierungen, der Milderung der Symptome und dem möglichst langen Erhalt der Lebensqualität.

Was können wir durch die Behandlung mit Empagliflozin nun für diese Patientinnen und Patienten erreichen? Mit der EMPEROR-Preserved-Studie, einer sehr großen Studie mit fast 6.000 Patientinnen und Patienten, liegt nach zwei Jahrzehnten nicht zur Zulassung führender Phase-III-Studien erstmals eine erfolgreiche Studie im Anwendungsgebiet der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion vor. In der EMPEROR-Preserved-Studie sehen wir Vorteile für die Morbidität, für die Lebensqualität und hinsichtlich schwerwiegender Nebenwirkungen. Mit Empagliflozin müssen fast 30 Prozent weniger Patientinnen bzw. Patienten wegen einer Herzinsuffizienz im Krankenhaus behandelt werden. Das bedeutet, dass Empagliflozin das Risiko für schwerwiegende Symptome verringert. Dies bildet sich konsistent auch in Vorteilen für die Lebensqualität ab. Hier zeigen sich sowohl signifikante, klinisch relevante positive Effekte für die Verbesserung der Lebensqualität als auch als geringeres Risiko für eine Verschlechterung, beides Perspektiven, die für die betroffenen Patientinnen und Patienten gleichermaßen von hoher Bedeutung sind.

Schauen wir noch auf die Sicherheitsdaten. Auch hier sehen wir weitere Vorteile, da Empagliflozin die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse signifikant reduziert und Vorteile hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse zeigt. Diese Einschätzung ergibt sich auch aus der Bewertung des IQWiG.

In der Gesamtschau belegen die Ergebnisse der EMPEROR-Preserved-Studie einen bisher nicht erreichten deutlichen therapierelevanten Nutzen für die Patientinnen und Patienten. Empagliflozin verzögert das Fortschreiten der Erkrankung, indem es schwerwiegende Symptome und Ereignisse verhindert und spürbare Vorteile für die Lebensqualität erreicht werden. – Wenn Sie gestatten, Herr Vorsitzender, gebe ich noch einmal zurück an meinen Kollegen Herrn Henschel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Ich möchte gern nur noch auf zwei Punkte aus der IQWiG-Nutzenbewertung eingehen, zum einen auf die vom IQWiG vorgenommene Aufteilung der Patientinnen und Patienten in vier Subpopulationen, zum anderen auf die Umsetzung der zVT in einer dieser Subpopulationen, nämlich bei den Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes und ohne chronische Nierenerkrankung.

Zuerst zur Aufteilung der EMPEROR-Preserved-Studie in Subpopulationen. In der Nutzenbewertung des IQWiG wurde zunächst die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den zugrunde liegenden Erkrankungen Hypertonie, Herz-Rhythmus-Störung, koronare Herzkrankheit und Hypercholesterinämie betrachtet und als angemessen bewertet. Im nächsten Schritt wurden dann auf Basis der Patientencharakteristika Typ-2-Diabetes und chronische Nierenerkrankung vier Subpopulationen abgeleitet.

Wir finden diese nachträgliche Aufteilung nicht adäquat. Warum? Weder lagen mehrere bewertungsrelevante Studien vor, aus denen sich diese Einteilung ableiten lässt, noch hat der G BA die zVT in mehrere Patientengruppen unterteilt. Auch zeigten sich in der EMPEROR-Preserved-Studie keine relevanten Effektmodifikationen für die genannten Merkmale Typ-2-Diabetes oder chronische Nierenerkrankung. Deshalb sind wir der Meinung, dass die Studie EMPEROR-Preserved gesamthaft zur Bewertung der Herzinsuffizienz herangezogen werden sollte.

Werfen wir gleichwohl einen kurzen Blick auf die Umsetzung der Vergleichstherapie bei den Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes und ohne chronische Nierenerkrankung. Der HbA1c-Wert der Diabetiker lag zu Studienbeginn im Median bei 6,8 Prozent. Anders als in Diabetes-Outcome-Studien war der Blutzucker in unserer Studie zur Herzinsuffizienz somit sehr gut kontrolliert. Entsprechend der Nationalen VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes liegt für Patientinnen und Patienten mit einem HbA1c-Wert ≤ 7 Prozent keine Evidenz für eine sofortige Kombinationsbehandlung mit SGLT2-Hemmern oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten vor, es sei denn, es liegt gleichzeitig eine Herzinsuffizienz vor. Wenn eine Herzinsuffizienz vorliegt, führt die NVL die Dapa-HF-Studie als begründende Evidenz an. Diese hat als Erstes Daten für die Wirksamkeit einer solchen Kombinationsbehandlung bei einem HbA1c-Wert ≤ 7 Prozent geliefert, und zwar für Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion.

Mit der EMPEROR-Preserved-Studie haben wir nun Daten auch für die Population mit erhaltener Ejektionsfraktion generiert. Ziel unserer Studie war aber natürlich, die Behandlung aller Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion zu verbessern, und zwar bei gleichzeitig optimierter Hintergrundtherapie aller Grunderkrankungen. Die Umsetzung dieser Vorgaben sehen wir durch die Prüffärztinnen und Prüffärzte bestätigt. Bereits zu Studienbeginn erhielten dementsprechend 99,6 Prozent der Patientinnen und Patienten eine optimale leitliniengerechte Therapie der Herzinsuffizienz und der Begleiterkrankung inklusive Typ-2-Diabetes. Aus unserer Sicht wurde die zVT somit in der Studie vollumfänglich umgesetzt.

Lassen Sie mich abschließend kurz festhalten: Die chronische Herzinsuffizienz ist eine lebensbedrohliche progrediente Erkrankung, die für alle Patientinnen und Patienten auch mit einer Ejektionsfraktion von über 40 Prozent nun erstmals mit einer spezifisch zugelassenen Therapie mit Empagliflozin erfolgreich behandelbar ist. Wir sehen in unserer Studie insbesondere deutliche Vorteile in der Vermeidung von Krankenhauseinweisungen und signifikant positive Effekte für die Lebensqualität. Gesamthaft betrachtet, sieht Boehringer Ingelheim deshalb einen beträchtlichen Zusatznutzen von Empagliflozin für alle Patientinnen und Patienten in diesem Anwendungsgebiet. – Nun freuen wir uns auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Henschel, Frau Brunschier, für diese Einführung. – Ich habe die erste Wortmeldung von Herrn Professor Mühlbauer. – Bitte schön, Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Danke, Herr Vorsitzender, für die Worterteilung. – Die AkdÄ sieht durchaus auch Vorteile für die genannten Patienten. Hinsichtlich des Ausmaßes ist sie allerdings etwas weniger begeistert, als das der freundliche Herr Dr. Henschel eben dargestellt hat. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird nachher noch Herr Dr. Klinge Stellung beziehen.

Ich möchte zunächst auf die Effektstärke und anschließend auch noch auf eine gewisse Einschränkung durch den Einschluss von Patienten hinweisen. Wie Sie eben dargestellt gehört haben, wurde als die erhaltene Ejektionsfraktion eine Prozentzahl von über 40 genannt. Das widerspricht der NVL und auch internationalen Leitlinien, die eigentlich hier eine Zahl von > 50 einsetzen. Das heißt also, es ist eine Patientenpopulation dabei mit einer Ejektionsfraktion zwischen 40 und 50 dabei. Sie wird international als „mildly reduced“ oder geringgradig reduziert bezeichnet, also reduzierte Ejektionsfraktion.

Das wäre hier zunächst ein eher formaler Gedanke, der vielleicht nicht so viel klinische Relevanz hätte. Aber wir müssen uns insgesamt das Ausmaß der Effekte aus Patientensicht angucken. Wir haben gesehen: Es sind 3,2 Prozent absolut geringere Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz. Aber demgegenüber sehen wir keinen Effekt auf die Gesamthospitalisierung, wir sehen keinen Effekt auf die Mortalität oder die kardiovaskuläre Mortalität, wir sehen ebenfalls keine Effekte auf Myokardinfarkte oder Schlaganfälle. Sieht man sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität an, so sehen wir ebenfalls keine Unterschiede. Das heißt also, der Effekt ist insgesamt gering.

Jetzt komme ich wieder auf meine Spitzfindigkeit mit dem Formalen zurück; denn insgesamt scheint die Effektivität tatsächlich mit der zunehmenden Ejektionsfraktion, also der gesünderen Ejektionsfraktion, abzunehmen. Das bedeutet, durch die Hinzunahme eines Kollektivs von Patienten, die ernsthafte erkrankt sind, verstärkt man den Effekt noch. Wenn man also wirklich die nach Leitlinien reduzierten respektive erhaltenen Ejektionsfraktionen hinsichtlich der Trennlinie ansieht – das ist die 50 –, bekommt man dadurch hier einen etwas begünstigten Blick auf einen Effekt. Das heißt also, in der Realität wird dieser Effekt noch negativer aussehen.

Das soll es für den Moment erst einmal sein. Auf die zweckmäßige Vergleichstherapie und die Umsetzung derselben kommt Herr Dr. Klinge später noch einmal zurück. Insgesamt sah die AkdÄ durchaus einen Zusatznutzen, aber wir haben ihn als einen Anhaltspunkt eingeschätzt und auch hinsichtlich des Ausmaßes als gering bewertet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Henschel dazu.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Auf die Frage zur Ejektionsfraktion und zu den Gesamthospitalisierungen würde gerne Frau Brückmann etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Brückmann.

Frau Prof. Dr. Brückmann (Lilly): Zunächst einmal möchte ich kurz auf die Herzinsuffizienz mit mittelgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion eingehen. Zum Zeitpunkt des Starts der EMPEROR-Preserved-Studie wurde eine dichotome Einteilung in kleiner / größer 40 Prozent historisch bedingt in Herzinsuffizienz-Studien oft vorgenommen; deswegen haben wir das auch gemacht, auch als Komplement zu unserer EMPEROR-Reduced-Studie. Wenn Sie sich diese Gruppe mit der Ejektionsfraktion zwischen 40 und 50 Prozent isoliert anschauen, dann sehen Sie, dass diese Gruppe gleichermaßen einen Benefit gegenüber der Gruppe mit einer Ejektionsfraktion über 50 Prozent erhält. Also, die Patienten über 50 Prozent haben auch einen Benefit hinsichtlich der Hauptendpunkte.

Ebenso ist zu sagen, dass dies ja die allererste Studie war, in der überhaupt einmal ein Benefit in einer Population mit erhaltener Ejektionsfraktion gezeigt wurde. Die relative Risikoreduktion betrug für die Zeit bis zur ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung annähernd 30 Prozent und ist daher aus unserer Sicht durchaus klinisch deutlich relevant.

Hinzu kommt eine Verbesserung der Lebensqualität, gemessen am KCCQ, also Vermeidung von Verschlechterung oder Verbesserung, eine Abnahme der schweren unerwünschten oder insgesamt der unerwünschten Nebenwirkungen und auch eine Stabilisierung der Nierenfunktion. Sie haben richtig erwähnt, dass die Mortalität nicht signifikant reduziert war; aber es gab doch einen Trend in die richtige Richtung.

Insgesamt erachten wir also die Population als angemessen und auch die Effektgröße in den verschiedenen Subpopulationen *mid-range* und mit Ejektionsfraktion über 50 Prozent als klinisch relevant. Zu den Gesamthospitalisierungen möchte ich noch kurz anmerken, dass die Zeit bis zur ersten Gesamthospitalisierung ebenfalls signifikant reduziert war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fragen? Anmerkungen? – Herr Vervölgyi vom IQWiG, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte nur ganz kurz auf zwei Punkte eingehen, die Herr Henschel eben ansprach, als es um die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und die Aufteilung der Population ging.

Vielleicht zunächst einmal zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sie sagten eben, wir hätten anerkannt, dass die Therapien für die Begleiterkrankung hinreichend seien. Ich glaube, dass es so nicht ganz stimmt. Wir hatten in der Dossierbewertung geschrieben, dass es anhand der Mittelwerte zum Beispiel für Bluthochdruck oder Blutzucker im Mittel schon im normalen Bereich oder im richtigen Bereich war. Aber wir betrachten hier nicht Mittelwerte, sondern einzelne Patienten, und deswegen ist es wichtig, festzustellen, ob denn alle Patienten individuell optimal eingestellt sind. Das kann man anhand der Daten, die uns vorliegen, so einfach nicht nachprüfen.

Der zweite Punkt bezieht sich auf die Aufteilung der Patientenpopulation. Es ist richtig: Das ergibt sich nicht aus den Vorgaben, aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Wohl aber gibt es für die verschiedenen Gruppen, die wir aufgeteilt haben, natürlich unterschiedliche Empfehlungen, was die Begleitung der Grunderkrankung angeht.

Nehmen wir die Patienten mit Typ-2-Diabetes und relevanter kardiovaskulärer Erkrankung, so gibt es für sie eine klare Empfehlung, SGLT2-Inhibitoren einzusetzen. Das ist in der Studie nun einmal im Vergleichsarm nicht passiert. Hier gibt es im Unterschied zur Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion eben keine spezifischen Therapien. Hier ist man darauf angewiesen, die Begleiterkrankung möglichst optimal zu behandeln. Gerade für Patienten mit Typ-2-Diabetes sind es eben in diesem Fall SGLT2-Inhibitoren, die einfach in der Studie im Vergleichsarm nicht eingesetzt werden konnten.

Deswegen muss man sich fragen: Diese Studie, die für die Zulassung gemacht worden ist, placebokontrolliert, kann konsistent auch über alle Gruppen hinweg Wirksamkeit zeigen; deshalb zeigt sie auch keine großartige Effektmodifikation. Wenn man aber jetzt die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne einer Nutzenbewertung betrachtet, also die Zugabe von Empagliflozin in einer Welt, in der es Empagliflozin für die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion noch nicht gibt, wohl aber für die Grunderkrankung, dann muss man natürlich auch berücksichtigen, dass diese in der Grunderkrankung auch eingesetzt werden kann. Somit können ganz andere Effekte auftreten, die natürlich auch weg wären, wenn die Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes einfach leitliniengerecht mit SGLT2-Inhibitoren behandelt worden wären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe jetzt eine Wortmeldung von Herrn Professor Ertl dazu. – Bitte schön, Herr Professor Ertl.

Herr Prof. Dr. Ertl (DGIM): Vielleicht einmal von der Praxis aus gesprochen: Die gerade stattfindende Erörterung ist höchst theoretisch. Wir sind ja Ärzte, die das Medikament am Ende verschreiben. Insofern gibt es für uns ein paar Punkte, die dabei ganz wichtig sind. Einer davon ist: Gerade bei diesen Patienten, die zum Teil auch sehr alt sind, betrachtet man

eigentlich zunehmend die Lebensqualität und das Heraushalten aus dem Krankenhaus als ganz entscheidend. Wenn die Mortalität gesichert nicht gesteigert wird – das könnte am Ende auch noch passieren; das hatten wir auch schon in der Geschichte der Medikamente im Herz-Kreislauf-Bereich –, dann sind wir schon sehr dankbar, dass wir so etwas haben, und sehen darin natürlich auch einen erheblichen Zusatznutzen, weil es bisher gar kein Medikament gab, das über diese sehr heterogene Gruppe der Patienten mit einer HFpEF oder mit einer HFmrEF gewirkt hätte. Wenn es Wirkstoffe gäbe, die das leisten können, dann wäre das toll.

Wenn man am Ende sagt: „Ja, der hätte ja sowieso wegen seiner Komorbidität einen SGLT2-Inhibitor bekommen“, dann ist das meines Erachtens mehr als spitzfindig; denn er soll ihn ja kriegen, und der Diabetiker wird am Ende wahrscheinlich sogar einen noch größeren Nutzen davon haben als der Nichtdiabetiker, weil er den ja sowieso schon braucht.

Insofern vielleicht noch ein Punkt: Die relative Reduktion von 30 Prozent an einem Endpunkt sehen wir als ganz erheblich an. Wir haben das in vielen Studien bisher nicht erreicht. Insofern ist auch das meiner Meinung nach ein gewichtiges Argument für diese Substanz in dieser neuen Indikation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Herrn Henschel, der sich als Erster gemeldet hatte.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Herr Raming will noch auf zwei Punkte eingehen, zum einen auf das Thema Umsetzung der zVT auf patientenindividueller Ebene, zum anderen auf die Empfehlung der SGLT2-Inhibitoren bei Patienten mit HbA1c unter 7 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Dr. Raming, bitte.

Herr Dr. Raming (Boehringer): Die optimierte Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen wurde in der EMPEROR-Preserved-Studie durch entsprechende Protokollvorgaben gesichert. Die zugehörige übergeordnete Abfrage bei Prüffärztinnen und Prüffärzten belegt, dass 99,6 Prozent der Patienten bereits zu Studienbeginn die patientenindividuell beste, verträgliche und leitliniengerechte Therapie unter anderem der Hypertonie, des Diabetes und der Herz-Rhythmus-Störungen erhielten.

Lassen Sie mich noch kurz auf die Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes eingehen. Dort heißt es mit Bezug auf die Kombination von Metformin plus SGLT2-Hemmer oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten: Bei einem HbA1c von ≤ 7 Prozent liegen keine Daten für die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes ohne Herzinsuffizienz vor. – Allerdings bezieht sich die Evidenz, die für Patienten mit Herzinsuffizienz vorliegt, auf diejenige Evidenz, die mit der DAPA-HF-Studie, also für Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion, generiert wurde. Insofern konnte diese Evidenzlücke jetzt durch die EMPEROR-Preserved-Studie geschlossen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich möchte noch einmal Folgendes in die Runde werfen: Wir haben eine absolute Risikoreduktion von 3,2 Prozent; 8,6 gegenüber 11,8 Prozent. Das finde ich tatsächlich im Vergleich zur Darstellung von 30 Prozent nicht so sehr beeindruckend. Wenn ich mir die Gesamthospitalisierungszahlen inklusive wiederholter Ereignisse ansehe, dann halte ich eine Zahl von 2.566 gegen 2.769 mit einem Konfidenzintervall der Prozentunterschiede von 0,58 bis 1,01 für nicht signifikant. Ich weiß nicht, ob ich das richtig einschätze, aber ob der Patient wegen Krankheit A oder wegen Krankheit B ins Krankenhaus muss, wird ihm meines Erachtens nicht so sehr wichtig sein.

Ich betone noch einmal: Wenn man die Lebensqualität, die hier schon öfter erwähnt wurde, auf den entsprechenden Bezugspunkt Verbesserung ≥ 15 Punkte bezieht, dann hat man keinen signifikanten Unterschied gesehen. Noch einmal: Niemand bestreitet, dass hier ein Effekt der Substanz gegeben ist. Ich meine, es geht hier tatsächlich um das Ausmaß.

Diese geringe Zahl, die ich beschrieben habe – ich habe sie jetzt wiederholt und noch einmal präzisiert –, wird dadurch noch einmal etwas verstärkt, dass wir in dieser Studie eine Population hinzugenommen sehen, nämlich die Patienten mit Ejektionsfraktion zwischen 40 und 50, das heißt, die etwas kränkeren Patienten im Vergleich zur Definition in der NVL, nämlich Ejektionsfraktion > 50, und dies vor dem Hintergrund, dass der Effekt umso geringer ist, je günstiger die Situation des Patienten mit seiner Ejektionsfraktion ist. Also ist es keine rein theoretische oder artifizielle Unterhaltung.

Es geht hier um das Ausmaß, und das sehen wir tatsächlich als gering. Ich denke, wir sollten durchaus auch noch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie respektive zur tatsächlichen Vergleichstherapie in den Studien kommen. Da sehen wir nämlich tatsächlich Unterschiede. Ich habe ja gesagt, das möchte Herr Dr. Klinge gerne noch einmal erwähnen, der nun tatsächlich diese Patienten täglich in seiner Praxis sieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mühlbauer. – Dennoch werde ich jetzt aber mal der Reihe nach vorgehen. Ich habe jetzt Herrn Müller-Wieland und dann Herrn Henschel; anschließend wäre Herr Klinge dran. – Bitte schön, Herr Professor Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Im Übrigen, wir sehen die Patienten, obwohl sie eben nicht täglich ins Krankenhaus gehen. Die stationäre Aufnahme dieser Patienten ist eben mit einer erhöhten weiteren Morbidität und Mortalität und ihren Folgen assoziiert.

Über die 3 Prozent, Herr Mühlbauer, kann man gerne diskutieren. In allen anderen großen Studien zur absoluten Risikoreduktion von kardiovaskulären Risikofaktoren ist ein Ausmaß von 3 Prozent absolut. Und Sie vergessen manchmal, die Zeit zu sagen: Innerhalb von 26,2 Monaten, also gerade mal zwei Jahren, eine hohe Effizienz, die Number needed to treat 1 zu 30 in nur 26 Monaten sehen wir zumindest in allen anderen Studien gemeinsam als hochrelevant an. Da ist die Vorgabe, immer wiederkehrend von der AkdÄ, obwohl wir uns sehr freuen, dass Sie den Zusatznutzen sehen. Darauf, dass es numerisch abnimmt, hatte ja bereits ein Vorredner hingewiesen. Es gibt weder bezogen auf die linksventrikuläre Funktion einen Hinweis für eine Interaktion, noch auf die Subgruppenanalysen, wenn man die Gruppen mit einer ganz besonders guten linksventrikulären Funktion nimmt, sieht man, dass sie auch schon wieder profitiert haben. Also, es geht sozusagen um eine Zirkulation und einen Trend, den Sie beschreiben. Dies können wir zumindest mit den Gesamtdaten nicht erkennen.

Die Lebensqualität, so sagen Sie immer, sei nicht zu sehen. Das ist richtig, wenn man das Kriterium ≥ 15 nimmt, das das IQWiG angesetzt hat. Wenn man die Kriterien nimmt, für die der KCCQ-12 zumindest eingesetzt und evaluiert worden ist, nämlich bei Patienten mit Herzinsuffizienz, wird ein Unterschied von mindestens 5 als signifikant angesehen, und genau das ist in der Studie auch signifikant der Fall. Insofern: Ja, hoher Benefit, immerhin absolute Risikoreduktion von 3 Prozent innerhalb von nur zwei Jahren. Das halten wir für enorm versorgungsrelevant und auch für sehr relevant aus Sicht der Patienten.

Zum Punkt mit der Indikation, den ich sehr gut verstehen kann, den wir intern auch diskutiert haben, Herr Vervölgyi, und auf den Herr Ertl schon eingegangen ist: Wir geben Ihnen ja in allem recht; nur muss es am Ende dann natürlich auch so signalisiert werden. Also, der Punkt ist: Natürlich war das jetzt eine Zulassungsstudie für die Indikation HFpEF; wir haben auch HFmrEF. Für beide gibt es keine zugelassene Medikation. Wenn es für beide Indikationen keine zugelassene Medikation gibt, gilt es erst einmal – das ist vielleicht neu für das Verfahren, aber das ist formal schwierig – eine Vergleichstherapie festzulegen, wenn es bisher keine Therapie gab, geschweige denn, dass es eine Therapie ersetzen könnte.

Zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien – in Führungsstrichen –, nämlich nicht evidenzbasierten Annahmen, was wir klinisch immer machen: Wir versuchen die Risikofaktoren einzustellen, wir versuchen das und das und das, und wenn Sie sagen, das ist angemessen, dann sehen wir das auch so. Der Punkt jetzt war, deswegen aber vier Teilpopulationen zu

machen, was ich nachvollziehen kann. Aber statistisch kann man daraus dann keine Schlussfolgerung ziehen, denn es bleibt dabei, dass es zurzeit weder für HFpEF geschweige denn für HFmrEF eine Indikation für irgendeine Medikation gibt.

Wenn man jetzt sagt, deswegen müsse aber SGLT2 bei den Patienten mit Diabetes mellitus drin sein, was uns ja freute, dann könnte man bei der Teilpopulation natürlich akzeptieren, dass es keinen Zusatznutzen gibt. Nur müssten wir dann große Sorgfalt darauf verwenden, dass im Arzteinformationssystem am Ende auch herauskommt, dass bei der HFpEF dann auch erscheint, dass zum Beispiel jetzt Empagliflozin diesen Effekt gezeigt hat, nicht aber eine kleine Markierung mit „kein Zusatznutzen“, wobei es schwierig ist, das beim Vergleich mit sich selbst zu bekommen.

Also, man müsste schon sehr deutlich kommunizieren, dass Empagliflozin, so wie dargelegt in der NVL, neben anderen SGLT2-Hemmern zur Therapie des Typ-2-Diabetes dazugehört, aber eben auch speziell – und das unterscheidet es zurzeit zumindest – für die Medikation von HFpEF. Aber ich würde auch ein großes Plädoyer dafür halten, dass wir eine einfachere Kommunikation für die Versorgung haben. Außerdem geht es um eine neue Indikation. Das ist der entscheidende Punkt, und ich glaube, das sollten wir auch goutieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hat sich Herr Henschel dazu noch einmal gemeldet.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Zum Thema Lebensqualität wird Frau Brückmann sich gerne noch einmal äußern. – Ich habe noch eine kurze Ergänzung zu der Gesamthospitalisierung. Also, im Dossier heißt es „Zeit bis zur Hospitalisierung jeglicher Ursache“, und das Ergebnis ist mit einem Hazard Ratio von 0,92 signifikant. – Und damit gerne an Frau Brückmann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Professor Brückmann.

Frau Prof. Dr. Brückmann (Lilly): Zur Lebensqualität möchte ich hervorheben, dass eine Vermeidung einer Verschlechterung bei einer solch progredienten Erkrankung wie bei der Herzinsuffizienz mit erhaltener und auch mit reduzierter Ejektionsfraktion sehr, sehr wichtig ist. Somit sind auch die Stabilisierung und die Vermeidung der Verschlechterung ein wesentliches Therapieziel. Der sekundäre Endpunkt in dieser Studie war eine Veränderung des absoluten KCCQ-Scores von der Grundlinie aus, und der Wert hierfür war signifikant.

Für Responderanalysen – 5 Punkte, 10 Punkte oder auch 15 Punkte – war in den allermeisten Analysen eine signifikante Verbesserung für die Patienten zu beobachten und vor allem eine signifikante Vermeidung der Abnahme des KCCQ, also eine Stabilisierung der Lage des Patienten bezüglich seiner Lebensqualität erreicht. Wir erachten das als ein äußerst wichtiges Therapieziel, dessen Erreichung Empagliflozin hier zu demonstrieren in der Lage war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Herrn Dr. Klinge zur zVT. – Bitte schön, Herr Klinge.

Herr Dr. Klinge (AkdÄ): Ich würde gerne kurz einen Hinweis zur Nationalen Versorgungsleitlinie hinsichtlich der Frage des HbA1c-Ziels von 7 Prozent geben. Dies gilt laut NVL für therapienaive Patienten, also diejenigen, die bisher gar keine Therapie haben. Da geht es dann darum, dass es bei Patienten bei einem HbA1c von 7 – das ist auch korrekt schon genannt worden, weil das bisher in Studien anders gar nicht untersucht wurde – eine Kombination von Metformin und SGLT2-Inhibitoren oder eben auch mit dem GLP-1-Rezeptor-Agonisten gibt. Ich kann verstehen, dass man bei einer solchen Studie, mit der man den Effekt eines SGLT2-Inhibitors prüfen will, ihn in der Kontrollgruppe nicht einsetzen kann. Aber es hätte zum Beispiel die Option gegeben, den GLP-1-Rezeptor-Agonisten an dieser Stelle einsetzen. Das ist der erste Punkt.

Der zweite Punkt. Der Diabetes ist bei den Patienten extrem gut kontrolliert. Das sieht aus unserer Sicht für den Blutdruck ganz anders aus. Bei Studienbeginn haben ein Drittel der Patienten einen Blutdruck über 140/90. Wir haben wenig Daten über den Blutdruck im Verlauf. Bei der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion ist es ein ganz zentraler

Faktor, den Blutdruck optimal einzustellen; das ist also nicht optimal. Das heißt, auch an der Stelle wäre noch eine Option gewesen, würde sich sozusagen die Frage stellen, wie stark der Effekt des Medikaments in der Verumgruppe ist oder ob es auch für die andere Gruppe, also für den Kontrollarm, die Option gegeben hätte, den Blutdruck besser zu kontrollieren.

Der letzte Punkt betrifft die Frage des Einsatzes von Spironolacton, eines Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten. Auch darüber gibt es wenig Informationen: Was ist in welcher Gruppe in welchem Ausmaß gegeben worden? Es gibt gar keinen Streit darüber, ob die SGLT2-Inhibitoren auch in dieser Patientengruppe einen Effekt haben. Aber wie groß das Ausmaß des Effektes ist, ist damit aus unserer Sicht nicht ganz klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Döhner.

Herr Prof. Dr. Dr. Döhner (DGK): Ich würde gern kurz zu dem letzten Punkt mit dem Ausmaß des Effektes bei dieser HFpEF-Population etwas sagen, vielleicht auch im Zusammenhang mit dem Gedanken, der vorher zur Unterscheidung zwischen HFpEF mit einer EF < 40 und der HFpEF mit einer EF > 50, und dieser Zwischengruppe, geäußert wurde.

Die EMPEROR-Preserved-Studie kommt ja nicht für sich alleine, sondern sie kommt quasi zusammen mit der EMPEROR-Reduced-Studie, die quasi ein ganz gleichartiges Design bei Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion hatte. Es ermöglicht die Analyse – und das ist eben auch gemacht worden – der Outcome-Effekte über das gesamte Spektrum. Dazu gibt es auch publizierte Daten, dass dann, wenn man es von dem gesamten Spektrum der Ejektionsfraktion von < 25 bis zu 65 in einzelne Gruppen unterteilt, dann bleibt der positive Effekt in den einzelnen Subgruppen mit einer Hazard Ratio bei < 25 Prozent von 0,77, bei 25 bis 35 Prozent von 0,72, bei 45 bis 55 Prozent von 0,74 und dann bei 55 bis 65 Prozent von 0,78. Das heißt, diese ganze Diskussion, ob die Gruppe von 40 bis 50 hier rechtmäßig zu HFpEF mit hinzugezählt wurde oder nicht, reflektiert aus meiner Sicht nicht die Daten, die im Prinzip über das ganze Spektrum, auch wenn man einzelne EF-Subgruppen nimmt, relativ stabil sind.

Einen zweiten Punkt, der vorher auch genannt wurde, möchte ich noch kurz ansprechen, nämlich die zweckmäßige Vergleichstherapie. In diesem Zusammenhang weise ich aus klinischer Sicht oder aus Studiensicht noch einmal darauf hin, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit HFpEF, die genannt und verschiedentlich diskutiert wurde, in den Leitlinien immer mit einem Evidenzlevel von 1c empfohlen ist. 1c steht für „Expert Opinion“. Das heißt, wir haben hier bei Weitem nicht die Evidenzlage, die wir jetzt mit der EMPEROR-Preserved-Studie für SGLT2 haben. Dies miteinander zu vergleichen, ist aus meiner Sicht nicht ganz adäquat, weil das letzten Endes etwas ist, was sich Experten aufgrund ihrer Expertise überlegt haben, ohne dass sie dafür Daten haben, während wir mit der EMPEROR-Preserved-Studie das erste Mal überhaupt klinische Evidenz mit harten Daten haben, dass hier ein Benefit besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Herrn Henschel.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Es sind noch zwei Themen offen, zum einen zum Blutdruck und zum anderen zum HbA1c-Wert von 7 Prozent bei therapienaiven Patienten. Zum ersten Thema Blutdruck würde Frau Brückmann gerne etwas sagen, zum zweiten Thema Herr Raming.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Brückmann.

Frau Prof. Dr. Brückmann (Lilly): Sie haben richtig erwähnt, dass einige Patienten, etwa ein Drittel, zu Beginn der Studie Werte über 140/90 systolisch bzw. diastolisch hatten. Aber im Verlaufe der Studie gab es einen signifikanten Abfall und eine bessere Kontrolle des Blutdrucks. Zur Woche 52 nahm der Blutdruck im Placeboarm um 7,9 mmHg ab und unter Empagliflozin um 7,5 mmHg, was einfach auch zeigt, dass innerhalb einer Studie Patienten optimiert wurden und im Verlauf der Studie mit dem Blutdruck besser eingestellt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Raming zur Ergänzung.

Herr Dr. Raming (Boehringer): Kurz ergänzend zu den therapienaiven Patienten in der EMPEROR-Preserved-Studie. Das betraf etwa 20 Prozent der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Diesbezüglich gibt die NVL Typ-2-Diabetes auch keine Empfehlungen zur Eskalation der medikamentösen Therapie, die bezüglich der Erkrankung ja noch gar nicht stattfindet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Herrn Dr. Klinge. – Bitte schön, Herr Dr. Klinge.

Herr Dr. Klinge (AkdÄ): Nur ein ganz kurzer Punkt zum Thema Effektstärke. Herr Döhner, Sie haben die EMPEROR Reduced erwähnt. Da war die absolute Risikoreduktion in kürzerer Zeit fast doppelt so hoch wie in dieser Studie; da haben wir fast 5 Prozent absolute Risikoreduktion in kürzerer Zeit. Daher glaube ich, die Daten zeigen schon relativ eindeutig, dass es einen Zusammenhang der Stärke des Effekts im Verhältnis zum Ausmaß der Ejektionsfraktionsreduktion gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Angesichts der fortgeschrittenen Zeit fasse ich mich ganz kurz. Ich weise noch einmal darauf hin, die AkdÄ vertritt keineswegs die Position, dass wir hier keinen Zusatznutzen sehen. Wir sehen ihn eben in seinem Ausmaß als gering an. Ich glaube, wir haben auch auf die methodischen Schwächen hingewiesen. Eine möchte ich noch zuallerletzt nennen; das bezieht sich nicht so sehr auf die Definition der zVT, sondern auf das, was in der Studie tatsächlich passiert ist.

Wir haben in der Kontrollgruppe, glaube ich, eine Gewichtsreduktion von null oder 0,1 kg gesehen, in der Behandlungsgruppe von 1,4 kg. Da stellt sich zum Beispiel die Frage, ob die Diurese adäquat angepasst wurde, ob also im Kontrollarm auch entsprechend die diuretische Therapie erhöht wurde. Wohl niemanden in der Runde bezweifelt, dass bei der Herzinsuffizienz ein ganz wesentlicher Anteil des therapeutischen Effektes der SGLT2-Inhibitoren – das ist ein Klasseneffekt – natürlich im diuretischen, also im wasservolumenreduzierenden Effekt liegt. Auch das ist noch einmal eine Schwächung der Aussage. Die AkdÄ hat gesagt: Wir sehen einen Zusatznutzen, aber es ist ein Anhalt aufgrund der methodischen Probleme, die wir hier erörtert haben, und das Ausmaß ist gering.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Herrn Marx vom GKV-Spitzenverband.

Herr Dr. Marx: Ich habe noch eine ganz schnelle Frage an den pU. Wir haben jetzt ganz viel über die zVT und über die Behandlung mit Diuretika diskutiert. Eine Frage an den pU: Können Sie uns sagen, wie viele Patienten in der Studie isoliert an Typ-2-Diabetes ohne Nierenerkrankung gelitten haben? Das konnten wir aus den Daten bisher nicht rekonstruieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann das beantworten vom pU? – Herr Henschel.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Das Thema beantwortet dann Frau Brunschier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Brunschier.

Frau Brunschier (Boehringer): Dabei kommt es darauf an, welche Definition wir zugrunde legen. Wir haben zum einen das eGFR-Kriterium mit < 60 eGFR in der Studie angewendet; aber wenn man auf die Evidenz guckt, die der Einteilung des IQWiG auch zugrunde gelegen hat, dann sind wir natürlich bei einer anderen Betrachtung. Das ist dann die chronische Niereninsuffizienz, wie sie auch in der Dapagliflozin-Studie zugrunde gelegt wurde, und da müssen wir es dann anders berechnen. Ob wir die Zahlen so haben, müssen wir noch einmal prüfen. Wir müssen nachschlagen, ob wir sie haben oder ob wir sie nachliefern können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marx, Kommentar oder Nachfrage dazu?

Herr Dr. Marx: Das ist okay. Vielen Dank für die Auskunft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. – Ja, wenn Sie noch etwas nachliefern, dann bis Freitag; das ist klar.

Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann gebe ich Herrn Henschel oder jemand anderem die Möglichkeit zusammenzufassen. – Aber Sie hatten begonnen, Herr Henschel; wer anfängt, der macht auch den Schluss. Bitte schön.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Genau; ich versuche mich aufgrund der fortgeschrittenen Zeit sehr knapp zu halten.

Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die gemeinsame Diskussion. Hauptpunkt waren heute sicherlich zwei Fragen. Erstens. Ist es sachgerecht, die EMPEROR-Preserved-Studie nach einer Auswahl der Grunderkrankung aufzuteilen? Wir denken, dass diese Separierung der Evidenz nicht sachgerecht wäre.

Die zweite Frage: Wurden die Patientinnen und Patienten hinsichtlich aller Grunderkrankungen adäquat behandelt? Unsere Antwort ist hier ein klares Ja. Mit der EMPEROR-Preserved liegt nun auch für Patientinnen und Patienten mit Diabetes und Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion begründete Evidenz vor.

Abschließend noch: Wir sehen deutliche Vorteile für Empagliflozin für alle Patienten im neuen Anwendungsgebiet, zum einen bei der Vermeidung von Krankenhauseinweisungen eine 30-prozentige Risikoreduktion, und zum anderen hinsichtlich der Lebensqualität. – Herzlichen Dank und Ihnen noch einen schönen Tag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank an alle, die uns jetzt Rede und Antwort gestanden oder Fragen gestellt haben. Wir können damit diese Anhörung schließen und werden selbstverständlich in unserer Bewertung einbeziehen, was jetzt hier diskutiert worden ist. Ich bedanke mich bei Ihnen und wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 15:06 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

Vorgang: 2016-B-044 Empagliflozin

Stand: Februar 2022

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

Empagliflozin

Zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit erhaltener 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“. Wirkstoffklassen: <ul style="list-style-type: none">• ACE-Hemmer• AT1-Antagonisten• Betablocker• Diuretika• Digitalisglykoside• Sonstige
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	Es liegen keine Beschlüsse über die frühe Nutzenbewertung nach §35a in der Indikation Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion vor Weitere Beschlüsse des G-BA: 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)
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, FI)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Empagliflozin A10BX12 Jardiance®	<p>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Zur Behandlung von Erwachsenen bei chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener (HFpEF) oder reduzierter (HFrEF) Ejektionsfraktion zusätzlich zum Therapiestandard (Standard of Care)</p> <p>Bereits zugelassene Anwendungsgebiete: <u>Typ-2 Diabetes mellitus:</u> Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet - als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes</p> <p><u>Herzinsuffizienz</u> Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet.</p>
ACE-Hemmer	
Enalapril C09AA02 generisch	Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz Prävention der symptomatischen Herzinsuffizienz bei Patienten mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF] ≤35%) (FI Enalapril Abz® 2020/07)
Benazepril C09AA07 (Cibacen®)	Herzinsuffizienz - zusätzlich zu Diuretika und insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz auch zu Digitalis (FI Cibacen® 2019/11)
Quinapril C09AA06 (Accupro®)	Herzinsuffizienz – zusätzlich zu Diuretika und insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz auch zu Digitalis. (FI Accupro® 2021/05)
Fosinopril	Behandlung einer symptomatischen Herzinsuffizienz

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

09AA09, (Fisinorom®)	(FI Forsinorm 2019/05))
Ramipril C09AA05, (Delix®)	Behandlung einer symptomatischen Herzinsuffizienz (FI Delix® 2021/04)
Lisinopril C09AA03 (Lisinopril- ratiopharm®)	Behandlung einer symptomatischen Herzinsuffizienz (FI Lisinopril-Radiopharm® 2019/07)
Perindopril C09AA04 (Coversum®)	Behandlung einer symptomatischen Herzinsuffizienz (FI Conversum® 2021/10)
Cilazapril C09AA08 (Dynorm®)	Für die Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz indiziert (FI Dynam® 2020/07)
AT1-Antagonisten (und andere Kombinationen)	
Candesartan C09CA06 (Candesartan AbZ®)	Behandlung erwachsener Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≤ 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 Candesartan AbZ® 2021/05))
Losartan C09CA01 (Losartan AbZ®)	Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten, wenn die Behandlung mit einem „Angiotensin-Converting-Enzyme“ (ACE)-Hemmer wegen Unverträglichkeit, insbesondere Husten, oder Gegenanzeige als nicht geeignet erachtet wird. Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit einem ACE-Hemmer stabil eingestellt sind, sollten nicht auf Losartan umgestellt werden. Die Patienten sollen eine erniedrigte linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≤ 40 % aufweisen sowie unter bestehender Therapie der chronischen Herzinsuffizienz klinisch stabil sein. (FI Losartan AbZ® 2019/08)
Valsartan C09CA03 (Valsartan)	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 nicht angewendet werden können

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

AbZ®)	(FI Valsartan Abz® 2021/05)
Betablocker	
Metoprolol C07AB02 (Beloc-Zok®)	Stabile chronische gering bis mäßig ausgeprägte Herzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer Ventrikelfunktion (Ejektionsfraktion ≤ 40 %) - zusätzlich zur üblichen Standardtherapie mit ACE-Hemmern und Diuretika und, falls erforderlich, Herzglykosiden (FI Beloc-Zok 2020/10)
Bisoprolol C07AB07 generisch	Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, zusätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika sowie optional Herzglykosiden. (FI Bisopropol-Ratiopharm® 2021/03)
Carvedilol C07AG02 (Dilatrend®)	Chronische Herzinsuffizienz: wenn keine Kontraindikation vorliegt, ist Dilatrend bei allen Patienten mit stabiler, symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz aller Schweregrade, ischämischen oder nicht ischämischen Ursprungs in Kombination mit der Standardtherapie (wie ACE-Hemmern und Diuretika mit oder ohne Digitalis indiziert. Hinweis (zum Einsatz bei chronischer Herzinsuffizienz): Die Behandlung mit diesem Arzneimittel darf nur begonnen werden, wenn der Patient mit der konventionellen Basis-Herzinsuffizienz-Therapie stabil eingestellt ist, d.h. die Dosierung dieser bereits bestehenden Standardtherapie muss vor Therapiebeginn mit diesem Arzneimittel zumindest für vier Wochen stabil gewesen sein (FI Dilatrend® 2021/08)
Nebivolol C07AB12 generisch	Behandlung der stabilen leichten und mittelschweren chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu einer Standardtherapie bei älteren Patienten ≥ 70 Jahren (FI Nebilet® 2018/10)
Diuretika (und Kombinationen)	
Hydrochlorothi azid C03AA03 generisch	Adjuvante symptomatische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu ACE-Hemmern (FI HCT AAA® 2020/11)
Triamteren/ Hydrochlorothi azid C03EA01 generisch	Chronische Herzinsuffizienz (FI Triamteren comp.-ratiopharm® 2020/07=)
Chlortalidon	Manifeste Herzinsuffizienz

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

C03BA04 (Hygroton®)	(FI Hygroton® 2020/09)
Eplerenon C03DA04 generisch	Zusätzlich zu einer Standardtherapie, die Betablocker einschließt, zur Verringerung des Risikos der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei stabilen Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion (LVEF \leq 40 %) und klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz nach kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt (MI) (FI Eplerenon Abz® 2020/08)
Spirolacton C03DA01 generisch	Ödeme und/oder Aszites bei Erkrankungen, die mit einem sekundären Hyperaldosteronismus einhergehen (FI Spirolacton-ratiopharm® 2020/07)
Torasemid C03CA04 generisch	Behandlung und Vorbeugung des Wiederauftretens kardialer Ödeme und/oder Ergüsse aufgrund einer Herzinsuffizienz (FI Torasemid AAA-Pharma 2,5 mg / 5 mg / 10 mg Tabletten 2021/01)
Piretanid C03CA03 generisch	Zur Ausscheidung von Ödemen, bei Herzinsuffizienz zur Herzentlastung, bei Ödemen infolge Erkrankung der Nieren oder der Leber. (FI Arelix® 2020/01)
Digitalisglykoside	
Digitoxin C01AA04 generisch	Manifeste chronische Herzinsuffizienz (aufgrund systolischer Dysfunktion) (FI Digimerck 2020/09)
Digoxin C01AA05	
Beta-Acetyldigoxin C01AA02 Metildigoxin C01AA08 (Lanitop®)	Manifeste chronische Herzinsuffizienz (aufgrund systolischer Dysfunktion) (FI 2015/09)
Sonstige	
Ivabradin	Ivabradin ist indiziert bei chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV mit systolischer Dysfunktion, bei Patienten im

C01EB17
(Procoralan®)

Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz ≥ 75 Schläge pro Minute (bpm), in Kombination mit Standardtherapie einschließlich Betablocker oder wenn Betablocker kontraindiziert sind oder eine Unverträglichkeit vorliegt (siehe Abschnitt 5.1)
(FI Procoralan® 2021/09)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2016-B-044 (Empagliflozin)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 12. Juni 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse	6
3.2 Cochrane Reviews	7
3.3 Systematische Reviews.....	15
3.4 Leitlinien.....	38
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	62
Referenzen	64

Abkürzungsverzeichnis

6MWD	6 Min Walk Distance
ACC	American College of Cardiology
ACD	All-Cause Death
ACE-I	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors
AF	Atrial Fibrillation
AHA	American Heart Association
ARB	Angiotensin Receptor Blockers
ARNI	Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitors
ARR	Absolute Risikoreduktion
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BB	Beta Blockers
BNP	B-type Natriuretic Peptide
BP	Blood Pressure
CAD	Coronary Artery Disease
CHF	Chronic Heart Failure
COR	Class of Recommendation
EF	Ejection Fraction
ESC	European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDMT	Guideline-Directed Management and Therapy
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HF	Heart Failure
HFA	Heart Failure Association
HFmrEF	Heart Failure with mid range Ejection Fraction
HFpEF	Heart Failure with Preserved Ejection Fraction
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction

HFSA	Heart Failure Society of America
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
LAE	Left Atrial Enlargement
LoE	Level of Evidence
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
LVH	Left Ventricular Hypertrophy
MLHFQ	Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire
MRA	Mineralocorticoid Receptor Antagonists
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	Number Needed to Treat
NOAC	New Oral Anticoagulants
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
OCS	Observational Cohort Studies
OR	Odds Ratio
PS	Propensity Score
QoL	Quality of Life
RAAS	Renin-Angiotensin Aldosterone System
RAS	Renin-Angiotensin System
RCB	Angiotensin Receptor Blockers
RR	Relatives Risiko
SBP	Systolic Blood Pressure
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

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 Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion

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 16.05.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, CADTH, 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.

Die Recherche ergab 1807 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 17 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse

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. 2Den Patientinnen und Patienten, die die Vergleichsintervention erhalten, wird kein Pulmonaldrucksensor implantiert.

3.2 Cochrane Reviews

Martin N et al., 2018 [9].

Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction

Fragestellung

To assess the effects of beta-blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, angiotensin receptor neprilysin inhibitors, and mineralocorticoid receptor antagonists in people with heart failure with preserved ejection fraction.

Methodik

Population:

- adult participants (aged ≥ 18 years) with HFpEF defined by a left ventricular ejection fraction of greater than 40 percent (LVEF > 40%).

Intervention:

- BB, MRA, ACEI, or ARB, in addition to standard care

Komparator:

- Placebo or no treatment

Endpunkte:

- Cardiovascular mortality.
- Heart failure hospitalisation.
- Hyperkalaemia.
- All-cause mortality.
- Quality of life (measured using either the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire or Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire).
- Withdrawal due to adverse event (hypotension, hyperkalaemia or renal impairment).

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis Juli 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 37 RCTs
- Beta-blockers
 - We included 10 studies (3087 participants) that investigated betablockers for HFpEF.
 - Of these, five studies compared beta-blockers versus placebo (ELANDD; Mittal 2017; Sahoo 2016; SENIORS; SWEDIC) and five versus usual care (Adamyan 2010; Aronow

1997; J-DHF; Shu 2005; Takeda 2004). Four studies investigated carvedilol: Adamyan 2010 (up to 50 mg daily), J-DHF (up to 10 mg twice daily), SWEDIC (up to 25 mg twice daily or 50 mg twice daily in people weighing over 85 kg), Takeda 2004 (up to 20 mg daily). Two studies used nebivolol: ELANDD (up to 10 mg daily) and SENIORS (up to 10 mg daily). One study used propranolol: Aronow 1997 (30mg, 3 times daily); and two studies investigated metoprolol succinate: Mittal 2017; Sahoo 2016 (up to 100 mg daily). Shu 2005 investigated bisoprolol (up to 10 mg daily).

- Mineralocorticoid receptor antagonists (MRA)
 - We included 12 studies that investigated MRAs for HFpEF.
 - Of these, eight compared MRA versus placebo (ALDO-DHF; AREA IN-CHF; Kurrelmeyer 2014; Mottram 2004; RAAM-PEF; STRUCTURE; TOPCAT; Upadhy 2017) and four versus usual care (Karapysch 2015; Mak 2009; Orea-Tejeda 2007; Wang 2010). Nine studies investigated spironolactone (ALDO-DHF; Kurrelmeyer 2014; Mottram 2004; STRUCTURE; Upadhy 2017 (25 mg/d); Karapysch 2015; Orea-Tejeda 2007 (25 mg/d uptitrated if tolerated to 50 mg/d); TOPCAT (15 mg/d, increased to a maximum of 45 mg/d); Wang 2010 (50 mg/d)). Two studies used eplerenone (Mak 2009; RAAM-PEF (25 mg/d to a maximum of 50 mg/d)). AREA IN-CHF investigated canrenone at a maximum dose of 50 mg/d.
- Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI)
 - We included eight studies that investigated ACEIs for HFpEF.
 - Of these, three compared ACEI with placebo (Kitzman 2010; PEPCHF; Zi 2003), and five versus usual care (Aronow 1993; Aronow 1998; Hong Kong DHF; SNEGOVIK; Yuksek 2012). Two studies investigated enalapril (Aronow 1993, up to 20 mg daily; Kitzman 2010, up to 10 mg daily). Aronow 1998 investigated benazepril (up to 40 mg/d). Two studies investigated perindopril (PEP-CHF, up to 4 mg daily; Yuksek 2012, up to 10 mg). Hong Kong DHF investigated ramipril in one of two active arms (maximum of 10 mg daily). Two studies investigated quinapril (SNEGOVIK, dose not reported; Zi 2003, up to 40 mg daily).
- Angiotensin receptor blockers (ARB)
 - We included eight studies that investigated ARBs for HFpEF.
 - Of these, five compared ARB versus placebo (CAN-DHF; CHARM-Preserved; I-PRESERVE; Kasama 2005; Parthasarathy 2009) and three compared ARB versus usual care (CandHeart; Hong Kong DHF; SUPPORT). Four studies investigated candesartan (CAN-DHF; CandHeart; CHARM-Preserved (up to 32 mg daily), Kasama 2005 (8 mg to 12 mg daily)). Two studies investigated irbesartan (one of the two active treatment arms in Hong Kong DHF (up to 75 mg daily), I-PRESERVE (up to 300 mg)). Parthasarathy 2009 investigated valsartan (80 mg daily). SUPPORT investigated olmesartan (up to 40 mg daily).

Charakteristika der Population:

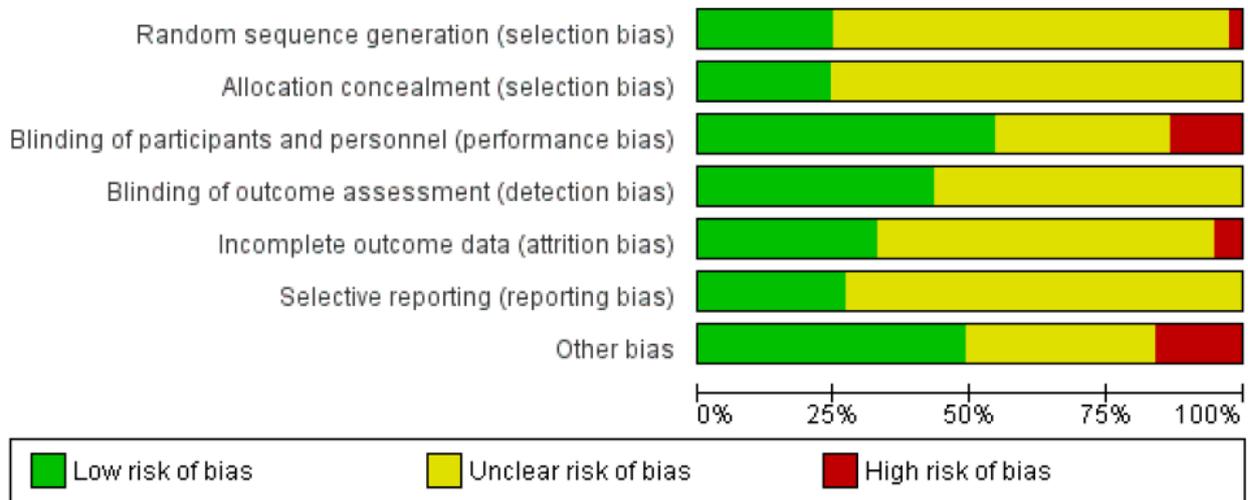
- Beta-blockers
 - Numbers of participants randomised ranged from 40 (Mittal 2017; Takeda 2004) to 643 (SENIORS). Four were multicentre studies.
 - Three studies did not report LVEF of the included participants at baseline (Adamyan 2010; Shu 2005; SWEDIC). Six studies reported LVEF at baseline with a mean ranging from 56% to 63% (Aronow 1997; ELANDD; J-DHF; Mittal 2017; Sahoo 2016; Takeda 2004).

SENIORS included participants with a “clinical history of chronic HF with at least 1 of the following features: documented hospital admission within the previous 12 months with a discharge diagnosis of congestive HF or documented LVEF \leq 35% within the previous 6 months”. The SENIORS study reported a subgroup of participants with LVEF > 40% and these outcome data were used in our analysis (643 participants).

- Most participants were NYHA class II.
- Participants’ mean age ranged from 30 years to 81 years; six studies reported mean age less than 70 years (Adamyan 2010; ELANDD; Mittal 2017; Sahoo 2016; Shu 2005; SWEDIC) and four reported mean age above 70 years (Aronow 1997; J-DHF; SENIORS; Takeda 2004).
- Mineralocorticoid receptor antagonists (MRA)
 - Numbers of participants randomised ranged from 28 (Orea-Tejeda 2007) to 3445 (TOPCAT).
 - Two studies (Karapysh 2015; Mottram 2004) did not report participants’ LVEF at baseline. AREA IN-CHF had a mean LVEF at baseline of 39.9% (intervention) and 39.7% (control) for the overall included participants (N = 467). However, we obtained outcome data for the subgroup of participants with LVEF > 40% (N = 225). The LVEF in the remaining seven studies ranged from 62% to 72%.
 - Most participants in five studies were NYHA class II (52% to 88%; ALDO-DHF; Mak 2009; RAAM-PEF; STRUCTURE; TOPCAT). Most participants in two studies were NYHA class III (58% to 64%; Kurrelmeyer 2014; Upadhya 2017).
 - Participants’ mean age ranged from 54.5 years to 80 years; seven studies included participants whose mean age was less than 70 years (ALDO-DHF; AREA IN-CHF; Karapysh 2015; Mottram 2004; Orea-Tejeda 2007; STRUCTURE; TOPCAT). In four studies, participants’ mean age was over 70 years (Kurrelmeyer 2014; Mak 2009; RAAM-PEF; Upadhya 2017).
- Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI)
 - Numbers of participants randomised ranged from 21 (Aronow 1993) to 850 (PEP-CHF).
 - The mean LVEF of the included participants at baseline was not reported by two studies (SNEGOVIK; Zi 2003). LVEF ranged from 61% to 69% in five studies (Aronow 1993; Aronow 1998; Hong Kong DHF; Kitzman 2010; PEP-CHF).
 - Most participants were classified in NYHA class II in four studies (Hong Kong DHF; Kitzman 2010; PEP-CHF; Zi 2003) and in NYHA class III in one study (Aronow 1993). Two studies did not report participants’ NYHA class at baseline (Aronow 1998; SNEGOVIK).
 - Participants’ mean age ranged from 70 years to 82 years with all studies equal to or over a mean age of 70 years.
- Angiotensin receptor blockers (ARB)
 - Numbers of participants randomised ranged from 22 (CANDHF) to 4128 (I-PRESERVE). The mean LVEF of the included participants at baseline was not reported by CAN-DHF and ranged from 49% to 72% in seven studies (CandHeart; CHARM-Preserved; Hong Kong DHF; I-PRESERVE; Kasama 2005; Parthasarathy 2009; SUPPORT).
 - Most participants were assessed as NYHA class II at baseline in five studies (CandHeart; CHARM-Preserved; Hong Kong DHF; Kasama 2005; SUPPORT); NYHA class III in I-PRESERVE; and was not reported by two studies (CAN-DHF; Parthasarathy 2009).

- o Participants' mean age ranged from 61 years to 75 years. Mean age was below 70 years in six studies (CAN-DHF; CandHeart; CHARM-Preserved; Kasama 2005; Parthasarathy 2009; SUPPORT) and over 70 years in two studies (Hong Kong DHF; I-PRESERVE).

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- Beta-blockers versus placebo or no treatment

Beta-blockers compared to placebo or no treatment for chronic heart failure with preserved ejection fraction

Patient or population: chronic heart failure with preserved ejection fraction
 Setting: secondary care
 Intervention: beta-blockers
 Comparison: placebo/ no treatment

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo/no treatment	Risk with Beta-blockers				
Cardiovascular mortality (RR) follow-up: range 21 months to 3.2 years	Study population 173 per 1000	135 per 1000 (107 to 171)	RR 0.78 (0.62 to 0.99)	1046 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ¹²	Three additional studies (ELANDD; SWEDIC; Takeda 2004) reported that no deaths occurred
Heart failure hospitalisation (RR) follow-up: range 6 months to 3.2 years	Study population 117 per 1000	86 per 1000 (55 to 133)	RR 0.73 (0.47 to 1.13)	449 (4 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{13,4}	Follow-up unclear for SWEDIC. ELANDD reported that no hospitalisation due to heart failure occurred
Hyperkalaemia				245 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ¹⁷	J-DHF reported one participant in the intervention group (N = 120) experienced hyperkalaemia but did not report on this outcome for the control group. No further data were available from any of the other studies



All-cause mortality (RR) follow-up: range 21 months to 3.2 years	Study population		RR 0.82 (0.67 to 1.00)	1105 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ¹²	Follow-up unclear for Adamyan 2010 , ELANDD, SWEDIC and Takeda 2004 reported that no deaths occurred
	243 per 1000	199 per 1000 (163 to 243)				
Quality of life (Minnesota) Scale from: 0 to 105 follow-up: mean 6 months	Mean quality of life (Minnesota) was 24	MD 1 lower (9.05 lower to 7.05 higher)	-	93 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ⁵⁶	Lower = better, 5 point difference considered to be clinically meaningful

* The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

¹ Downgraded by one level due to unclear selection bias in most studies.

² Downgraded by one level due to concerns about the smaller study being more precise than the larger study.

³ Downgraded by one level due to large variation in size of effect.

⁴ Downgraded by two levels due to few events and wide CI.

⁵ Downgraded by two levels due to very small sample size.

⁶ Suspected publication bias; this is a patient-relevant outcome that is not reported in most studies.

⁷ Downgraded by two levels due to incomplete reporting.

- Mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) versus placebo or no treatment

MRA compared to placebo or no treatment for chronic heart failure with preserved ejection fraction						
Patient or population: chronic heart failure with preserved ejection fraction						
Setting: secondary care						
Intervention: MRA						
Comparison: placebo/no treatment						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo/no treatment	Risk with MRA				
Cardiovascular mortality (RR) follow-up: range 12 months to 3.3 years	Study population		RR 0.90 (0.74 to 1.11)	4070 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	Two additional trials (RAAM-PEF , Kurrelmeyer 2014) reported that no deaths occurred
	88 per 1000	79 per 1000 (65 to 97)				
Heart failure hospitalisation (RR) follow-up: range 24 weeks to 3.3 years	Study population		RR 0.82 (0.69 to 0.98)	3714 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	Three additional trials (ALDO-DHF , Kurrelmeyer 2014 , Upadhy 2017) reported that no hospitalisation due to heart failure occurred
	136 per 1000	112 per 1000 (94 to 134)				
Hyperkalaemia follow-up: range 24 weeks to 3.3 years	Study population		RR 2.11 (1.77 to 2.52)	4291 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Two trials defined hyperkalaemia ≥ 5.5 mEq/L
	83 per 1000	175 per 1000 (146 to 208)				
All-cause mortality follow-up: range 9 months to 3.3 years	Study population		RR 0.91 (0.78 to 1.06)	4207 (5 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	Two additional trials (RAAM-PEF , Kurrelmeyer 2014) reported that no deaths

	133 per 1000	121 per 1000 (104 to 141)			occurred	
Quality of life (Minnesota) Scale from: 0 to 105 follow-up: range 9 months to 12 months	Mean quality of life (Minnesota) ranged from 20 to 25	MD 0.84 higher (2.30 lower to 3.98 higher)	-	511 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{2,3}	Lower = better, 5 points are considered a clinically significant difference We did not pre-specify which QoL scale was to be reported in the 'Summary of findings' table. To aid comparisons among 'Summary of findings' tables we chose to include the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire and not the SMD across two scales

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

¹ Downgraded by one level due to imprecision.

² Downgraded by one level because one trial was open label.

³ Downgraded by one level due to small sample size.

- Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) versus placebo or no treatment

ACEI compared to placebo or no treatment for chronic heart failure with preserved ejection fraction						
Patient or population: chronic heart failure with preserved ejection fraction						
Setting: secondary care						
Intervention: ACEI						
Comparison: placebo/ no treatment						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo/no treatment	Risk with ACEI				
Cardiovascular mortality (RR) follow-up: range mean 12 months to mean 26.2 months	Study population 86 per 1000	81 per 1000 (53 to 123)	RR 0.93 (0.61 to 1.42)	945 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	One additional trial (Kitzman 2010) reported that no deaths occurred
Heart failure hospitalisation (RR) follow-up: range 6 months to 26.2 months	Study population 13 per 1000	11 per 1000 (8 to 15)	RR 0.86 (0.64 to 1.15)	1019 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	
Hyperkalaemia				74 (1 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,3,4}	One trial (Zi 2003) reported 2 events in the intervention group (N = 36), 0 events in the control group (N = 38) (RR 5.27, 95% CI 0.26 to 106.16)
All-cause mortality (RR) follow-up: range mean 6 months to mean 26.2 months	Study population		RR 0.99 (0.71 to 1.38)	1079 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	One additional trial (Kitzman 2010) reported that no deaths occurred

	119 per 1000	119 per 1000 (84 to 166)				
Quality of life (Minnesota) Scale from: 0 to 105 follow-up: mean 12 months	Mean quality of life (Minnesota) ranged from 10.9 to 29	MD 0.09 lower (3.66 lower to 3.48 higher)	-	154 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ LOW ²³	Scale: 0 to 105, lower = better, 5 point difference considered clinically relevant One trial (SNEGOVIK) reported mean change from baseline of -19.8 for intervention and -10.7 for control

* The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

¹ Downgraded by one level due to wide CI.

² Downgraded by one level due to risk of bias (open label).

³ Downgraded by one level due to low sample size.

⁴ Downgraded by one level due to unclear selection bias.

- Angiotensin receptor blockers (ARB) versus placebo or no treatment

ARB compared to placebo or no treatment for chronic heart failure with preserved ejection fraction						
Patient or population: chronic heart failure with preserved ejection fraction						
Setting: secondary care						
Intervention: ARB						
Comparison: placebo/no treatment						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	n of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo/no treatment	Risk with ARB				
Cardiovascular mortality (RR) follow-up: range mean 12 months to mean 49.5 months	Study population		RR 1.02 (0.90 to 1.14)	7254 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	One additional trial (Parthasarathy 2009) reported that no deaths occurred
	131 per 1000	133 per 1000 (118 to 149)				
Heart failure hospitalisation (RR) follow-up: range mean 12 months to mean 49.5 months	Study population		RR 0.92 (0.83 to 1.02)	7254 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
	171 per 1,000	157 per 1,000 (142 to 174)				
Hyperkalaemia follow-up: range 36.6 months to 49.5 months	Study population		RR 1.88 (1.07 to 3.33)	7148 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
	3 per 1,000	5 per 1,000 (3 to 8)				
All-cause mortality (RR) follow up: range 1 years to 4.4 years	Study population		RR 1.01 (0.92 to 1.11)	7964 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	One additional trial (Parthasarathy 2009) reported that no deaths occurred
	72 per 1000	73 per 1,000 (66 to 80)				

Quality of life (Minnesota) scale from: 0 to 105 follow-up: range mean 13.8 weeks to mean 49.5 months	Mean quality of life (Minnesota) ranged from 10.9 to 31.6	MD 0.41 higher (0.86 lower to 1.67 higher)	-	3117 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Scale: 0 to 105, lower = better, 5 point difference considered clinically relevant
---	---	--	---	---------------	--------------	--

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results were largely consistent with those from the most recent comprehensive review of evidence for beta-blockers and RAAS inhibitors in people with HFpEF (Zheng 2017 (*in der vorliegenden Evidenzsynopse eingeschlossen als [17]*)). However, important differences were noted. Our analysis included more studies for each comparison, but the additional studies were small and did not significantly alter the overall effect estimates. A further distinction is that we used a fixed-effect model rather than a random effects model for meta-analysis given the low heterogeneity among studies for all comparisons. We found a reduction in cardiovascular mortality for beta-blocker therapy but this was not robust to a sensitivity analysis that included only studies assessed at low risk of bias. In contrast to Zheng 2017, we did not find an effect of betablocker treatment on all-cause mortality that achieved statistical significance.

The available evidence for the effects of treatment with beta-blockers, MRA, ACEI, ARNI for HFpEF was limited. Beta-blockers may improve cardiovascular mortality however the quality of evidence was low. The evidence for MRA suggests that treatment reduces the risk of HF hospitalisation; there was little or no effect on cardiovascular and all-cause mortality however the quality of evidence was only moderate due to imprecision. Treatment with ACEI probably has little or no effect on the outcomes of cardiovascular and all-cause mortality and heart failure hospitalisation, however evidence was limited. There is high quality evidence that ARB treatment has no beneficial effect on these outcomes. For all comparisons, no effect on quality of life was observed however the quality of evidence was low. The mainstay of pharmacological therapy in HFpEF remains the treatment of comorbid conditions such as hypertension that are implicated in aetiology and as triggers for decompensation.

Kommentare zum Review

Nicht alle in den eingeschlossenen RCTs untersuchten Arzneimittel sind in Deutschland zugelassen:

- Betablocker: Metoprolol (2 Studien)
- MRA: Eplerenon, Canrenon (3 Studien)

3.3 Systematische Reviews

Zheng SL et al., 2018 [17].

Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

In this study, we aimed to systematically review the clinical trials of patients with HFpEF (defined as LV ejection fraction $\geq 40\%$), and identify treatment effects on mortality, heart failure hospitalisation, functional status and biomarker levels.

Methodik

Population:

- participants with heart failure and documented LV ejection fraction $\geq 40\%$

Intervention:

- drug therapy

Komparator:

- placebo, no treatment, diuretic treatment or standard medical treatment

Endpunkte:

- all-cause mortality,
- cardiovascular mortality,
- heart failure hospitalisation,
- exercise capacity (6 min walk distance (6MWD),
- exercise duration, VO₂ max),
- quality of life as measured using the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)
- and biomarkers (B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP))

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis April 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 27 RCTs
 - 6 betablocker trials enrolling 1299 patients
 - 5 ACE inhibitor (1305 participants)

- 6 ARB (9704 participants)
- 5 MRA (4003 participants)
- 1 digoxin (988 participants)
- 2 calcium channel blocker (242 participants)
- 1 sildenafil (216 participants)
- 1 sitaxsentan (192 participants)
- 1 doxazosin (145 participants)

Charakteristika der Population:

- Seven studies used an LV ejection fraction threshold of 40%, and nine used LV ejection fraction thresholds of 45% and 50%

Author (Trial)	Arm	Year	Intervention	Control	Entry-EF cut-off	Follow-up (months)	Intervention (N)	Control (N)	Total (N)	Mean LVEF	Outcomes
Ahmed (DIG) ¹		2005	Digoxin	Placebo	45%	37	492	496	988	55	All-cause mortality, CV mortality, HFH
Aronow ²		1997	Propranolol	No treatment	40%	12	79	79	158	57	All-cause mortality, CV mortality,
Bergstrom (SWEDIC) ³		2004	Carvedilol	Placebo	45%	6	47	50	97	NR	HFH, biomarker
Cleland (PEP-CHF) ⁴		2006	Perindopril	Placebo	40%	25.2	424	426	850	65	All-cause mortality, CV mortality, HFH, exercise time, biomarker
Conraads ⁵		2012	Nebivolol	Placebo	45%	6	57	59	116	63	6MWD, VO ₂ , QOL, biomarker
Davis (ALLHAT) ⁶	1	2008	Amlodipine	Chlorthalidone	50%	20.9	110	117	227	NR	All-cause mortality
Davis (ALLHAT)	2	2008	Lisinopril	Chlorthalidone		20.9	98		215	NR	
Davis (ALLHAT)	3	2008	Doxazosin	Chlorthalidone		18.6	79	66	145	NR	
Deswal (RAAM-PEF) ⁷		2011	Eplerone	Placebo	50%	6	22	22	44	62	HFH, 6MWD
Edelmann (ALDO-DHF) ⁸		2013	Spirolactone	Placebo	50%	12	213	209	422	67	All-cause mortality, exercise time, 6MWD, VO ₂ , QOL, biomarker
Hung ⁹		2003	Verapamil	Placebo	50%	3	15	15	15	70	Exercise time
Kasama ¹⁰		2005	Candesartan	Placebo	40%	6	25	25	50	55	Biomarker
Kitzman ¹¹		2010	Enalapril	Placebo	50%	12	35	36	71	65	Exercise time, 6MWD, VO ₂ , QOL, biomarker
Kurrelmeyer ¹²		2014	Spirolactone	Placebo	50%	6	24	24	48	63	6MWD, Biomarker
Little ¹³		2006	Losartan	Hydrochlorothiazide	50%	6	19	21	40	67	Exercise time, VO ₂ ,
Mak ¹⁴		2009	Eplerone	Placebo	45%	12	24	20	44	63	QOL, biomarker

Massie (I-PRESERVE) ¹⁵		2008	Irbesartan	Placebo	45%	49.5	2067	2061	4128	60	All-cause mortality, CV mortality, HFH, QOL, biomarker
Parthasarathy ¹⁶		2009	Valsartan	Placebo	40%	3.5	70	82	152	71	Exercise time, 6MWD, VO ₂ , QOL, biomarker
Pitt (TOPCAT) ¹⁷		2014	Spironolactone	Placebo	45%	49.5	1722	1723	3445	56	All-cause mortality, CV mortality, HFH
Rector (I-PRESERVE) ¹⁸		2012	Irbesartan	Placebo	45%	56	1102	1103	2205	NR	QOL
Redfield (RELAX) ¹⁹		2013	Sildenafil	Placebo	50%	6	113	103	216	60	All-cause mortality, 6MWD, VO ₂ , QOL, biomarker
Solomon (CHARM-Preserved) ²⁰		2004	Candesartan	Placebo	40%	36.6	1514	1509	3023	54	All-cause mortality
Takeda ²¹		2004	Carvedilol	No treatment	45%	12	19	21	40	57	HFH, QOL, biomarker
Van Veldhuisen (SENIORS) ²²		2009	Nebivolol	Placebo	35%	21	320	323	643	NA	All-cause mortality, CV mortality
Yamamoto (J-DHF) ²³		2013	Carvedilol	Placebo	40%	38.4	120	125	245	63	All-cause mortality, CV mortality, HFH
Yip (HK-DHF) ²⁴	1	2008	Ramipril	Diuretics	45%	12	45	50	151	67	All-cause mortality, CV mortality, HFH, 6MWD, QOL, biomarker
Yip (HK-DHF) ²⁴	2	2008	Irbesartan			12	56			68	
Yusuf (CHARM-Preserved) ²⁵		2003	Candesartan	Placebo	40%	36.6	1514	1509	3023	54	CV mortality, HFH
Zi ²⁶		2003	Quinapril	Placebo	40%	6	36	38	74	59	All-cause mortality, HFH, 6MWD
Zile ²⁷		2014	Sitaxsentan		50%	6	128	64	192	61	HFH, exercise time, QOL
Mak ¹⁴		2009	Epleronone	Placebo	45%	12	24	20	44	63	QOL, biomarker

Qualität der Studien:

- Five studies were identified as high risk of bias using the Cochrane risk of bias tool, and the remainder low risk

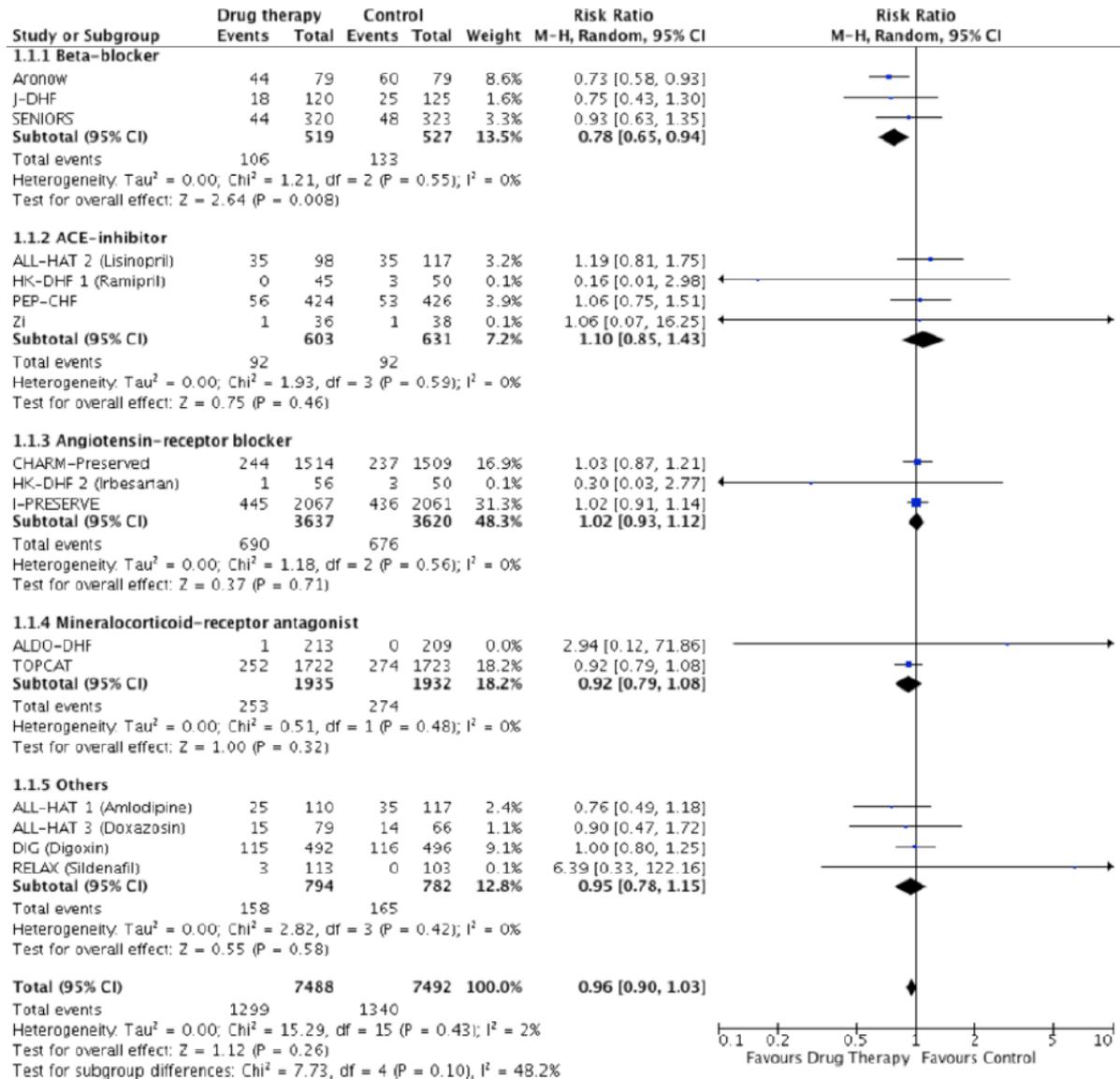
Studienergebnisse:

Table 1 Summary of effects for all-cause mortality, cardiovascular mortality and heart failure hospitalisation

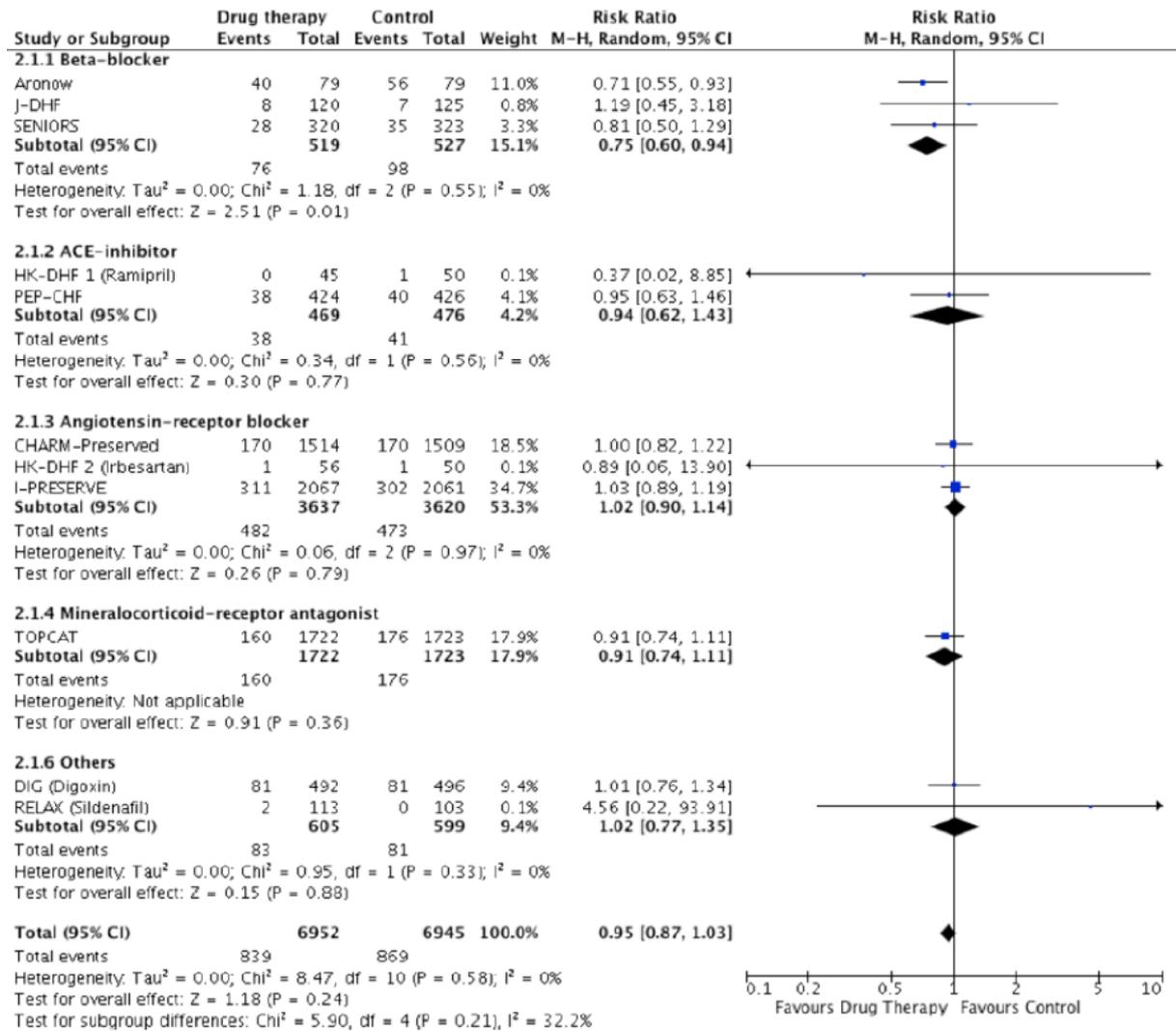
Outcome	All trials	Drug classes			Follow-up duration		Entry LV ejection fraction threshold		Mean LV ejection fraction	
		Beta-blockers	RAAS antagonists	Other	3–12 months	>12 months	40%–49%	≥50%	<60%	≥60%
All-cause mortality	0.96 (0.90 to 1.03)	0.78 (0.65 to 0.94) p=0.008	1.00 (0.93 to 1.08)	0.95 (0.78 to 1.15)	0.79 (0.66 to 0.95) p=0.01	0.99 (0.92 to 1.06)	0.96 (0.88 to 1.03)	0.99 (0.74 to 1.32)	0.93 (0.82 to 1.05)	1.01 (0.90 to 1.12)
Cardiovascular mortality	0.95 (0.87 to 1.03)	0.75 (0.60 to 0.94) p=0.01	0.99 (0.89 to 1.09)	1.01 (0.76 to 1.34)	0.71 (0.55 to 0.90) p=0.005	0.99 (0.90 to 1.08)	0.95 (0.87 to 1.03)	-	0.90 (0.78 to 1.05)	1.02 (0.89 to 1.17)
Heart failure hospitalisation	0.88 (0.81 to 0.95) p=0.002	0.67 (0.42 to 1.07)	0.90 (0.82 to 0.98) p=0.01	0.81 (0.64 to 1.04)	0.67 (0.48 to 0.94) p=0.02	0.90 (0.82 to 0.98) p=0.02	0.88 (0.82 to 0.96) p=0.002	0.51 (0.18 to 1.48)	0.85 (0.76 to 0.94) p=0.002	0.92 (0.82 to 1.04)

Data presented as risk ratios (for all-cause and cardiovascular mortality and hospitalisation outcomes) or mean difference (exercise capacity, 6MWD, VO₂ max and MLHFQ), with 95% CI and I² statistic. p values included for analyses that reached statistical significance at p=0.05. RAAS blockers include all trials using ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers and mineralocorticoid (each class individually had no effect on all-cause mortality, cardiovascular mortality or heart failure hospitalisation). Only one trial that reported cardiovascular mortality had an entry LV ejection fraction ≥50%. Only one trial with LV ejection fraction threshold ≥50% reported cardiovascular mortality. 6MWD, 6 min walk distance; LV, left ventricular; MLHFQ, Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system.

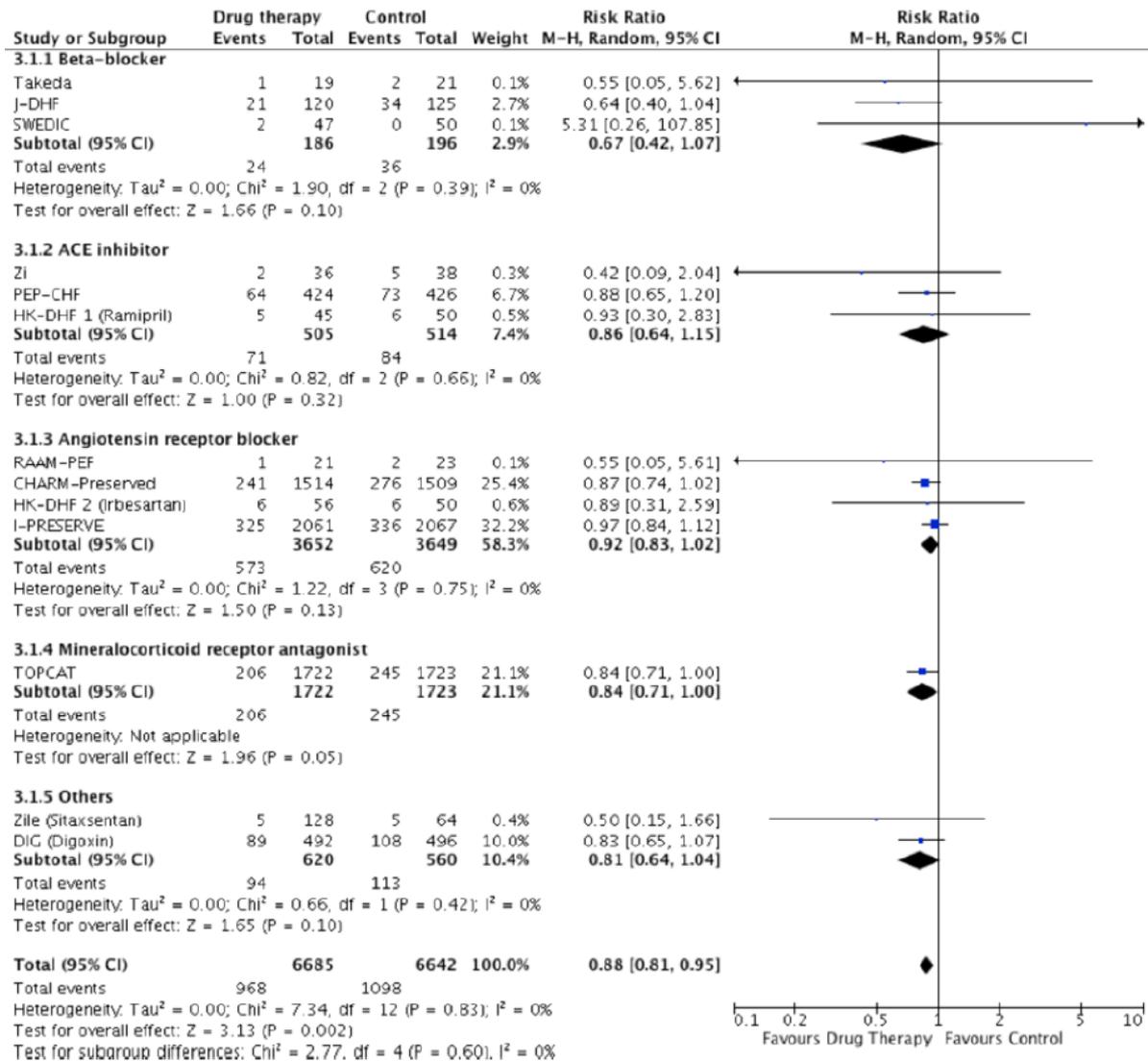
- All-cause mortality



- Cardiovascular mortality



- Heart failure hospitalisation



- Effect of therapy on exercise capacity
 - Ten studies (n=1870 patients) reported on 6MWD, eight studies (n=938) reported on exercise time after treatment and six studies (n=924) reported on VO2 max. There was no significant difference between groups for exercise time, VO2 max and 6MWD.
- Effect of therapy on quality of life
 - Nine trials reported the treatment effects on quality of life as measured by the MLHFQ, including a total of 3510 patients (beta-blocker: 116 patients, ACE inhibitor: 166, ARB: 2460, MRA: 444, other: 324). Overall estimate showed that treatment resulted in better quality of life scores (MD: -1.63, 95% CI: -2.94 to -0.31, p=0.001).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of this meta-analysis show significant reductions in all-cause and cardiovascular mortality in RCTs using betablockers, while RAAS blockade (using ACE inhibitor, ARB and MRA individually) demonstrated no effect on mortality. Improvements in functional outcomes and

quality of life were not significantly or consistently demonstrated using pooled results. Heterogeneity within trials that reported biomarker outcomes was too high to allow comparison. Notably, all three beta-blocker trials used an LV ejection fraction threshold of 40%, whereas trials using ACE inhibitor, ARB and MRA tended to use higher ejection fraction thresholds. The demonstrated reduction in mortality with beta-blockers may have been augmented by their effects on the HFmrEF population within these trials; a group that an emerging body of evidence suggests is more closely aligned with HFREF.

Kommentare zum Review

Die Meta-Analyse zu Auswirkung von ARB auf Hospitalisierung beinhaltet eine Studie, in der Eplerenon eingesetzt wurde. Eplerenon hat in Deutschland keine Zulassung für die vorliegende Indikation.

Xiang Y et al., 2019 [13].

Efficacy and safety of spironolactone in the heart failure with mid-range ejection fraction and heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized clinical trials

Fragestellung

Recent studies have shown the efficacy for using spironolactone to treat heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), but the efficacy of spironolactone for heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF) and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is unclear. This meta-analysis investigated the efficacy and safety of spironolactone in patients with HFmrEF and HFpEF.

Methodik

Population:

- patients with HFmrEF and HFpEF

Intervention:

- Spironolactone

Komparator:

- Placebo or standard conventional therapy

Endpunkte:

- Mortality
- Hospitalizations
- functional capacity using the New York Heart Association functional classifications (NYHA-FC)
- 6-minute walking distance (6-MWD) test

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis Juni 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Eleven RCTs were included, involving a total of 4539 HFmrEF and HFpEF patients.

Charakteristika der Population:

Basic characteristics of clinical trials included in the meta-analysis.

Author, Year	Patient clinical characteristics	LVEF	Country	Number	Intervention: dose (mg/d)	Control group	Follow-up (months)	Mean age, y
Amil, 2015 ^[23]	HFmrEF and HFpEF	≥45%	USA, Russia, and Georgia	935	Spironolactone 25 mg/d; n=121	Placebo; n=118	12-18	70.19
Bertram Pitt, 2014 ^[11]	HFmrEF and HFpEF	≥45%	USA, Canada, Argentina, Brazil, Russia, Georgia	3445	Spironolactone 25 mg/d; n=1722	Placebo; n=1723	39.60	68.70
Karla, 2014 ^[28]	HFpEF	≥50%	USA	48	Spironolactone 25 mg/d; n=24	Placebo; n=24	6	71.35
Vatankulu, 2013 ^[31]	HFmrEF and HFpEF with AMI	≥40%	Turkey	186	Spironolactone 12.5 or 25 mg/d; n=104	Placebo; n=56	6	56.40
Kosmala, 2013 ^[27]	HFpEF with BMI >30 Kg/m ²	≥50%	Australia	113	Spironolactone 25 mg/d; n=58	Placebo; n=55	6	58
Edelmann, 2013 ^[32]	HFpEF	≥50%	Germany and Australia	422	Spironolactone 25 mg/d; n=213	Placebo; n=209	12	67
Kosmala, 2011 ^[24]	HFpEF with metabolic syndrome	≥50%	Australia	79	Spironolactone 25 mg/d; n=40	Placebo; n=39	6	59
Kayrak, 2010 ^[26]	HFmrEF and HFpEF with AMI	≥40%	Australia	110	Spironolactone 25 mg/d; n=55	Standard conventional therapy; n=55	6	56.25
Liu, 2006 ^[32]	HFpEF with hypertension	≥50%	China	78	Spironolactone 25 mg/d; n=40	Standard conventional therapy; n=38	6	63.49
Poongsombong, 2005 ^[33]	HFmrEF and HFpEF	≥45%	USA	28	Spironolactone 25 mg/d; n=14	Placebo; n=14	4	71.55
Mottram, 2004 ^[29]	HFpEF with hypertension	≥50%	Australia	30	Spironolactone 25 mg/d; n=15	Placebo; n=15	6	61.50

LVEF = left ventricular ejection fraction, HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction, HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction, BMI = body mass index, AMI = acute myocardial infarction.

Qualität der Studien:

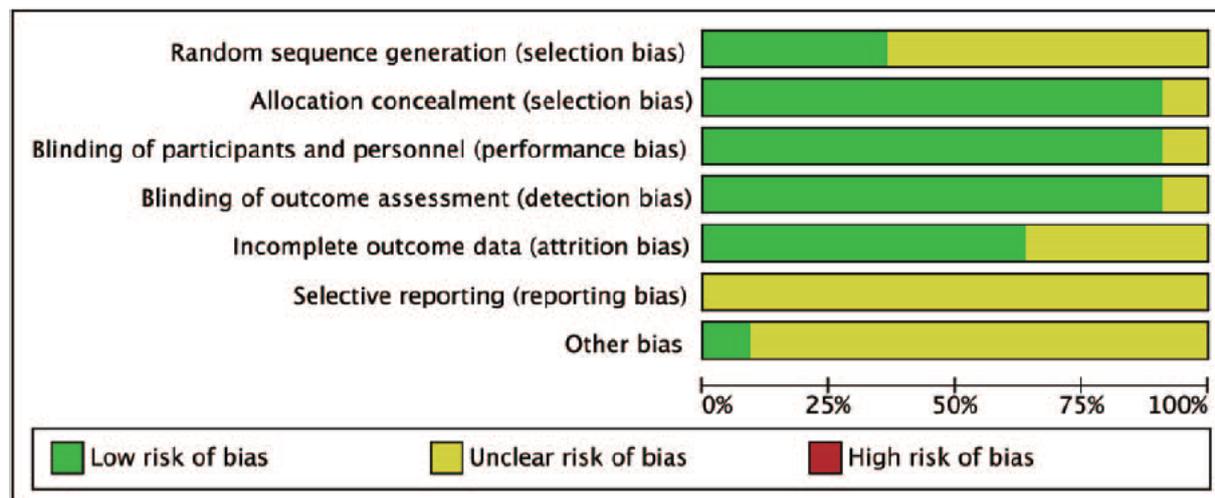


Figure 1. Quality assessment of each included study.

Studienergebnisse:

- Mortality
 - The mortality was defined with death from cardiovascular causes, reported in 3 studies with overall 3715 patients. There was no significant differences in mortality between spironolactone and control group in HFmrEF and HFpEF (RR, 0.72; 95% confidence interval [CI], 0.31–1.69; P=.45). The fixed effects model was used (P=.24, I²=29%).
- Hospitalisation
 - Overall hospitalizations were reported in 2 studies including 3845 patients. The results showed that spironolactone decreased the readmission of patients with HFmrEF and HFpEF (OR, 0.84; 95% CI, 0.73–0.95; P=.006).

- Functional capacity and serum indicator
 - An evaluation of the NYHA-FC involving 527 patients from three studies showed that spironolactone improved the NYHA-FC of patients with HFmrEF and HFpEF (OR, 0.35; 95% CI, 0.19–0.66; P=.001).
- 6-MWD
 - The 6-MWD was reported in three studies with 497 HFpEF subjects. Spironolactone treatment of HFpEF patients showed significant improvement in 6-MWD (SMD, 0.45 m; 95% CI, 0.27–0.64; P<.001)

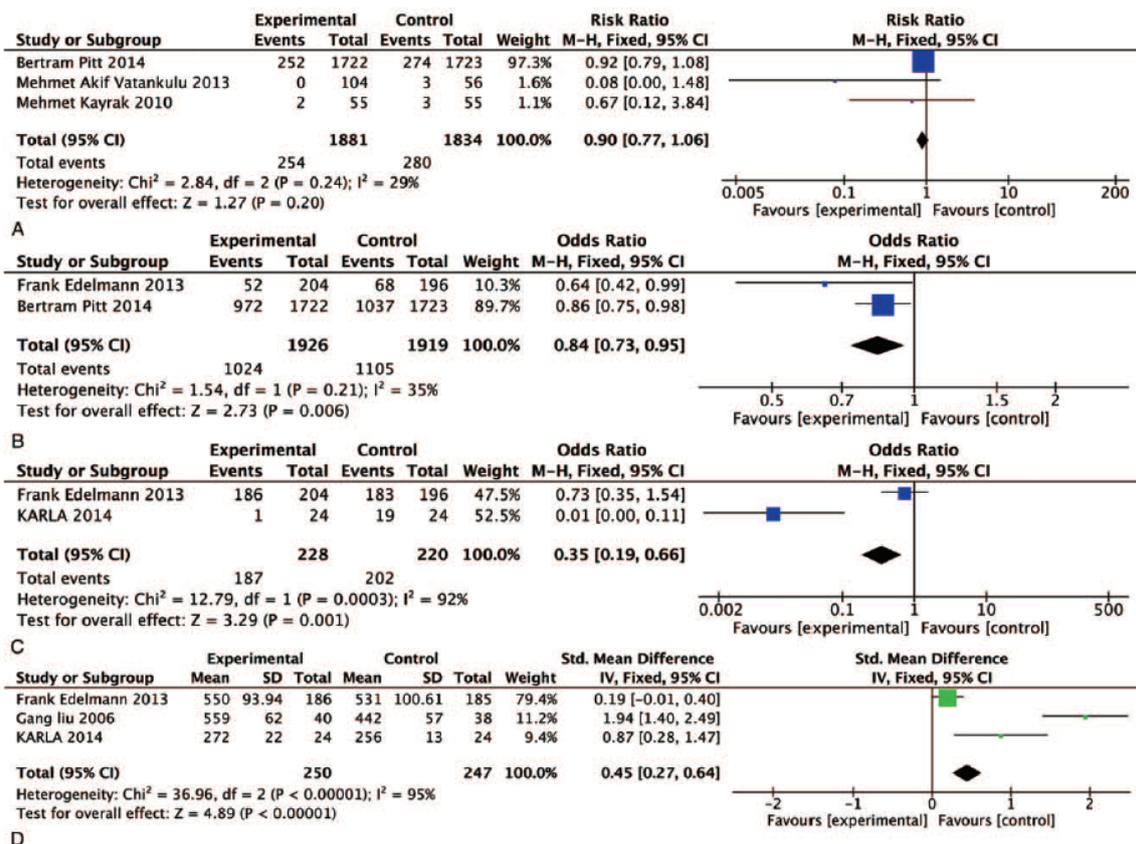


Figure 2. Forest plot of hospitalizations and functional capacity outcomes. (A) Mortality. (B) Hospitalizations. (C) New York Heart Association functional classifications (NYHA-FC). (D) Six-minute walking distance (6-MWD). All were assessed using fixed effects analyses. Squares indicated the risk ratio, odds ratio, or standard weighted mean difference; the horizontal lines indicated the 95% confidence intervals for each included trial. The statistical weight of a trial in the meta-analysis was proportional to the size of each square; diamonds indicated pooled risk ratios and 95% confidence intervals, with the center indicating the point estimate and the left and the right ends indicated the 95% confidence interval.

- Safety
 - In these studies, spironolactone increased serum potassium levels (MD, 0.25mmol/L; 95% CI, 0.18–0.33; P<.001). Subgroup analyses showed spironolactone increase the risk of hyperkalemia (OR, 2.56; 95% CI, 1.54–4.27; P<.001) and gynecomastia (OR, 7.82; 95% CI, 3.82–16.01; P<.001) both in HFmrEF and HFpEF patients, with no subgroup differences observed (hyperkalemia, P=.67, I²=0%; gynecomastia, P=.78, I²=0%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The present meta-analysis including eleven RCTs with 4539 patients to evaluate the efficacy and safety of spironolactone in patients with HFmrEF and HFpEF, which is different with previous meta-analysis about the MRAs treatment including spironolactone, eplerenone, or

finerenone together. It avoided the heterogeneity from different MRAs. The main findings of this study were that spironolactone significantly reduced hospitalizations and myocardial fibrosis through decreasing serum PICP, improved NYHA-FC and BNP levels in HFmrEF and HFpEF. Besides, spironolactone could also decrease the levels of PIIINP and increase 6-MWD compared with control group in HFpEF.

However, no benefit was observed for mortality and diastolic function, neither HFmrEF nor HFpEF. The results of previous clinical studies about the efficacy of spironolactone on HFmrEF and HFpEF remain controversial. The Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure (Aldo-DHF) trial in 2014 indicated that spironolactone could improve left ventricular diastolic function but not affect hospitalizations or exercise capacity. But the improvement of diastolic function was not significant in the study of Vatankulu in 2013, and TOPCAT trial in 2014, which only showed the improvement in the hospitalization due to heart failure. The present meta-analysis showed that spironolactone significantly reduced the primary clinical outcome hospitalizations, while the improvement of left ventricular diastolic function was not significant.

The risks of hyperkalemia and gynecomastia were significantly increased. The serum potassium monitoring should be concerned.

Fukuta H et al., 2017 [4].

The effect of beta-blockers on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies.

- Zu Beta-Blockern siehe auch folgenden systematischen Review mit vergleichbaren Ergebnissen:
 - Bavishi C, et al., 2015. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis [1].

Fragestellung

Although several observational cohort studies (OCSs) with propensity score (PS) analysis examined the effect of betablockers on mortality in HFpEF, a pooled analysis of OCSs with PS analysis was not performed in earlier meta-analyses. Accordingly, we aimed to conduct an updated meta-analysis of RCTs and OCSs with PS analysis and those without PS analysis on the effect of beta-blockers on mortality in HFpEF.

Methodik

Population:

- HF patients with EF ≥ 0.40

Intervention:

- beta-blocker(s)

Komparator:

- standardmedical care or placebo

Endpunkte:

- all-cause mortality

- HF hospitalization

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis März 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- For RCTs, the trial quality was assessed using Jadad score. For OCSs, the quality of the individual studies was graded as good, fair, or poor, based on the published criteria.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

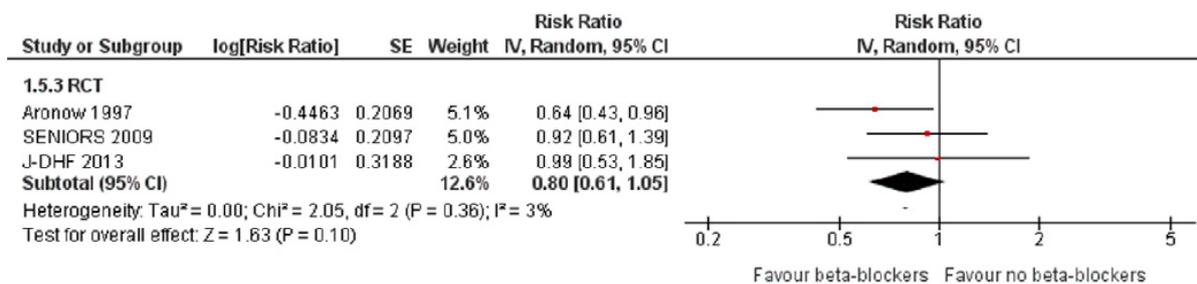
- A total of 5 OCSs with PS analysis (12,315 patients), 6 OCSs without PS analysis (15,275 patients), and 3 RCTs (1046 patients) were included in the present meta-analysis.
- Im Folgenden werden nur die Ergebnisse der RCT dargestellt.

Charakteristika der Population und Qualität der Studien:

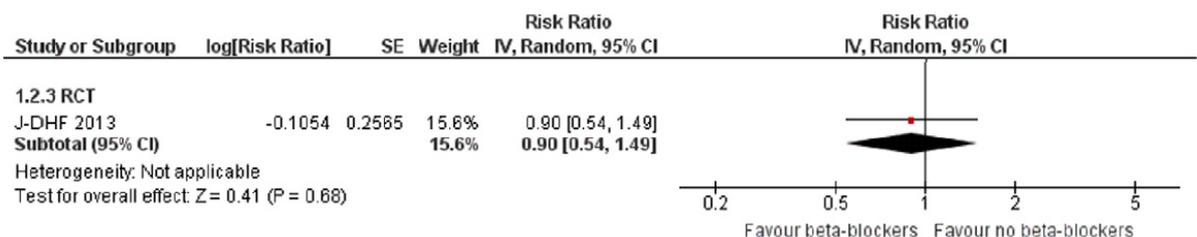
Study	Design	Country	Entry EF	Follow-up	End points	Type of BB	Study quality	PS analysis	Used method for PS analysis	Overall population Treatment/control (number)
Aronow et al. [33]	RCT	USA	≥0.40	2.7 years	ACD	Propranolol	Good	79/79
SENIORS [21]	RCT	Italy	>0.40	1.75 years	ACD ACD or HF admission	Nebivolol	Good	320/323
J-DHF [22]	RCT	Japan	>0.40	3.2 years	ACD ACD or HF admission HF admission	Carvedilol	Good	120/125

Studienergebnisse:

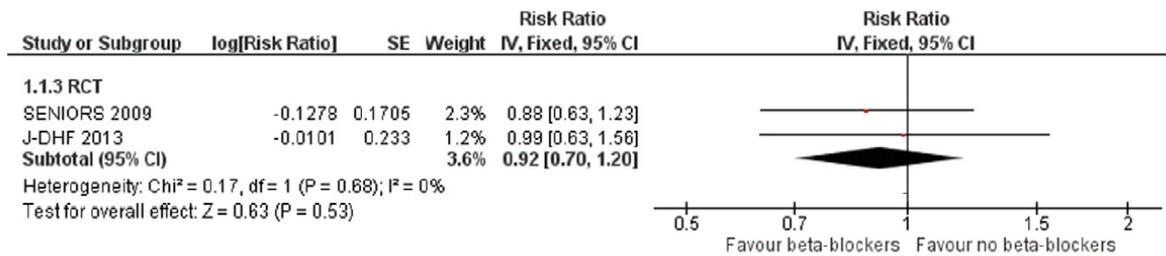
- Mortality



- Heart failure hospitalization



- composite endpoint of mortality or heart failure hospitalization



Anmerkung/Fazit der Autoren

Although two recent RCTs on the prognostic effect of beta-blockers in HFpEF patients failed to show the mortality and morbidity benefit, the definite conclusion cannot be drawn. Specifically, in the SENIORS trial including >2000 HF patients regardless of EF, nebivolol showed a benefit on the primary endpoint of death from all-causes or cardiovascular hospitalization. Nevertheless, there was no clear benefit in the subgroup analysis of the patients who had preserved (>.40) EF. However, it is important to recognize that the SENIORS trial was not specifically designed to assess the effect of nebivolol in HFpEF. In the J-DHF trial including 245 patients with HF and preserved (>.40) EF, carvedilol did not show a clear benefit on the primary endpoint of the composite endpoint of cardiovascular death and HF hospitalization. However, the number of study patients was lower than planned and thus the trial was underpowered. In the present study, the pooled analysis of RCTs showed that use of beta-blockers reduced the risk of mortality by 20%. Although the magnitude of risk reduction of mortality in the RCTs was similar to that seen in the OCSs with PS analysis, the treatment effect was not statistically significant due to limited power.

Kawano H et al., 2019 [7].

Effects of blood pressure lowering in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

Hypertension is a major contributor to the development of HFpEF, whereas, obesity, coronary artery disease, diabetes mellitus, atrial fibrillation, and hyperlipidemia are also highly prevalent in HFpEF according to population-based studies and registries. The current guidelines for managing hypertension recommend strict blood pressure (BP) control in patients with HFpEF. However, in patients with HFpEF, there was no convincing evidence per se for the efficacy and safety of BP lowering. In this study, we aimed to systematically review clinical trials that evaluated the effects of drug therapy lowering BP among patients with HFpEF.

Methodik

Population:

- patients with HFpEF, which was defined as HF with LVEF \geq 40%

Intervention:

- BP lowering (e.g., renin-angiotensin system inhibitors, diuretics, and β -blockers)

Komparator:

- placebo or control treatment

Endpunkte:

- all-cause mortality
- cardiovascular mortality
- heart failure hospitalization
- renal dysfunction
- hypotension

Recherche/Suchzeitraum:

- from January 1996 to 24 July 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- The Cochrane Collaboration's tool was used for assessing the risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Ten RCTs (13,091 patients)

Qualität der Studien:

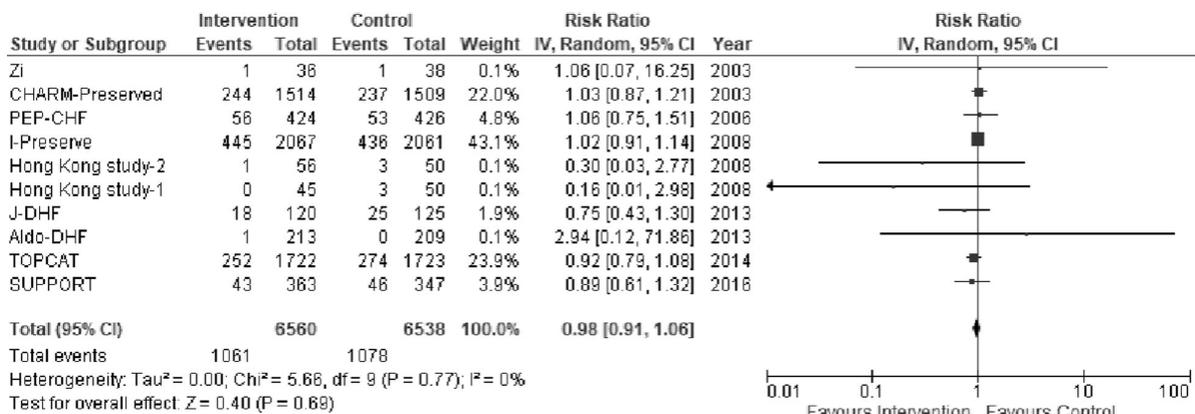
Individual research		Risk of bias					
Study	Design	Selection bias		Performance bias	Detection bias	Attrition bias	
		Randomization	Concealment	Blinding	Blinding	ITT	Incomplete outcome data
Zi	RCT	Low	High	High	High	Low	Low
CHARM-Preserved	RCT	Low	Low	Low	Low	Low	Low
PEP-CHF	RCT	Low	Low	Low	Low	Low	Low
I-PRESERVE	RCT	Low	Low	Low	Low	Low	Low
HK-HDF1	RCT	Low	Low	Moderate/unclear	Low	Low	Low
HK-DHF2	RCT	Low	Low	Moderate/unclear	Low	Low	Low
J-DHF	RCT	Low	Low	Moderate/unclear	Low	Low	Low
Aldo-DHF	RCT	Low	Low	Low	Low	Low	Low
TOPCAT	RCT	Low	Low	Low	Low	Low	Low
SUPPORT	RCT	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Charakteristika der Population:

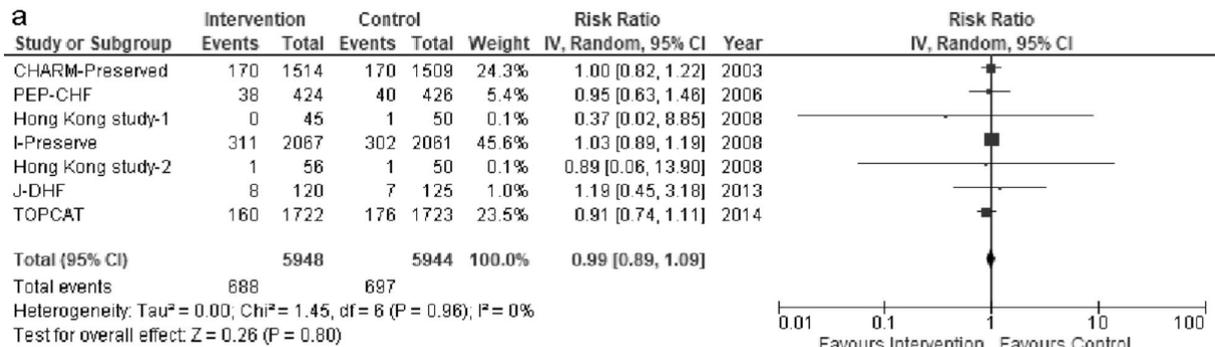
Author and year of publication	Patients (including inclusion criteria)	Intervention	Comparison	Duration of follow-up (years)
Yusuf (CHARM-Preserved) 2003	$n = 3023$; mean age, 67 years; woman, 71%; Inclusion criteria: ≥ 18 years, HFpEF (EF $\geq 40\%$), NYHA II-IV a history of hospital admission for a cardiac reason	Candesartan ($n = 1514$) HT 65% SBP (mmHg): 136.3 (before) \rightarrow 129.1 (during trials)	Placebo ($n = 1509$) HT 64% SBP (mmHg): 136.3 (before) \rightarrow ? (during trial)	3.1 (median)
Zi 2003	$n = 74$; mean age, 78 years; woman, 65%; Inclusion criteria, >65 years, HFpEF (EF $\geq 40\%$), HF as defined by Framingham criteria, NYHA I-III	Quinapril ($n = 36$) HT 28% SBP (mmHg): 140.0 \rightarrow 128.0	Placebo ($n = 38$) HT 32% SBP (mmHg): 135.0 \rightarrow 137.0	0.5
Cleland (PEP-CHF) 2006	$n = 850$; mean age, 75 years; woman, 56%; Inclusion criteria: ≥ 70 years, HFpEF (EF $\geq 40\%$), HF for a clinical diagnosis of CHF within 6 months NYHA II-IV	Perindopril ($n = 424$) HT 79% SBP (mmHg): 138.0 \rightarrow 135.0	Placebo ($n = 426$) HT 79% SBP (mmHg): 140.0 \rightarrow 138.0	2.1 (median)
Yip (HK-DHF) 2008	$n = 151$, mean age 74 years, woman, 62%, Inclusion criteria, >18 years, HFpEF (EF $\geq 45\%$), clinical history of HF within 2 months, NYHA II-IV	Ramipril/Irbesartan [$n = 101(45/56)$] HT 82%/84% SBP (mmHg): 143.0 \rightarrow 141.0/ 145.0 \rightarrow 137.0	Diuretics ($n = 50$) HT 80% SBP (mmHg): 145.0 \rightarrow 138.0	1
Massie (I-PRESERVE) 2008	$n = 4128$, mean age 72 years, woman, 60%, \geq Inclusion criteria, 60 years, HFpEF (EF $\geq 45\%$), hospitalization for HF with NYHA II-IV during the previous 6 months or ongoing NYHA III or IV symptoms	Irbesartan ($n = 2067$) HT 89% SBP (mmHg): 137.0 \rightarrow 133.2	Placebo ($n = 2061$) HT 88% SBP (mmHg): 136.0 \rightarrow 135.8	4.1 (mean)
Deswal (RAAM-PEF) 2011	$n = 44$; mean age 70 years; woman, 6.8%; Inclusion criteria, HFpEF (EF $\geq 50\%$), ≥ 18 years, CHF with NYHA II or III for ≥ 2 months and BNP level ≥ 100	Eplerenone ($n = 21$) HT 100% SBP (mmHg): 129.7 \rightarrow 126.4	Placebo ($n = 23$) HT 100% SBP (mmHg): 131 \rightarrow 130	0.5
Yamamoto K (J-DHF) 2013	$n = 245$; mean age 72 years; woman, 42%; Inclusion criteria, ≥ 20 years, HFpEF (EF $\geq 40\%$), clinical diagnosis of HF based on a slight modification of Framingham criteria	Carvedilol ($n = 120$) HT 81% SBP (mmHg): 134.0 \rightarrow 131.0	Placebo ($n = 125$) HT 81% SBP (mmHg): 133.0 \rightarrow 132.0	3.2 (median)
Edelmann (Aldo-DHF) 2013	$n = 422$; mean age 67 years; woman, 48%; Inclusion criteria, ≥ 50 years, HFpEF (EF $\geq 50\%$), current HF symptom consistent with NYHA II-III	Spirolactone ($n = 213$) HT 92% SBP (mmHg): 135.0 \rightarrow 128.0	Placebo ($n = 209$) HT 91% SBP (mmHg): 135.0 \rightarrow 137.0	1
Pitt (TOPCAT) 2014*	$n = 3445$; mean age 69 years; woman, 52%, Inclusion criteria, ≥ 50 years, HFpEF (EF $\geq 45\%$), at least one sign and one symptom of HF, or a history of hospitalization within 12 months with management of HF, or an elevated natriuretic peptide level within 60 days, NYHA I-IV	Spirolactone ($n = 1722$) HT 91% America ($n = 886$) ^a SBP (mmHg): 127.0 \rightarrow 124.8 Russia ($n = 836$) ^a SBP (mmHg): 131.0 \rightarrow 128.1	Placebo ($n = 1723$) HT 92% America ($n = 881$) ^a SBP (mmHg): 127.0 \rightarrow 128.9 Russia ($n = 842$) ^a SBP (mmHg): 131.0 \rightarrow 128.9	3.3 (mean)
Miura (SUPPORT subanalysis) 2016	$n = 709$; mean age 66 years; Woman, 29%; Inclusion criteria, HFpEF (EF $\geq 50\%$), hypertensive CHF, NYHA II-IV	Olmesartan ($n = 363$) (ACE and/or β blocker+ olmesartan) HT 100% SBP (mmHg): 131.5 \rightarrow 123.0	Control ($n = 346$) (ACE and/or β + not AR) HT 100% SBP (mmHg): 130.1 \rightarrow 125.0	4.4 (median)

Studienergebnisse:

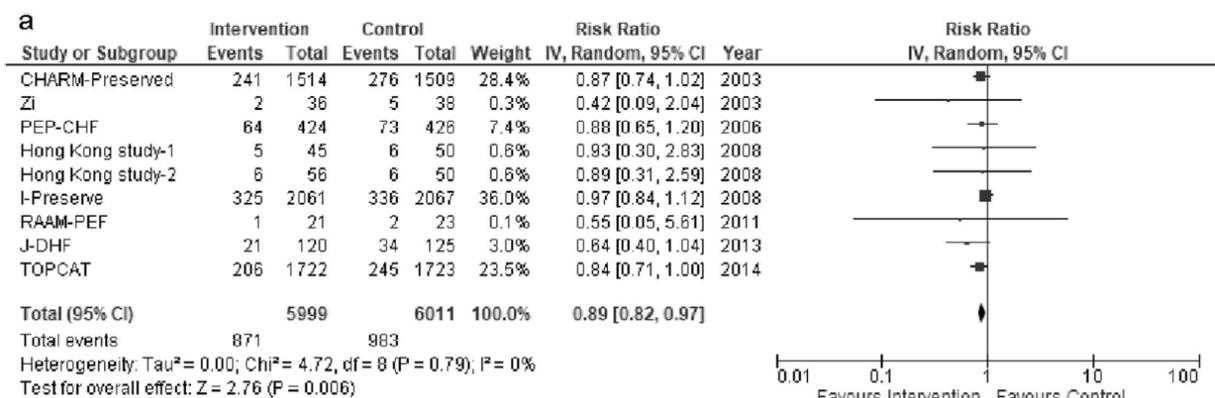
- All-cause mortality



- Cardiovascular mortality



- Heart failure hospitalization



- Worsening renal function

- We analyzed nine RCTs that included data about the occurrence of worsening renal function, and the metaanalysis of those nine RCTs demonstrated an increased occurrence of worsening renal function in the intervention group compared to that in the control group [RR 1.52 (1.31–1.76), P < 0.00001].

- Hypotension

- We analyzed five RCTs that included data about the occurrence of hypotension, and the meta-analysis of those five RCTs demonstrated that there was no significant occurrence of hypotension between the intervention and control groups [RR 1.36 (0.75–2.46), P=0.31].

Anmerkung/Fazit der Autoren

In general, HFpEF is defined when LVEF is $\geq 50\%$. The present study includes RCTs that having various definitions of HFpEF, i.e., LVEF ranging from $>40\%$ to $>50\%$. Recently, HF with LVEF in the range of 40–49% has been regarded as HF with borderline EF or HF with mid-range EF (HFmrEF). Thus, it should be considered possible that not only patients with HFpEF but also those who have HF with borderline EF or HFmrEF were included in the present study.

In patients with HFpEF, SBP lowering to ~ 130 mmHg was related to a risk reduction of HF hospitalization. Nevertheless, careful attention should be paid to potential increases in renal dysfunction and other adverse events. Further RCTs are needed to confirm the treatment effects of intensive BP lowering in patients with HFpEF.

Kommentare zum Review

Die Meta-Analyse beinhaltet eine Studie, in der Eplerenon eingesetzt wurde. Eplerenon hat in Deutschland keine Zulassung für die vorliegende Indikation.

Khan MS et al., 2017 [8].

Renin-angiotensin blockade in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis

- Siehe auch folgenden systematischen Review mit vergleichbaren Ergebnissen:
 - Fukuta H et al., 2017. Effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies [5].

Fragestellung

In an attempt to pool all the evidence quantitatively and qualitatively, we conducted this systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies to better understand the effect of ACE-I and ARBs on outcomes in HFpEF.

Methodik

Population:

- Patients with heart failure with preserved ejection fraction

Intervention:

- ACE-I or ARBs

Komparator:

- placebo or standard therapy

Endpunkte:

- all cause mortality
- HF hospitalization
- cardiovascular death
- total hospitalizations
- composite endpoint of HF hospitalization and all-cause mortality

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis Januar 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs, 6 Kohortenstudien
- Im Folgenden werden nur die RCTs betrachtet

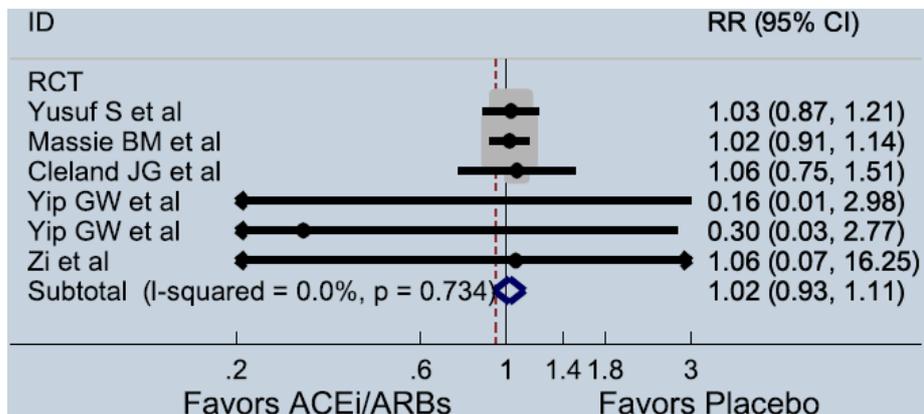
Charakteristika der Population und Qualität der Studien:

Author	Publication year	Design	Treatment	Sample	Age (years)	Follow-up (months)	Mean LVEF	HFpEF definition	Jadad score
Cleland <i>et al.</i> ⁶	2006	RCT	ACE-I	424/426	75	26	64.5	40	6
Yip <i>et al.</i> ¹⁶	2008	RCT	ACE-I	45/50	73	12	65.6	45	3
Yip <i>et al.</i> ¹⁶	2008	RCT	ARBs	56/50	74	12	67.4	45	3
Kitzman <i>et al.</i> ²³	2010	RCT	ACE-I	35/36	69	12	65	50	6
Zi <i>et al.</i> ¹⁹	2003	RCT	ACE-I	36/38	78	6	58.6	40	4
Massie <i>et al.</i> ⁷	2008	RCT	ARBs	2067/2061	72	49	59.5	45	5
Yusuf <i>et al.</i> ⁵	2003	RCT	ARBs	1514/1509	67	8	54	40	6
Parthasarathy <i>et al.</i> ²²	2009	RCT	ARBs	70/82	62	3	71	40	4

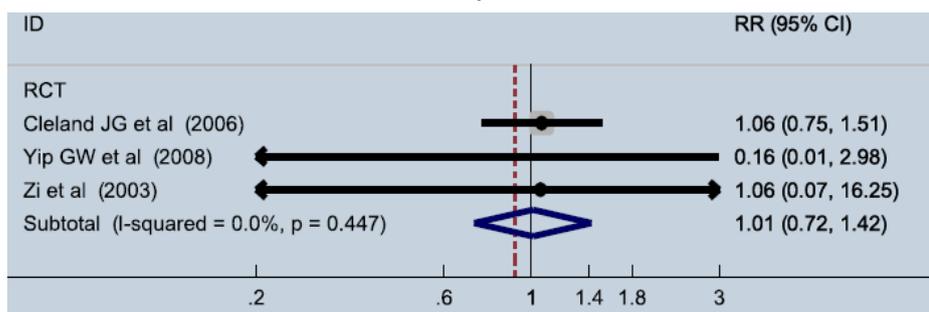
- In den RCTs wurden folgende Arzneimittel betrachtet: Candesartan (Yusuf *et al.*), Irbesartan (Massie *et al.*), Perindopril (Cleland *et al.*), Diuretika, Irbesartan und Ramipril (Yip *et al.*), Quinapril (Zi *et al.*), Valsartan (Parthasarathy *et al.*), Enalapril (Kitzman *et al.*).

Studienergebnisse:

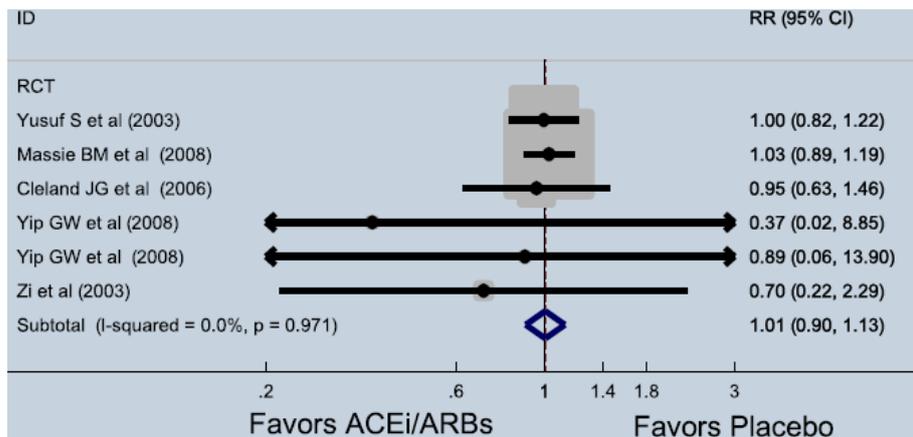
- Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-Is) and angiotensin receptor blockers (RCBs) on all-cause mortality



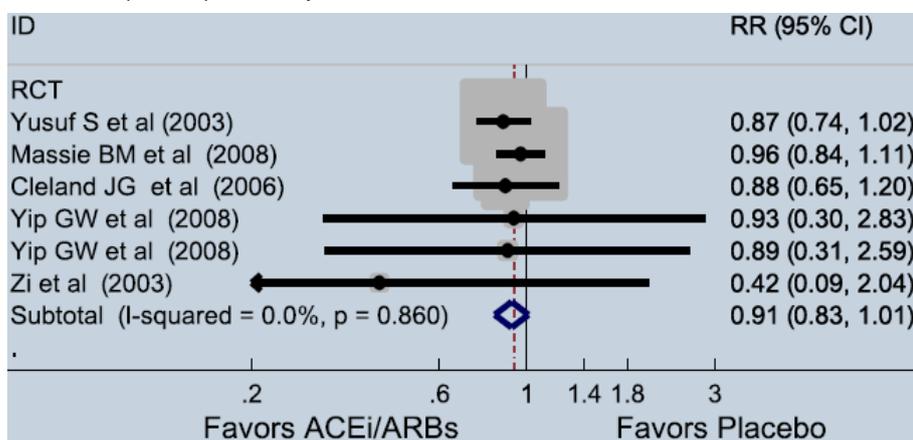
- Effect of ACE-Is on all-cause mortality



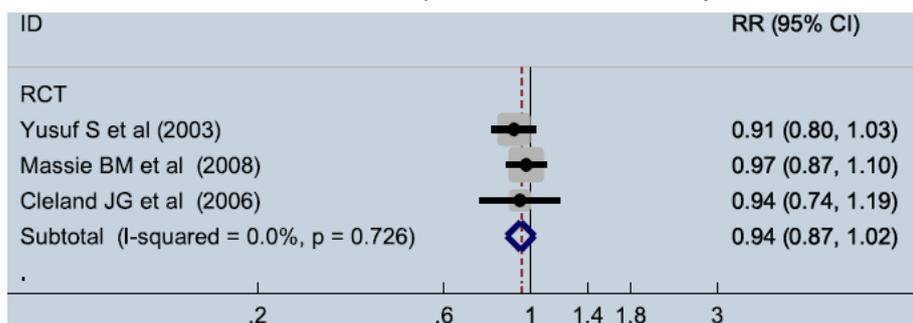
- Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-Is) and angiotensin receptor blockers (RCBs) on cardiovascular mortality



- Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-Is) and angiotensin receptor blockers (RCBs) on hospitalizations due to heart failure



- Effect of ACE-I and RCBs on hospitalizations or mortality



Anmerkung/Fazit der Autoren

The only large randomized trial (perindopril in elder people with chronic HF study) of ACE-I in patients with HFpEF did not suggest any improvement in clinical outcomes. However, it is important to recognize the many trial factors that might have caused the therapy to fail. There was a very high dropout rate of almost 40% owing to a prolonged recruitment period. Moreover, almost one-third of the patients also received open-label ACE-I after first year of follow-up. This can potentially explain the lack of ACE-I effect found in the latter part of the trial, in contrast to the positive signal earlier in the trial. The two large randomized trials of ARBs (Candesartan in Heart Failure—Assessment of Mortality and Morbidity- Preserved Trial and Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function-Preserved Trial) had heterogeneity in the enrolled

patient population. Both trials used lower EF threshold for HFpEF and neither used diastolic function as an entry criterion. In fact, in the Candesartan in Heart Failure—Assessment of Mortality and Morbidity-Preserved Echocardiographic Substudy, nearly two-thirds of patients had no or mild diastolic dysfunction, a feature generally believed as central to the HFpEF condition. Stage of the disease may also impact results because ARB was more effective in patients who with lower natriuretic peptide levels.

Zhang Q et al., 2016 [16].

Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on mortality, hospitalization, and diastolic function in patients with HFpEF. A meta-analysis of 13 randomized controlled trials.

- Siehe auch folgenden systematischen Review mit vergleichbaren Ergebnissen:
 - Emdin CA et al., 2015. Meta-Analysis of Large-Scale Randomized Trials to Determine the Effectiveness of Inhibition of the Renin-Angiotensin Aldosterone System in Heart Failure [3].

Fragestellung

This meta-analysis was designed to assess the role of RAAS inhibitors on mortality, hospitalization, diastolic function, and exercise capacity in patients with HFpEF.

Methodik

Population:

- HFpEF (defined as signs or symptoms of heart failure with an EF > 40 %)

Intervention:

- RAAS inhibitors

Komparator:

- K.A:

Endpunkte:

- Mortality
- Hospitalization
- diastolic function (such as E/A velocity ratio)
- 6-min walk distance (6MWD)

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis August 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad quality scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

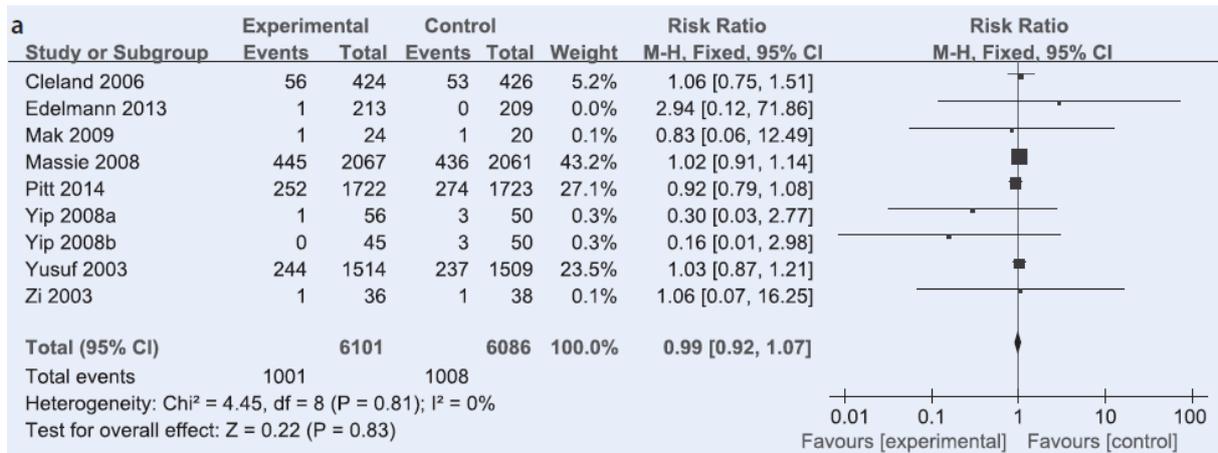
- 13 RCTs (12,532 patients), including 6 papers on mineralocorticoid-receptor antagonists, 5 on ARBs, and 4 on ACEis.

Charakteristika der Population und Qualität der Studien:

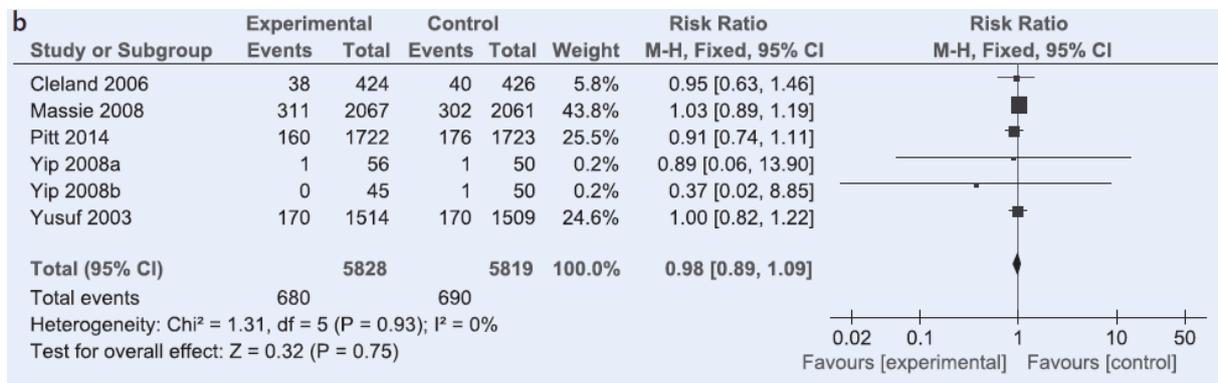
First author (year)	Treatment	Control	Age (year)	Definition of HFPEF (LVEF, %)	Sample Size (T/C)	Follow-up (months)	Jadad score
Cleland JG (2006) [24]	Perindopril	Placebo	75.00	40	424/426	26.2	6
Deswal A (2011) [14]	Eplerenone	Placebo	70.37	50	21/23	6	3
Edelmann F (2013) [13]	Spirolactone	Placebo	67.00	50	213/209	12	7
Kitzman DW (2010) [23]	Enalapril	Placebo	69.51	50	35/36	12	6
Kurrelmeyer KM (2014) [15]	Spirolactone	Placebo	71.35	50	24/24	6	5
Mak GJ (2009) [17]	Eplerenone	Placebo	79.55	45	24/20	12	1
Massie BM (2008) [19]	Irbesartan	Placebo	72.00	45	2067/2061	49.5	5
Mottram PM (2013) [16]	Spirolactone	Placebo	62	50	2067/2061	6	5
Parthasarathy HK (2009) [20]	Valsartan	Placebo	62.13	40	70/82	3.3	4
Pitt B (2014) [12]	Spirolactone	Placebo	68.70	45	1722/1723	39.6	7
Yip GW (2008) ^a [18]	Irbesartan + diuretics	Diuretics	74.06	45	56/50	12	3
Yip GW (2008) [18]	Ramipril + diuretics	Diuretics	73.47	46	45/50	12	3
Yusuf S (2003) [22]	Candesartan	Placebo	67.15	40	1514/1509	8.5	7
Zi M (2003) [25]	Quinapril	Placebo	78	40	36/38	6	3

Studienergebnisse:

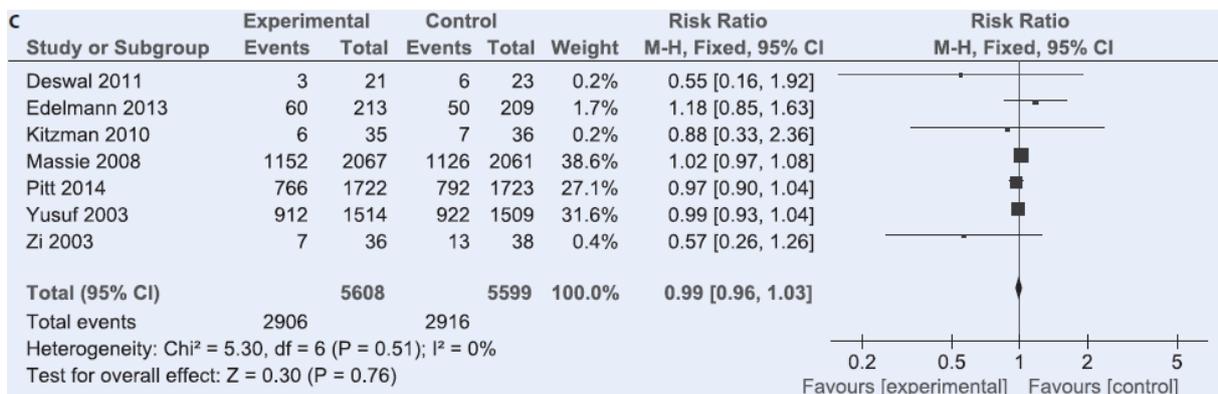
- all-cause mortality



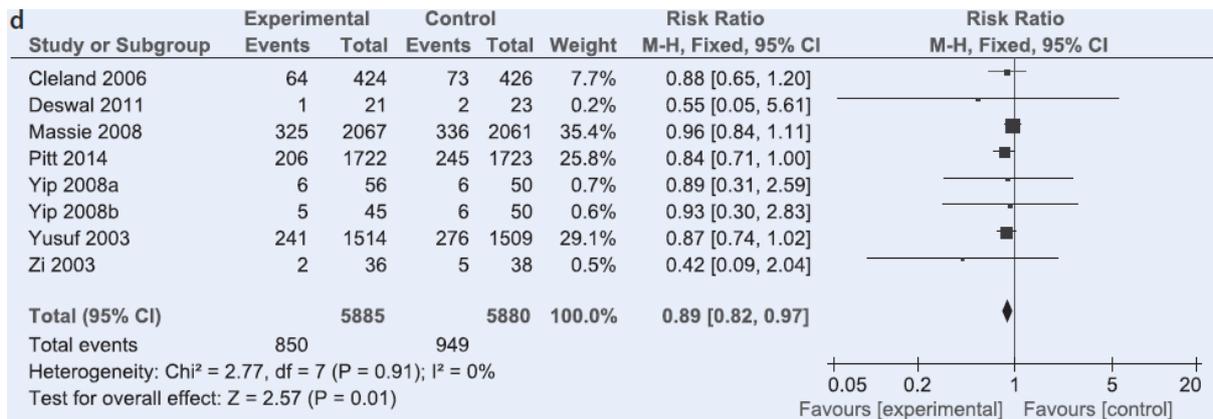
- cardiovascular (CV) mortality



- All-cause hospitalization



- Heart failure related hospitalization



- Exercise capacity
 - There is no significant effect on exercise capacity between the two groups (MD 0.65; 95 % CI -8.07 to 9.36; p = 0.88)
- Subgruppen-Analyse

Subgroup	All-cause mortality RR (95%CI)	CV mortality RR (95%CI)	All-cause hospitalization RR (95%CI)	HF hospitalization RR (95%CI)	6MWD MD (95%CI)
Age (year)					
≥ 70.9	1.01 (0.91, 1.13)	1.02 (0.88, 1.17)	1.01 (0.96, 1.07)	0.94 (0.83, 1.07)	8.81 (-4.77, 22.39)
< 70.9	0.97 (0.87, 1.09)	0.95 (0.83, 1.10)	0.98 (0.94, 1.03)	0.86 (0.76, 0.96)	-5.07 (-16.43, 6.30)
SBP (mmHg)					
≥ 140	0.40 (0.12, 1.37)	UN	UN	UN	-9.31 (-30.04, 11.42)
< 140	1.00 (0.92, 1.08)	0.99 (0.89, 1.09)	0.99 (0.96, 1.03)	0.89 (0.82, 0.97)	2.79 (-6.82, 12.39)
Follow-up (months)					
> 8.5	0.98 (0.90, 1.07)	0.98 (0.87, 1.10)	1.00 (0.96, 1.05)	0.91 (0.82, 1.01)	-3.03 (-14.67, 8.61)
≤ 8.5	1.03 (0.87, 1.21)	UN	0.98 (0.92, 1.04)	0.86 (0.74, 1.01)	5.35 (-7.81, 18.50)
Drug					
MRA	0.92 (0.79, 1.08)	UN	0.98 (0.91, 1.05)	0.84 (0.71, 1.00)	-9.13 (-26.29, 8.03)
ACEI	1.01 (0.72, 1.42)	0.93 (0.61, 1.42)	0.68 (0.37, 1.26)	0.92 (0.83, 1.02)	9.18 (-6.39, 24.75)
ARB	1.02 (0.92, 1.12)	1.02 (0.90, 1.14)	1.00 (0.97, 1.05)	0.86 (0.64, 1.15)	0.30 (-13.01, 13.61)
LVEF cut-off (%)					
EF ≥ 45	0.97 (0.89, 1.07)	0.98 (0.87, 1.11)	1.00 (0.96, 1.05)	0.91 (0.82, 1.01)	-9.2 (-22.42, 4.01)
EF ≥ 50	UN	None	1.09 (0.81, 1.46)	UN	-9.09 (-25.11, 6.92)

Anmerkung/Fazit der Autoren

primary outcome: RAAS inhibitors might reduce the rate of heart failure related hospitalization, but had no significant effect on reducing all cause or cardiovascular mortality and all cause hospitalization; (2) secondary outcome: RAAS inhibitors had a significant effect on improving the E/e' velocity ratio compared with the controls. However, the results from this meta-analysis were still not sufficient to prove the effectiveness of RRAS inhibitors on the other diastolic function parameters; and (3) tertiary outcome: RAAS inhibitors could not increase 6MWD in patients suffering from HFpEF, which indicated little effect of the RAAS inhibitors on improving the cardiopulmonary function.

According to the current guidelines, patients with EF between 40 and 50 % are defined as an intermediate group. Their features, therapy models and prognoses seem to be similar to patients with HFpEF, who were identified by an EF > 50 %. In our meta analysis, when different cut-offs (45 and 50 %) were used in the subgroup analyses, the results were similar to our original

conclusion. Thus, this meta analysis included studies using $EF \geq 40\%$ as the EF cut-off criterion of HFpEF.

The treatment period may not be long enough to achieve an improved diastolic function. Ten studies had a mean follow-up periods of ≤ 12 months, while only three studies had an observable mean follow-up periods > 12 months. Subgroup analysis indicated that a longer follow-up with medication might be more effective than short-term medication.

Subgroup analysis showed that the effects of the three types of RAAS inhibitors were inconsistent. Aldosterone receptor blockade reduced heart failure rehospitalization and improved the E/e' index significantly, while the ACEi subgroup had a tendency to decrease HF-related hospitalization, with no significant differences in the E/e' index compared with the control group. The ARB subgroup showed no effect in reducing HF rehospitalization in contrast to the control group. These results may be explained by the use of the other RAAS inhibitors. In the I-PRESERVE study, 40 % of the patients received ACEi and 29 % received spironolactone. Kitzman DW et al. [23] mentioned that they could not exclude the patients receiving ARB from their research. In the CHARM study [22], 19 % of the patients took ACEi and 11 % took spironolactone. The use of other RAAS inhibitors may lead to crossover effects and different results. Second, this condition can also be interpreted as an 'aldosterone breakthrough'. In clinical trials using ACEi or ARBs as the intervention, some patients' plasma aldosterone levels decreased at first and then elevated over a long period of time, which was called 'aldosterone breakthrough'.

There are several limitations in our meta-analysis. First, the inclusion of studies with a follow-up of less than one year may lead to an excessively low estimation of mortality and hospitalization. Among the 13 included studies, six studies had a follow-up of less than 1 year, with one study having a 3.3 month follow-up.

Kommentare zum Review

Die Meta-Analyse beinhaltet zwei Studien, in denen Eplerenon eingesetzt wurde. Eplerenon hat in Deutschland keine Zulassung für die vorliegende Indikation.

3.4 Leitlinien

Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2017 [2].

Leitlinie Herausgegeben von BÄK, Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz, Langfassung, 2. Auflage, 2017, Version 3.

Fragestellung

Die NVL Chronische Herzinsuffizienz soll zur Verbesserung der sektorenübergreifenden Versorgung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz beitragen. Dazu wird sowohl die Versorgung im gesamten ambulanten Be-reich, als auch in Teilaspekten des stationären Bereichs (Behandlung der akuten Dekompensation, invasive The-rapien) adressiert. Außerdem werden die Übergänge zwischen primärärztlicher und spezialfachärztlicher Versor-gung sowie zwischen ambulanter und stationärer Versorgung definiert.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Die erste Auflage der NVL Chronische Herzinsuffizienz basierte auf einer Leitliniensynopse nationaler und internationaler Leitlinien. Auf eine neue eigene Leitlinienrecherche und -bewertung für die 2. Auflage wurde verzichtet und auf eine aktuelle Leitliniensynopse zurückgegriffen, die vom IQWiG im Rahmen der Aktualisierung des DMP Chronische Herzinsuffizienz erstellt worden war [10]. Anstelle der in der IQWiG-Synopse enthaltenen ESC-Leitlinie von 2012 [11] wurde die Neuauflage dieser Leitlinie [12] verwendet und einer strukturierten methodischen Bewertung mithilfe von AGREE unterzogen (siehe Leitlinienreport [9]). Darüber hinaus wurden 14 ergänzende systematische Recherchen durchgeführt.
- Systematische Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.
- Diese Leitlinie wurde am 31. August 2017 durch die Träger des NVL-Programms verabschiedet und ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis Ende August 2022 gültig.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Chronische Herzinsuffizienz. Abschlussbericht. Auftrag V14-01. Version 1.0. IQWiG-Berichte; 342. 2016 [cited: 2016-03-16]. http://www.iqwig.de/download/V14-01_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-ein-DMP-Chronische-Herzinsuffizienz.pdf.

11. 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.

12. Ponikowski P, Anker SD, Voors AA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society

of Cardiology. Developed with the special contribution Heart Failure Association (HFA) of the ESC. 2016 [cited: 2017-03-30].

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche: bis 2016

LoE

- Bewertung der Evidenz anhand der Level of Evidence nach Oxford Center of Evidence Based Medicine, sowie Bewertung der Evidenz mittels AMSTAR für Übersichtsarbeiten und SIGN Checkliste für Primärliteratur. Die Leitlinien wurden durch das IQWiG mit AGREE bewertet

GoR

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	starke Empfehlung	Soll (nicht)	↑↑ (↓↓)
B	Empfehlung	Sollte (nicht)	↑ (↓)
0	offen	kann	⇔

Ab der 2. Auflage wird der Überarbeitungsstand der Empfehlungen mit „bestätigt“, „modifiziert“ oder „neu“ sowie dem Jahr der letzten Aktualisierung gekennzeichnet. Dabei enthalten modifizierte Empfehlungen im Vergleich zur Vorversion inhaltliche Änderungen, während bestätigte Empfehlungen nicht oder lediglich redaktionell geändert wurden.

Definition der Herzinsuffizienz mit reduzierter, geringgradig eingeschränkter und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion

Terminologie ab 2. Auflage, 2017

Ab der 2. Auflage der NVL ersetzt die an der LVEF orientierte Charakterisierung der Herzinsuffizienz die bisherigen Bezeichnungen „systolische/diastolische Herzinsuffizienz“ (Definition nach [12]):

Tabelle 2: Definition der Herzinsuffizienz mit reduzierter, geringgradig eingeschränkter sowie erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion

Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Heart Failure with reduced Ejection Fraction, HFrEF)	Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (heart failure with mid-range Ejection fraction, HFmrEF)	Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Heart Failure with preserved Ejection Fraction, 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 objektivierte strukturelle oder funktionelle Störungen des linken Ventrikels 	

* nicht zwingend bei frühen Stadien und bei Patienten unter Diuretika-Therapie

Obwohl nahezu die Hälfte der Patienten an einer diastolischen Herzinsuffizienz (Herzinsuffizienz bei erhaltener systolischer Funktion) leiden, sind diese Patienten in Therapiestudien bisher unterrepräsentiert oder gar ausgeschlossen. Aus diesem Grund wird die bisher existierende Evidenz für Patienten mit diastolischer Dysfunktion (Herzinsuffizienz bei erhaltener systolischer Funktion) als unzureichend eingeschätzt.

Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF)

<p>6-22 neu 2017 Wenn bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion Komorbiditäten vorliegen, sollen diese gemäß der jeweiligen Leitlinie behandelt werden. Expertenkonsens</p>	
<p>6-23 neu 2017 Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion und Zeichen einer Flüssigkeitsretention sollen symptomorientiert Diuretika empfohlen werden. Quelleleitlinie [12]</p>	

Die Evidenzlage zur medikamentösen Therapie von Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF) ist unzureichend, da diese Patienten in den meisten großen randomisierten Studien zur chronischen Herzinsuffizienz ausgeschlossen wurden [185] und in keiner randomisierten Studie mit diesen Patienten bisher ein klarer Nutzen hinsichtlich Mortalität, Morbidität und verbesserter Symptomatik nachgewiesen werden konnte:

- ACE-Hemmer: PEP-CHF (Perindopril) [222]; Komposit-Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität und kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen nicht signifikant (35% vs. 37%, $p = 0,30$);
- ARB: CHARM-Preserved (Candesartan) [266]; Komposit-Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen nicht signifikant (22% vs. 24%, adjustierter $p = 0,051$); I-PRESERVE (Irbesartan) [267]: kombinierter Endpunkt Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen nicht signifikant (36% vs. 37%, $p = 0,35$);
- MRA: Aldo-DHF (Spironolacton)[268]; diastolische Funktion signifikant verbessert (E/e' MD -1,5; $p < 0,001$), keine signifikante Änderung der maximalen Belastungsfähigkeit (peak VO₂ $p = 0,81$), Mortalität und Hospitalisierungen nicht berichtet; TOPCAT (Spironolacton) [269]: Komposit-Endpunkt kardiovaskulärer Tod, überlebter Herzstillstand oder Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen nicht signifikant (19% vs. 20%, $p = 0,14$);
- ARNI: PARAMOUNT (Sacubitril/Valsartan) [270]; signifikante Reduktion NT-proBNP (0,77, $p = 0,005$), Mortalität, Morbidität und Hospitalisierungen nicht berichtet;
- Digitalisglykoside: DIG-PEF (Digoxin) [271]: Komposit-Endpunkt Herzinsuffizienz-bedingte Mortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen nicht signifikant (21% vs 24%, $p = 0,14$);
- Phosphodiesterase-5-Hemmer: RELAX (Sildenafil) [272]: keine Veränderung der maximalen Belastungsfähigkeit (peak VO₂ $p = 0,90$).

Aufgrund der unzureichenden Evidenzlage sprechen die Autoren keine Empfehlung zur spezifischen medikamentösen Therapie der HFpEF aus. Die Therapieempfehlungen für die HFpEF orientieren sich daher an der Behandlung prognostisch relevanter Komorbiditäten. Dabei spielt die arterielle Hypertonie die größte Rolle.

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 HF_rEF geeignet (siehe Kapitel 1.2 Formen der chronischen Herzinsuffizienz).

185. 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.
222. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357(9266):1385-90.
266. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362(9386):777-81.
267. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2008.
268. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309(8):781-91. DOI: 10.1001/jama.2013.905.
269. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370(15):1383-92. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731.
270. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9851):1387-95. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6.
271. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;114(5):397-403. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628347.
272. Heart Failure Clinical Research Network (HFNC), Redfield MM, Chen HH, et al. 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(12):1268-77. DOI: 10.1001/jama.2013.2024.

Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HF_rEF)

Die Empfehlungen für Patienten mit HF_rEF sind aus Sicht der Leitlinienersteller auch auf Patienten mit geringgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF 40-49%) (HF_mrEF) anwendbar und werden daher im Folgenden dargestellt.

Im Mittelpunkt der medikamentösen Therapie der HF_rEF 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.

Tabelle 21: Medikamentöse Stufentherapie nach NYHA-Klassen bei Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF

		NYHA I (asymptomatische LV-Dysfunktion)	NYHA II	NYHA III	NYHA IV (nur 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*	indiziert	indiziert
	Ivabradin		bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz $\geq 75/\text{min}$	bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz $\geq 75/\text{min}$	bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz $\geq 75/\text{min}$
	Sacubitril/Valsartan		als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik**	als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik**	als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik**
symptomverbessernd	Diuretika		bei Flüssigkeitsretention	indiziert	indiziert
	Digitalisglykoside			bei Sinusrhythmus als Reservemittel (mit niedrigem Zielserumspiegel)	bei Sinusrhythmus als Reservemittel (mit niedrigem Zielserumspiegel)
		bei nicht beherrschbarem tachyarrhythmischem Vorhofflimmern			

* bei persistierender Symptomatik unter leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern/ARB und Betarezeptorenblockern

** trotz leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern/ARB, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten

Empfohlene Basismedikation

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-5 modifiziert 2017 Allen symptomatischen sowie asymptomatischen Patienten mit einer nachgewiesenen reduzierten Ejektionsfraktion und fehlenden Kontraindikationen sollen ACE-Hemmer empfohlen werden. Quellleitlinien [12; 13], Literatur [186-190]	

Internationale Leitlinien empfehlen übereinstimmend den Einsatz von ACE-Hemmern bei allen Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (HFrEF) [12; 13]. In RCTs [186; 187; 191; 192] und Metaanalysen [193; 194] 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 [187; 191; 192].

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 [195]. In Abhängigkeit vom Mortalitätsrisiko schwanken die Effektmaße in den ausgewerteten Studien deshalb erheblich:

- CONSENSUS 1987 [188]: NYHA IV, Follow-up 6 Monate, Enalapril vs. Placebo, Mortalität: ARR 15%, NNT 6 Monate = 7;
- SOLVD 1991 [189]: ~ 90% Patienten NYHA II oder III, Follow-up 3,5 Jahre, Enalapril vs. Placebo, Mortalität: ARR 4,5%, NNT 42 Monate = 22;
- SOLVD 1992 [190]: 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.

12. Ponikowski P, Anker SD, Voors AA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Developed with the special contribution Heart Failure Association (HFA) of the ESC. 2016 [cited: 2017-03-30].

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>.

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>.

187. 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>.

188. 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>.

189. 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>.

190. 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>.

191. 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>.

192. 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>.

193. 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>.

194. 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>.

195. 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>

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-7 bestätigt 2017</p> <p>Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), die ACE-Hemmer nicht tolerieren, sollen Angiotensinrezeptorblocker empfohlen werden.</p> <p>Quellleitlinien [12; 13], Literatur [202-204]</p>	

Die Ergebnisse der Primärstudien zu Angiotensinrezeptorblockern (ARB, auch: AT1-Rezeptorblocker, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten) bei HFrEF sind inkonsistent:

- ARB verbunden mit höherer Gesamtmortalität (nicht statistisch signifikant): zwei RCTs zu Candesartan (RE-SOLVD) bzw. Losartan (ELITE II) im Vergleich zu ACE-Hemmern (Enalapril bzw. Captopril) bei symptomatischen Herzinsuffizienzpatienten [202; 205];
- 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 [203; 206];
- ARB effektiver bezüglich des kombinierten Endpunktes kardiovaskuläre Mortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung: RCT zu Candesartan (CHARM) bei ACE-Hemmerintoleranten Patienten mit symptomatischer HFrEF im Vergleich zu Placebo [204] sowie Subgruppenanalysen der Val-HeFT Studie [207].

Während eine Metaanalyse einen knapp statistisch signifikanten Mortalitätsbenefit für ARB gegenüber Placebo zeigen konnte [208], ergaben zwei weitere Metaanalysen keinen Benefit bezüglich Mortalität und Hospitalisierungen, verglichen mit Placebo oder ACE-Hemmern [209; 210]. Aufgrund dieser Evidenzlage werden ARB als Mittel der zweiten Wahl bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit empfohlen.

202. 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>.

203. 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>.

204. 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>.

205. 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>.

206. 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>.

207. 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>.

208. Lee VC, Rhew DC, Dylan M, et al. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004;141(9):693-704. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520426>.

209. Jong P, Demers C, McKelvie RS, et al. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(3):463-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11823085>.

210. Heran BS, Musini VM, Bassett K, et al. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD003040. DOI: 10.1002/14651858.CD003040.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513909>.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-9 bestätigt 2017</p> <p>Allen klinisch-stabilen*, symptomatischen Patienten (NYHA II-IV) mit nachgewiesener Herzinsuffizienz und Fehlen von Kontraindikationen sollen Betarezeptorenblocker (Bisoprolol, Carvedilol oder Metoprololsuccinat) empfohlen werden, Patienten über 70 Jahren alternativ auch Nebivolol.</p> <p>Quelleleitlinien [12; 13], Literatur [213-217]</p>	

* Als „klinisch stabil“ sollen Patienten gelten, die unter Diuretikatherapie über 1-2 Wochen konstantes Körpergewicht haben und auch sonst keine Zeichen einer Dekompensation aufweisen.

Zum Nutzen von Betarezeptorenblockern bei chronischer Herzinsuffizienz liegen RCTs und Metaanalysen vor [194]. 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 [213-215; 218]. Subgruppenanalysen der CIBIS II-Studie ergaben zudem keine unterschiedlichen Ergebnisse für ausgewertete Subgruppen (z. B. Alter, Geschlecht, NYHA-Stadium, EF) [219].

Für den Betarezeptorenblocker Nebivolol wurde bei älteren Herzinsuffizienzpatienten (> 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 [217].

Einen Klasseneffekt gibt es bei Betarezeptorenblockern offenbar nicht, da bei anderen Betarezeptorenblockern keine Mortalitätsreduktion bzw. eine Erhöhung der Sterblichkeit beobachtet wurde [220; 221].

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) [213]: NYHA III-IV, EF 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) [214]: NYHA II-IV, EF 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) [215]: NYHA III und IV: schwere HI (≥ 2 Monate Ruhedyspnoe oder bei minimaler Belastung, EF < 25%), EF 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) [216]: NYHA II-III, EF 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) [217]: HI Einweisung oder EF < 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 [223].

Ob die Behandlung zuerst mit ACE-Hemmern oder Betarezeptorenblocker oder mit beiden gleichzeitig begonnen wird, ist individuell zu entscheiden [225].

194. 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>.

213. 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>.

214. 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>.

215. 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>.

216. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334(21):1349-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8614419>.

217. 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>.
218. 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>.
219. 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>.
220. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344(22):1659-67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11386264>.
221. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9377):7-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853193>.
222. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357(9266):1385-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11356434>.
223. Kaiser T, Jennen E, Sawicki PT. Entscheidungsgrundlage zur evidenzbasierten Diagnostik und Therapie bei Disease Management Programmen für Herzinsuffizienz bei systolischer linksventrikulärer Dysfunktion. 2., überarbeitete Version. Köln: DieM; 2003.
224. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61373-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25193873>.
225. 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
<p>6-12 modifiziert 2017</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> <p>Quelleitlinie [12], Literatur [230-233]</p>	
<p>6-13 neu 2017</p> <p>Auch Patienten mit Diabetes, eingeschränkter Nierenfunktion oder grenzwertiger Hyperkaliämie sollten Mineralokortikoidrezeptorantagonisten erhalten, wenn Nutzen und Schaden kritisch abgewogen werden</p> <p>Expertenkonsens, basierend auf [230-232]</p>	

Der Nutzen von Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA, auch: Aldosteronantagonisten) bei chronischer Herzinsuffizienz wurde in mehreren randomisierten Studien belegt:

- Spironolacton 12,5-50 mg/Tag (RALES) [230]: NYHA III/IV, LVEF \leq 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) [231]: Patienten 3-14 Tage nach akutem Myokardinfarkt, LVEF \leq 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 [233]: NYHA I/II, LVEF \leq 40%, Follow-up 6 Monate, n = 168; LVEF signifikant erhöht (p < 0,001), positive Effekte auf Remodeling und diastolische Funktion;
- Eplerenon (EMPHASIS-HF) [232]: NYHA II, EF \leq 30% (\leq 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

Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung signifikant reduziert (ARR 7,7%, NNT = 13), Gesamtmortalität reduziert (ARR 3%, NNT = 33);

- Metaanalyse NYHA I/III, n = 3 929 [234]: 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)).

In den 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 sehen die Autoren der Leitlinie keine Hinweise, dass diese Patienten nicht von MRA profitieren können und empfehlen deshalb die gründliche Prüfung der Indikation.

Bei der Auswahl des MRA ist der jeweilige Zulassungsstatus zu beachten (CAVE: Off-Label-Use, siehe Hinweis Kapitel 6.1 Allgemeine Empfehlungen zur medikamentösen Therapie). 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).

230. 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>.

231. 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>.

232. 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>.

233. 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>.

234. 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>.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-15 bestätigt 2017</p> <p>Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion, die Zeichen einer Flüssigkeitsretention aufweisen, sollen Diuretika empfohlen werden.</p> <p>Quelleleitlinie [12]</p>	

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 Basisedikation. Unter dieser Prämisse und aufgrund ihrer symptomverbessernden Eigenschaften sind Diuretika zur symptomatischen Therapie der Herzinsuffizienz aus Sicht der Leitlinienautoren unverzichtbar.

Die Dosierung der Schleifendiuretika orientiert sich an der Symptomatik und der Nierenfunktion. Zur Durchbrechung einer Diuretika-Resistenz eignet sich eine Kombinationsbehandlung mit Thiazid und Schleifendiuretikum (sequenzielle Nephronblockade). Da diese jedoch zu starken Kalium- und Magnesiumverlusten führen kann, ist insbesondere die Indikation für eine

dauerhafte Nephronblockade streng zu prüfen. Die engmaschige Kontrolle der Elektrolytwerte im Verlauf ist wichtig.

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.

Ponikowski P et al., 2016 [11].

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

- 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. [12] 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.
- Konsensusprozesse dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.

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.

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.

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.

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.

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

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 spironolactone³⁰¹ and candesartan³¹⁰ 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 ARBs³¹⁵ or ACEIs³¹¹ is inconclusive.

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 HFpEF, 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

Other considerations

Patients in AF should receive an anticoagulant to reduce the risk of thromboembolic events (for details, see the ESC guidelines of AF³¹⁶). 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 metformin³¹⁹. 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}

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.

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.

301. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383–1392.

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, Bo`hm 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, Bo`hm 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, Gheorghiadu 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, Du`nngen H-D, Fro`hling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, To`ppner A, Lashki DJ, Schwarz S, Herrmann-Lingen C, Lo`ffler 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 ³²⁰	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 $P<0.05$).
Aldo-DHF ³²⁰	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.

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;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

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:

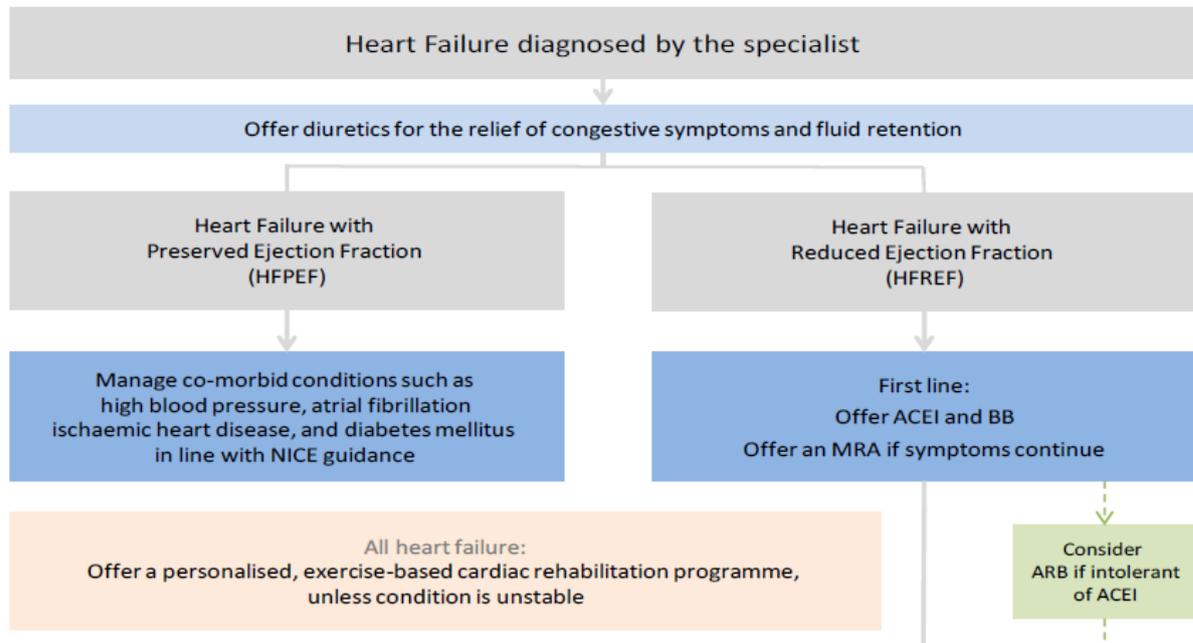
- Heart failure with reduced ejection fraction (HFREF)
 - This group of patients is characterised by heart failure with a left ventricular ejection fraction by echocardiography of less than 40%.
- Heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF)
 - This group of patients with heart failure have 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, Ziaieian 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)

Therapeutic algorithm



Diuretics

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]

Mineralocorticoid Receptor Antagonists in HFPEF

Keine Empfehlung für Mineralocorticoid Rezeptor Antagonisten bei Patienten mit HFPEF

A search was conducted for randomised controlled trials comparing the effectiveness of mineralocorticoid receptor antagonists with placebo in people with heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF) on current standard first line treatment. Two studies (reported in 11 publications) were included in the review: Treatment Of Preserved Cardiac function heart failure with an Aldosterone antagonist Trial (TOPCAT)^{94, 199, 259, 265, 306-310} and Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure (Aldo-DHF).^{108, 109}.

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
Aldo-DHF Edelmann 2013 ^{108, 109}	Intervention: Spironolactone (25 mg / day) Comparison: Placebo	n=422 People aged ≥ 50 years with chronic NYHA class II or III heart failure, preserved LVEF ≥ 50%, and evidence of diastolic dysfunction/atrial fibrillation. 72% on BB, 77% on ACEI or ARB.	<ul style="list-style-type: none"> • Mortality • Quality of life (SF-36 Physical Functioning, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) • Hospitalisation • Adverse events (gynaecomastia, hyperkalaemia, renal function) • NYHA class 	Length of follow up: 1 year. SF-36 global self-assessment, Patient Health Questionnaire – depression scale, and Hospital Anxiety and Depression Scale were also reported in study but have not been extracted as validated quality of life measures were also reported.
TOPCAT Pitt 2014 ^{94, 199, 259, 265, 306-310}	Intervention: Spironolactone (15 – 45 mg / day) Comparison: Placebo	n=3445 People aged ≥ 50 years with symptomatic heart failure and LVEF ≥ 45%. 78% on BB, 84% on ACEI or ARB.	<ul style="list-style-type: none"> • Mortality • Quality of life (EQ5D-VAS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) • Hospitalisation • Adverse events (gynaecomastia, hyperkalaemia, renal function) 	Length of follow up: 3.3 years. McMaster Overall Treatment Evaluation instrument was also used to assess quality of life but was not been extracted as validated quality of life measures were also reported.

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is associated with myocardial stiffness and reduced ventricular filling. The mechanism for this is incompletely understood but cell hypertrophy and interstitial fibrosis can be found in myocardial biopsies of patients with HFpEF.

A number of drugs affecting parts of the renin-angiotensin pathway have been developed and shown to be effective in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction (HFREF). Many have also been investigated in HFpEF but have not shown similar benefits so currently none of these drugs are recommended for treatment of patients with HFpEF. The mineralocorticoid aldosterone, the neurohormone produced as the final product of the renin-angiotensin system is known to promote myocyte hypertrophy and fibrosis. Inhibition through mineralocorticoid receptor antagonism has been hypothesised to counteract the underlying pathological process causing HFpEF. Spironolactone and eplerenone are mineralocorticoid receptors antagonists (MRAs) licensed for treatment of people with HFREF. New studies have investigated the role of MRAs in patients with HFpEF. The aim of this review was to examine the clinical and cost-effectiveness of MRAs in people with HFpEF.

There was moderate quality evidence estimating 13 fewer deaths per 1000 patients and high quality evidence estimating 12 fewer hospitalisations per 1000 patients per year in people taking mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs). The committee noted that although the confidence intervals were mostly indicating benefit there was also indication of increased mortality and hospitalisation. There was also moderate quality evidence (from a smaller study that did not report number of events) that suggested an increase in the number of patients hospitalised for any cause in the intervention group compared to the placebo group, though this evidence was imprecise. Based on the body of evidence, the committee concluded that it was

unclear whether MRAs have a clinical benefit, a clinical harm, or no effect on mortality and hospitalisation in this population.

The committee discussed the clinically important harm of MRAs on renal function (estimate of 77 more patients experiencing worsening renal function per 1000 in the intervention group) and hyperkalaemia (estimate of 87 more per 1000). They also noted the increased risk of gynaecomastia in patients taking spironolactone (estimate of 17 more per 1000), and that all of these effect estimates were subject to a high risk of bias likely to underestimate the effect. The committee also acknowledged that the use of MRAs had no clinically important impact on quality of life or NYHA class.

The committee was aware that post hoc analyses of the principle trial (TOPCAT) suggested a considerable degree of heterogeneity within the population recruited and that MRAs might have differential effects in the different groups. Due to the uncertainties around any possible benefit of MRAs on mortality and hospitalisations in this population, a lack of alternative treatments and the clinically important risk of deteriorating renal function and hyperkalaemia, the committee was uncertain about the affect of MRAs in HFPEF but aware they were used in clinical practice. Therefore it was decided not to make a clinical recommendation on the use of MRAs in this population pending further evidence.

94. Desai AS, Lewis EF, Li R, Solomon SD, Assmann SF, Boineau R et al. Rationale and design of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial: a randomized, controlled study of spironolactone in patients with symptomatic heart failure and preserved ejection fraction. *American Heart Journal*. 2011; 162(6):966-972.e10

108. Edelmann F, Schmidt AG, Gelbrich G, Binder L, Herrmann-Lingen C, Halle M et al. Rationale and design of the 'aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure' trial: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to determine the effects of spironolactone on exercise capacity and diastolic function in patients with symptomatic diastolic heart failure (Aldo-DHF). *European Journal of Heart Failure*. 2010; 12(8):874-82

109. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: The Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA*. 2013; 309(8):781-791

199. Lewis EF, Kim HY, Claggett B, Spertus J, Heitner JF, Assmann SF et al. Impact of spironolactone on longitudinal changes in health-related quality of life in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial. *Circulation: Heart Failure*. 2016; 9(3):e001937

259. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015; 131(1):34-42

265. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370(15):1383-92

306. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, Liu L et al. Prognostic importance of impaired systolic function in heart failure with preserved ejection fraction and the impact of spironolactone. *Circulation*. 2015; 132(5):402-14

307. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, O'Meara E et al. Cardiac structure and function and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. *Circulation: Heart Failure*. 2014; 7(5):740-51

308. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Deswal A, Anand IS et al. Prognostic importance of changes in cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction and the impact of spironolactone. *Circulation: Heart Failure*. 2015; 8(6):1052-8

309. Shah AM, Shah SJ, Anand IS, Sweitzer NK, O'Meara E, Heitner JF et al. Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: baseline findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist trial. *Circulation: Heart Failure*. 2014; 7(1):104-15

310. Shah SJ, Heitner JF, Sweitzer NK, Anand IS, Kim HY, Harty B et al. Baseline characteristics of patients in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial. *Circulation: Heart Failure*. 2013; 6(2):184-92

Yancy CW et al., 2017 [14].

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 [15]. 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.

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

LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE‡	
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 	
LEVEL B-R	(Randomized)
<ul style="list-style-type: none"> Moderate-quality evidence‡ from 1 or more RCTs Meta-analyses of moderate-quality RCTs 	
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 	
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 	
LEVEL C-EO	(Expert Opinion)
Consensus of expert opinion based on clinical experience	

CoR (Class of Recommendation)

CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION	
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 	
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 	
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 	
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 	
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 	

Sonstige methodische Hinweise

- Keine systematische Suche.
- Auswahl und Bewertung der Evidenz nicht dargelegt.
- Konsensusprozess nicht dargelegt.

Definitions of HFrEF and HFpEF

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.

Pharmacological Treatment for Stage C HFpEF

Recommendations for Stage C HFpEF

COR	LOE	Recommendations	Comment/Rationale
I	B	Systolic and diastolic blood pressure should be controlled in patients with HFpEF in accordance with published clinical practice guidelines to prevent morbidity (164,165).	2013 recommendation remains current.
I	C	Diuretics should be used for relief of symptoms due to volume overload in patients with HFpEF.	2013 recommendation remains current.
IIa	C	Coronary revascularization is reasonable in patients with CAD in whom symptoms (angina) or demonstrable myocardial ischemia is judged to be having an adverse effect on symptomatic HFpEF despite GDMT.	2013 recommendation remains current.
IIa	C	Management of AF according to published clinical practice guidelines in patients with HFpEF is reasonable to improve symptomatic HF.	2013 recommendation remains current (Section 9.1 in the 2013 HF guideline).
IIa	C	The use of beta-blocking agents, ACE inhibitors, and ARBs in patients with hypertension is reasonable to control blood pressure in patients with HFpEF.	2013 recommendation remains current.
IIIb See Online Data Supplement C .	B-R	In appropriately selected patients with HFpEF (with EF ≥45%, elevated BNP levels or HF admission within 1 year, estimated glomerular filtration rate >30 mL/min, creatinine <2.5 mg/dL, potassium <5.0 mEq/L), aldosterone receptor antagonists might be considered to decrease hospitalizations (83,166,167).	NEW: Current recommendation reflects new RCT data.

Mechanistic studies have suggested that mineralocorticoid receptor antagonists can improve measures of diastolic function in patients with HFpEF, possibly by a similar effect on remodeling (83,168).

The TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist) trial (166) investigated the effects of spironolactone on a combined endpoint of death, aborted cardiac death, and HF hospitalization in patients with HFpEF. A small reduction (HR=0.89) in this composite endpoint did not reach statistical significance, although HF hospitalization was reduced (HR=0.83); known side effects of hyperkalemia and rising creatinine were seen more commonly in the treatment group (166). An unusual amount of regional variation was seen in this trial, prompting a post-hoc analysis (167) that showed that rates of the primary endpoint were 4-fold lower in Russia/Georgia than in North America and South America (the Americas). Rates in the Americas were comparable to those in other HFpEF trials (169,170). The post-hoc analysis showed efficacy in the Americas (HR=0.83) but not in Russia/Georgia (HR=1.10). Moreover, a sample of the Russia/Georgia population, despite having been in the active treatment arm, had nondetectable levels of the metabolite of spironolactone. These post-hoc analyses have significant limitations, but they suggest that in appropriately selected patients with symptomatic HFpEF (with ejection fraction [EF] ≥45%, elevated BNP level or HF admission within 1 year, estimated glomerular filtration rate >30 mL/min creatinine <2.5 mg/dL, and potassium <5.0 mEq/L), particularly in those with elevated

BNP levels, use of spironolactone might be considered with close monitoring of potassium and renal function. Confirmatory studies are required.

With regard to the use of mineralocorticoid receptor antagonists, creatinine should be <2.5 mg/dL in men or <2.0 mg/dL in women (or estimated glomerular filtration rate >30 mL/min) and potassium should be <5.0 mEq/L. Careful monitoring of potassium, renal function, and diuretic dosing represents best practices at initiation and during follow-up thereafter to minimize risk of hyperkalemia and worsening renal function.

IIb	B	The use of ARBs might be considered to decrease hospitalizations for patients with HFpEF (169).	2013 recommendation remains current.
III: No Benefit See Online Data Supplement C.	B-R	Routine use of nitrates or phosphodiesterase-5 inhibitors to increase activity or QoL in patients with HFpEF is ineffective (171,172).	NEW: Current recommendation reflects new data from RCTs.

Nitrate therapy can reduce pulmonary congestion and improve exercise tolerance in patients with HFrEF. However, the NEAT-HFpEF (Nitrate's Effect on Activity Tolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction) trial (171) randomized 110 patients with EF \geq 50% on stable HF therapy, not including nitrates, and with activity limited by dyspnea, fatigue, or chest pain, to either isosorbide mononitrate or placebo and found no beneficial effects on activity levels, QoL, exercise tolerance, or NT-proBNP levels. On the basis of this trial, routine use of nitrates in patients with HFpEF is not recommended. This recommendation does not apply to patients with HFpEF and symptomatic CAD for whom nitrates may provide symptomatic relief. Phosphodiesterase-5 inhibition augments the nitric oxide system by upregulating cGMP activity. The RELAX (Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) trial (172) randomized 216 patients with EF \geq 50% on stable HF therapy and with reduced exercise tolerance (peak observed Vo₂ <60% of predicted) to phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil or placebo. This study did not show improvement in oxygen consumption or exercise tolerance.

164. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206–52.

165. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557–62.

166. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383–92.

167. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation* 2015;131:34–42.

168. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:781–91.

169. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777–81.

170. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456–67.

171. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, et al. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2015;373:2314–24.

172. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1268–77.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 5 of 12, May 2019)
am 15.05.2019

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees
2	((cardiac OR heart OR myocardial) NEAR/3 (failure* OR decompensat*)):ti
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from May 2014 to May 2019, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 15.05.2019

#	Suchfrage
1	"heart failure/therapy"[MeSH Major Topic]
2	((cardiac[Title] OR heart[Title] OR myocardial[Title]) AND (failure*[Title] OR decompensat*[Title]))
3	(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])
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) 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 studies[pt] OR validation studies[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]))))))))
6	(#5) AND ("2014/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 15.05.2019

#	Suchfrage
1	heart failure[MeSH Major Topic]
2	((cardiac[Title] OR heart[Title] OR myocardial[Title]) AND (failure*[Title] OR decompensat*[Title]))
3	(#1 OR #2)
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR guideline*[ti] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2014/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. **Bavishi C, Chatterjee S, Ather S, Patel D, Messerli FH.** Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2015;20(2):193-201.
2. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz, Langfassung, 2. Auflage, Version 3 [online]. AWMF-Register-Nr.: nvl-006. Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin; 2017. [Zugriff: 16.05.2019]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/herzinsuffizienz/herzinsuffizienz-2aufl-vers3-lang.pdf>.
3. **Emdin CA, Callender T, Cao J, McMurray JJ, Rahimi K.** Meta-analysis of large-scale randomized trials to determine the effectiveness of inhibition of the renin-angiotensin aldosterone system in heart failure. *Am J Cardiol* 2015;116(1):155-161.
4. **Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N.** The effect of beta-blockers on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies. *Int J Cardiol* 2017;228:4-10.
5. **Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N.** Effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies. *Heart Fail Rev* 2017;22(6):775-782.
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: 17.05.2019]. 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. **Kawano H, Fujiwara A, Kai H, Kumagai E, Okamoto R, Shibata R, et al.** Effects of blood pressure lowering in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res* 2019;42(4):504-513.
8. **Khan MS, Fonarow GC, Khan H, Greene SJ, Anker SD, Gheorghiade M, et al.** Renin-angiotensin blockade in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2017;4(4):402-408.
9. **Martin N, Manoharan K, Thomas J, Davies C, Lumbers RT.** Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(6):Cd012721. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012721.pub2>.
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: 16.05.2019]. (NICE Guideline; Band 106). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng106/evidence/full-guideline-pdf-6538850029>.
11. **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.

12. **Stollberger C, Schneider B.** Concerns about the ESC heart failure guidelines. *Int J Cardiol* 2017;228:707-708.
13. **Xiang Y, Shi W, Li Z, Yang Y, Wang SY, Xiang R, et al.** Efficacy and safety of spironolactone in the heart failure with mid-range ejection fraction and heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(13):e14967.
14. **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.
15. **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.
16. **Zhang Q, Chen Y, Liu Q, Shan Q.** Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on mortality, hospitalization, and diastolic function in patients with HFpEF. A meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Herz* 2016;41(1):76-86.
17. **Zheng SL, Chan FT, Nabeebaccus AA, Shah AM, McDonagh T, Okonko DO, et al.** Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2018;104(5):407-415.