

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

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

gültig bis: unbefristet

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: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		

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

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 (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a <i>Absolute Differenz (AD)</i>
Gesamtmortali- tät	2997	k. A. 422 (14,1)	2991	k. A. 427 (14,3)	1,00 [0,87; 1,15]; 0,989
Kardiovasku- lärer Tod (<i>ergänzend dargestellt</i>)	2997	k. A. 219 (7,3)	2991	k. A. 244 (8,2)	0,91 [0,76; 1,09]; 0,295

² 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.

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
Gesamthospitali- sierung 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
tödlich	2997	k. A. 16 (0,6)	2991	k. A. 17 (0,6)	0,95 [0,48; 1,89]; 0,893

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)
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 (%)	
KCCQ-OSS Verbesserung ≥ 15 Punkte ^f	2884	642 (22,3)	2867	576 (20,1)	RR [95 %-KI] p-Wert ^e Absolute Differenz (AD) 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 (%)	
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					
Harnwegs-	2996	236 (7,9)	2989	181 (6,1)	1,30

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 (%)	
infektion (PT, UE)					[1,08; 1,57]; 0,006 ^h AD = 1,8 %
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 AD = 1,0 %
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (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 ≥ 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

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 <i>Absolute Differenz (AD)</i>
<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> <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-Tabaxe: 15. August 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt