



IQWiG-Berichte – Nr. 1217

Empagliflozin (Herzinsuffizienz) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-93

Version: 1.0

Stand: 13.10.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Empagliflozin (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

13.07.2021

Interne Auftragsnummer

A21-93

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Karl Josef Osterziel, Oberpfalz Research GbR

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Philip Kranz
- Charlotte Guddat
- Charlotte Hecker
- Petra Kohlepp
- Annika Orland
- Regine Potthast
- Min Ripoll
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Empagliflozin, Herzinsuffizienz, Nutzenbewertung, NCT03057977

Keywords

Empagliflozin, Heart Failure, Benefit Assessment, NCT03057977

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	12
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	12
2.3.1 Eingeschlossene Studien	14
2.3.2 Studiencharakteristika	14
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	27
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	27
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	31
2.4.3 Ergebnisse	34
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	42
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	46
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	46
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	49
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	52
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	52
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	52
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	52
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	52
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	58
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	58
3.2.1 Behandlungsdauer	59
3.2.2 Verbrauch	59

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	59
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	60
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	60
3.2.6	Versorgungsanteile	60
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	61
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	61
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	61
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	62
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	63
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
5	Literatur	66
Anhang A	Suchstrategien.....	70
Anhang B	Kaplan-Meier-Kurven	71
Anhang C	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	74
Anhang D	Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (Gesamthospitalisierung, Gesundheitszustand [EQ-5D VAS]) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KCCQ-OSS)	81
Anhang E	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	84

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Empagliflozin.....	3
Tabelle 3: Empagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Empagliflozin.....	12
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	14
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	15
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	16
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	20
Tabelle 9: Angaben zu Herzinsuffizienz-Therapien, andere Antihypertensiva, Lipidsenker, Antithrombotika, invasiver Therapien und Antidiabetika – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	23
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	26
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	26
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	29
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	32
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	35
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	37
Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	43
Tabelle 17: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	44
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	47

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu optimierter Standardtherapie	50
Tabelle 20: Empagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	51
Tabelle 21: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	53
Tabelle 22: Gegenüberstellung des Vorgehens in den Dossiers zu Dapagliflozin und Empagliflozin	57
Tabelle 23: Empagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	61
Tabelle 24: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	62
Tabelle 25: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	63
Tabelle 26: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	75
Tabelle 27: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	78
Tabelle 28: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	80
Tabelle 29: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	81
Tabelle 30: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	83

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtmortalität der Studie EMPEROR-Reduced – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	71
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz der Studie EMPEROR-Reduced – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	71
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz der Studie EMPEROR-Reduced – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Subgruppe NYHA-Stadium II)	72
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz der Studie EMPEROR-Reduced – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Subgruppe NYHA-Stadium III / IV).....	72
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich + nicht tödlich) der Studie EMPEROR Reduced – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	73
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaganfall (tödlich + nicht tödlich) der Studie EMPEROR Reduced – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	73
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamthospitalisierung der Studie EMPEROR-Reduced – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	82

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ARB	Angiotensin Rezeptorblocker
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
eGFR	Estimated glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
ESC	European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation
ICD	implantierbarer Kardioverter / Defibrillator
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JFM	Joint-Frailty-Modell
LOCF	Last Observation carried forward
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MRA	Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
NT-proBNP	N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
OSS	Overall Summary Score (Gesamtsummenscore)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium dependent glucose transporter 2
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Empagliflozin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.07.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Empagliflozin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.07.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin im Vergleich mit einer optimierten Standardtherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Empagliflozin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen optimal behandelt werden: es wird eine leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung der Herzinsuffizienz und Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt. Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin bzw. des Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern keine weitere Optimierungsmöglichkeit besteht, ist zu dokumentieren und darzulegen, dass ggf. noch bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet bzw. ausgeschöpft sind.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin im Vergleich zur optimierten Standardtherapie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit symptomatischer,

chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion wird die Studie EMPEROR-Reduced herangezogen.

Studiendesign

Bei der Studie EMPEROR-Reduced handelt es sich um eine placebokontrollierte doppelblinde RCT. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klassen II bis IV mit reduzierter Ejektionsfraktion definiert als linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ≤ 40 %. Zusätzlich gab es weitere Einschränkungen in Abhängigkeit von der LVEF (siehe unten). Die Patientinnen und Patienten mussten eine adäquate medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz erhalten, die mindestens für 1 Woche vor der 1. Visite sowie während der Screeningphase bis zur Randomisierung (2. Visite) stabil war. Die Therapie der Herzinsuffizienz sollte dabei patientenindividuell aus Kombinationen der Wirkstoffklassen Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer, Angiotensin Rezeptorblocker (ARB), Betablockern, orale Diuretika, Mineralokortikoid-rezeptor-Antagonisten (MRA), Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNI) sowie Ivabradin bestehen und nach nationalen und internationalen Empfehlungen erfolgen. Sofern die Indikation bestand, sollten die Patientinnen und Patienten mit implantierbaren Kardiovertern bzw. Defibrillatoren (ICD) und kardialen Resynchronisationstherapien (CRT) versorgt sein.

Insgesamt wurden 3730 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Empagliflozin (N = 1863) oder Placebo (N = 1867) zugeordnet.

Primärer Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Erforderliche Einschlusskriterien führen zu eingeschränkter Studienpopulation

Zusätzlich zu einer reduzierten LVEF ≤ 40 % mussten die Patientinnen und Patienten in der Studie EMPEROR-Reduced folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- a) $36\% \leq \text{LVEF} \leq 40\%$: Erhöhte N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP)-Werte bei Visite 1 ≥ 2500 pg/ml (≥ 5000 pg/ml bei Vorhofflimmern oder Vorhofflattern)
- b) $31\% \leq \text{LVEF} \leq 35\%$: Erhöhte NT-proBNP-Werte bei Visite 1 ≥ 1000 pg/ml (≥ 2000 pg/ml bei Vorhofflimmern oder Vorhofflattern)
- c) Wenn $\text{LVEF} \leq 30\%$: Erhöhte NT-proBNP-Werte bei Visite 1 ≥ 600 pg/ml (≥ 1200 pg/ml bei Vorhofflimmern oder Vorhofflattern)
- d) Bei $\text{LVEF} \leq 40\%$ und dokumentierter Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von 12 Monaten vor Visite 1: Erhöhte NT-proBNP-Werte bei Visite 1 ≥ 600 pg/ml (≥ 1200 pg/ml bei Vorhofflimmern oder Vorhofflattern)

Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten, die bisher nicht aufgrund von Herzinsuffizienz hospitalisiert waren, dass je weniger ausgeprägt die Reduktion der LVEF unterhalb der 40 %-Schwelle war, desto stärker erhöhte NT-proBNP-Werte vorliegen mussten, um sich für den Einschluss in die Studie EMPEROR-Reduced zu qualifizieren. Für Patientinnen und Patienten, die bereits innerhalb der letzten 12 Monate aufgrund von Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden, waren keine weiteren Abstufungen unterhalb der der 40 %-Schwelle vorgegeben. Diese Patientinnen und Patienten mussten bei Visite 1 einen NT-proBNP-Wert von ≥ 600 pg/ml aufweisen. Die genannten Einschlusskriterien führen sowohl bezogen auf das zugelassene Anwendungsgebiet als auch auf den deutschen Versorgungskontext zu einer eingeschränkten Studienpopulation. Insbesondere die erforderlichen NT-proBNP-Werte führen dabei zu einer Selektion der Patientinnen und Patienten: So wurden ca. 36 % aller Patientinnen und Patienten, die am Screening teilnahmen, allein aufgrund zu niedriger NT-proBNP-Werte nicht in die Studie EMPEROR-Reduced eingeschlossen. Es ist daher unklar, ob sich die beobachteten Effekte in der Studie EMPEROR-Reduced auch auf Patientinnen und Patienten mit einer LVEF ≤ 40 %, die die oben genannten, im Vergleich zu anderen Studien im Anwendungsgebiet strengen, zusätzlichen Einschlusskriterien nicht erfüllen, übertragen lassen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie der eingeschlossenen Studie EMPEROR-Reduced ist nur mit Einschränkungen eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Maßgebliche Einschränkung in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist dabei, dass möglicherweise bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten nicht alle therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft wurden.

In der Studie EMPEROR-Reduced sollten alle Patientinnen und Patienten eine patientenindividuelle Therapie gemäß nationaler und internationaler Empfehlungen erhalten. Dies galt sowohl für die Behandlung der Herzinsuffizienz als auch für die Behandlung weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten (insbesondere Diabetes mellitus Typ 2). Anpassungen der Therapie waren im Studienverlauf möglich, jedoch sollte die Therapie 1 Woche vor der 1. Visite sowie während der Screeningphase bis zur Randomisierung (2. Visite) stabil sein. Inwieweit im weiteren Studienverlauf eine Optimierung der Standardtherapie gewährleistet war, ist jedoch nicht vollständig beurteilbar.

Umsetzung der Empfehlungen zur Therapieumstellung auf Sacubitril/Valsartan

Die Empfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie zur Therapieintensivierung bei fortbestehender Symptomatik unter Basistherapie der symptomatischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion wurde am 23.09.2021 mit dem Amendement zu Sodium dependent glucose transporter(SGLT)-2-Inhibitoren aktualisiert. Dieses Amendement betrifft ebenfalls die Empfehlung für einen Therapiewechsel von ACE-Hemmern/ ARBs auf Sacubitril/Valsartan. Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Bezug auf die Therapie mit Sacubitril/Valsartan in der Studie EMPEROR-Reduced wird daher in Anbetracht

dieser kurzfristigen Änderung unter Berücksichtigung der Empfehlungen der vorangegangenen Version 2 sowie der neuen Version 3 der Nationalen VersorgungsLeitlinie bewertet.

Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion sollen nach der Nationalen VersorgungsLeitlinie sowie der kürzlich aktualisierten Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) mit einer Kombination aus einem ACE-Hemmer oder einem ARB, einem Betablocker und einem MRA behandelt werden. Des Weiteren soll Patientinnen und Patienten, die trotz dieser leitliniengerechten Therapie weiterhin Symptome zeigen, gemäß der Nationalen VersorgungsLeitlinie Version 2 sowie der ESC ein Wechsel von ACE-Hemmern / ARBs auf den ARNI Sacubitril/Valsartan empfohlen werden. Obwohl die Patientinnen und Patienten der Studie EMPEROR-Reduced den Einschlusskriterien nach einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV haben sollten, bei gleichzeitig stabiler und individuell optimierter Therapie, erhielt nur ein geringer Anteil Sacubitril/Valsartan. Die Nationale VersorgungsLeitlinie Version 2 kommentiert in Bezug auf eine ähnliche Studie mit Dapagliflozin im selben Anwendungsgebiet, dass aus heutiger Sicht bei einem Großteil der Studienpopulation nicht alle therapeutischen Möglichkeiten (bezogen auf den Einsatz von Sacubitril/Valsartan) ausgeschöpft wurden. Dies gilt dementsprechend auch für die hier vorliegende Studie EMPEROR-Reduced. Aus den vorliegenden Informationen geht allerdings nicht hervor, für wie viele Patientinnen und Patienten in der Studie EMPEROR-Reduced eine Umstellung auf Sacubitril/Valsartan tatsächlich angezeigt gewesen wäre.

Laut der am 23.09.2021 veröffentlichten Nationalen VersorgungsLeitlinie Version 3 soll Patientinnen und Patienten die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern / ARBs, Betarezeptorenblockern und MRAs Symptome zeigen, entweder eine Therapie mit einem SGLT-2-Inhibitor oder ein Wechsel von ACE-Hemmern / ARBs auf den ARNI Sacubitril/Valsartan empfohlen werden. Wenn Patientinnen und Patienten trotz Therapieintensivierung mit Sacubitril/Valsartan oder SGLT-2-Inhibitoren symptomatisch bleiben, kann additiv auch der andere Wirkstoff/die andere Wirkstoffkombination angeboten werden. Diese aktualisierte Empfehlung ist für die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm der Studie EMPEROR-Reduced entsprechend umgesetzt, da alle Patientinnen und Patienten eine Therapie mit einem SGLT-2-Inhibitor (Empagliflozin) bzw. zum Teil sogar eine Kombination von Empagliflozin und Sacubitril/Valsartan erhalten haben. Für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm sind jedoch auch unter Berücksichtigung dieser neuen Empfehlungen nicht alle therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft, da sie nur zu einem geringen Teil Sacubitril/Valsartan erhielten und eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm der Studie EMPEROR-Reduced nicht erlaubt war. Die Kritik am geringen Einsatz von Sacubitril/Valsartan bleibt für den Vergleichsarm der Studie EMPEROR-Reduced somit auch unter Berücksichtigung der Version 3 der Nationalen VersorgungsLeitlinie bestehen.

Zusammenfassend ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nur eingeschränkt umgesetzt. Trotz dieser Einschränkungen wird die Studie EMPEROR-Reduced zur Nutzenbewertung herangezogen. Konsequenzen für die Aussagesicherheit der Studie werden weiter unten beschrieben.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Studie EMPEROR-Reduced als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller Endpunkte wird, mit Ausnahme der Endpunkte zum Gesundheitszustand (erhoben mittels visueller Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D]) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben über den Gesamtsummenscore [OSS] des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire [KCCQ]), als niedrig eingestuft.

Einschätzung der Aussagesicherheit

Es liegen verschiedene Aspekte vor, welche die Aussagesicherheit der vorliegenden Studie EMPEROR-Reduced für die Nutzenbewertung einschränken.

Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt unklar, ob die in der Studie EMPEROR-Reduced eingesetzte Begleitbehandlung der Herzinsuffizienz eine adäquate bzw. vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne einer optimierten Standardtherapie darstellt. Diese Einschätzung ergibt sich zum einen daraus, dass relevante Angaben zu Therapieanpassungen fehlen und insgesamt relativ wenige Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine Anpassung ihrer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie erhielten. Zum anderen ist unklar, wie groß der Einfluss auf den Effekt von Empagliflozin wäre, wenn ein größerer Anteil der Patientinnen und Patienten mit Sacubitril/Valsartan behandelt worden wäre.

Insgesamt können aufgrund dieser Einschränkungen für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Zusätzlich ist unklar, inwiefern sich der möglicherweise zu geringe Anteil an Patientinnen und Patienten, die auf eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan umgestellt wurden, (nach den neuen Empfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie Version 3 nur bezogen auf den Vergleichsarm), auf die Effekte zu den patientenrelevanten Endpunkten in der Studie EMPEROR-Reduced auswirkt. Daher lassen sich die Effekte zu den einzelnen Endpunkten nicht quantifizieren.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Morbidität

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für den Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klasse vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten der

NYHA-Klasse II ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie. Für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klassen III/ IV zeigt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Myokardinfarkt

Für den kombinierten Endpunkt Myokardinfarkt, bestehend aus nicht tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Myokardinfarkt, sowie für die beiden Einzelkomponenten, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Schlaganfall

Für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall, bestehend aus nicht tödlichem Schlaganfall und tödlichem Schlaganfall, sowie für die beiden Einzelkomponenten, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Renale Morbidität

Für den Endpunkt renale Morbidität liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand operationalisiert als Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität operationalisiert als Verbesserung des KCCQ-OSS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen

Zusatznutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für den Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klasse vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klasse II ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie. Für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klassen III / IV zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Harnwegsinfektion, Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Diabetische Ketoacidose

Für die Endpunkte Harnwegsinfektion (bevorzugter Begriff [PT], UEs) und Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Systemorganklasse [SOC], UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Diabetische Ketoacidose (PT, UEs) legt der pU in Modul 4 A keine Daten vor, da dieses Ereignis bei weniger als 1 % der Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm aufgetreten ist. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs), Leber und Gallenerkrankungen (SOC, SUEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs) und Leber und Gallenerkrankungen (SOC, SUEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie.

Vorhofflimmern (PT, SUEs)

Für den Endpunkt Vorhofflimmern (PT, SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für den Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klasse vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klasse II ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie. Für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klassen III / IV zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Gesamtschau ergeben sich für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion ausschließlich positive Effekte von Empagliflozin im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Für die Gesamtpopulation zeigen sich positive Effekte für die Endpunkte Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, SUEs) und Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs). Daraus ergibt sich für diese beiden Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbar geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie für die Gesamtpopulation.

Weitere positive Effekte zeigen sich ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit Schweregrad der NYHA-Klasse II. So ergibt sich für diese Patientenpopulation für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie. In der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich für die Endpunkte SUEs und Vorhofflimmern (PT, SUEs) jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbar geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie.

Wie oben beschrieben, zeigen sich einige der positiven Effekte ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit Schweregrad der NYHA-Klasse II. Da die beobachteten Effekte in der Studie EMPEROR-Reduced jedoch insgesamt nicht quantifizierbar sind und sich außerdem auch für die Gesamtpopulation ausschließlich positive Effekte zeigen, wird der Zusatznutzen unabhängig von diesen Effektmodifikationen auf Basis der Gesamtpopulation abgeleitet.

Zusammenfassend ergibt sich somit für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie gegenüber der optimierten Standardtherapie.

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

Tabelle 3: Empagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion ^b	Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Aussage zum Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen der Studie EMPEROR-Reduced. Um sich für die Studie EMPEROR-Reduced zu qualifizieren, mussten die Patientinnen und Patienten zusätzlich zu einer LVEF ≤ 40 % weitere Einschlusskriterien erfüllen (unter anderem bestimmte NT-proBNP-Schwellenwerte). Es bleibt unklar, ob sich die beobachteten Effekte auf weitere Patientinnen und Patienten der Zielpopulation übertragen lassen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin im Vergleich mit einer optimierten Standardtherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Empagliflozin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen optimal behandelt werden: es wird eine leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung der Herzinsuffizienz und Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt. Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin bzw. des Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern keine weitere Optimierungsmöglichkeit besteht, ist zu dokumentieren und darzulegen, dass ggf. noch bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet bzw. ausgeschöpft sind.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Empagliflozin (Stand zum 01.06.2021)
- bibliografische Recherche zu Empagliflozin (letzte Suche am 17.05.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Empagliflozin (letzte Suche am 17.05.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Empagliflozin (letzte Suche am 01.07.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Empagliflozin (letzte Suche am 03.08.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

In Übereinstimmung mit dem pU wird die Studie EMPEROR-Reduced in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Der pU legt zudem 2 weitere Studien vor (SUGAR-DM-HF [3] und EMPA-TROPISM [4]). Die Ergebnisse dieser Studien stellt der pU lediglich ergänzend dar. Dies begründet der pU insbesondere damit, dass in den Studien weniger detaillierte Angaben zur Umsetzung der begleitend verabreichten Standardtherapie vorliegen.

Die Ergebnisse der Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Dies wird im Folgenden begründet

Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM nicht zur Nutzenbewertung herangezogen

In die RCT SUGAR-DM-HF wurden 105 Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 oder Prädiabetes sowie einer symptomatischen Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klassen II bis IV mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 40\%$ zum Vergleich von Empagliflozin + Standardtherapie gegenüber Placebo + Standardtherapie eingeschlossen. Eine optimierte Behandlung von Begleiterkrankungen wie beispielsweise Diabetes mellitus war in dieser Studie nicht möglich, da innerhalb der ersten 12 Wochen keine Veränderung der antidiabetischen Medikation mit Ausnahme von Insulin erfolgen sollte. Darüber hinaus bleibt aufgrund fehlender Angaben unklar, inwieweit die in der Studie durchgeführte Begleitbehandlung der Herzinsuffizienz der zweckmäßigen Vergleichstherapie der vorliegenden Nutzenbewertung entsprach. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist in der Studie SUGAR-DM-HF daher insgesamt nicht hinreichend umgesetzt und die Studie somit nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

In die RCT EMPA-TROPISM wurden 84 Patientinnen und Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II und III mit einer LVEF $< 50\%$ ohne Diabetes mellitus zum Vergleich von Empagliflozin + Standardtherapie gegenüber Placebo + Standardtherapie eingeschlossen. Eine LVEF $< 50\%$ entspricht nicht der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Definition einer symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die laut Nationaler VersorgungsLeitlinie eine LVEF $< 40\%$ erfordert [5]. Angaben dazu, wie viele der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Studie EMPA-TROPISM eine LVEF $< 40\%$ aufwiesen, liegen nicht vor. Des Weiteren fehlen detaillierte Angaben, inwieweit die in der Studie durchgeführte Behandlung der Herzinsuffizienz einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der vorliegenden

Nutzenbewertung entsprach. Die Relevanz der Studie EMPA-TROPISM für die vorliegende Nutzenbewertung ist somit insgesamt unklar.

Unabhängig von den vorab genannten Punkten, machen die Patientenpopulationen der Studien SUGAR-DM-HF (N = 105) und EMPA-TROPISM (N = 84) insgesamt nur einen kleinen Teil (ca. 5 %) bezogen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aller 3 Studien inklusive der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie EMPEROR-Reduced (N = 3730) aus. Es wird deshalb nicht davon ausgegangen, dass Ergebnisse aus diesen Studien selbst bei Einschluss einen relevanten Einfluss auf das Ergebnis der Nutzenbewertung hätten. Der Ausschluss der Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM ist für die vorliegende Nutzenbewertung somit ohne fazitrelevante Konsequenz.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
1245.121 (EMPEROR-Reduced) ^d	ja	ja	nein	ja [6]	ja [7-9]	ja [10,11]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
EMPEROR-Reduced	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten ^b mit chronischer Herzinsuffizienz ^c der NYHA-Klasse II-IV und reduzierter Ejektionsfraktion mit LVEF \leq 40 % ^d	Empagliflozin (N = 1863) Placebo (N = 1867)	Screening: bis zu 4 Wochen Behandlung: ereignisgesteuerte Studie: Studienende nach 841 adjudizierten Ereignissen des primären Endpunkts Nachbeobachtung ^e : 30 Tage Follow-up- Visite	520 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Indien, Italien, Japan, Kanada, Korea, Mexiko, Nieder- lande, Polen, Spanien, Tschechische Republik, USA, Ungarn, Vereinigtes Königreich 04/2017–05/2020	primär: kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz sekundär: Gesamtüberleben, Morbidity, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. für Japan: Alter \geq 20 Jahre bei Screening</p> <p>c. Die chronische Herzinsuffizienz musste seit \geq 3 Monaten vor Visite 1 bestehen. Die bestehende medikamentöse Therapie für die Herzinsuffizienz (wie ACE-Hemmer, ARB, Betablocker, orale Diuretika, MRA, ARNI, Ivabradin) sollte lokal und international anerkannten Leitlinien für kardiovaskuläre Erkrankungen entsprechen und für mindestens 1 Woche vor Visite 1 und während der Screeningphase bis zur Randomisierung (2. Visite) stabil sein (mit Ausnahme von Diuretika zur Kontrolle der Symptome, nur 1 Woche vor Randomisierung).</p> <p>d. Zusätzlich zur LVEF \leq 40 % musste bei den Patientinnen und Patienten mindestens einer der folgenden Nachweise für eine Herzinsuffizienz vorliegen:</p> <p>a) 36 % \leq LVEF \leq 40 %: Erhöhte NT-proBNP-Werte bei Visite 1 \geq 2500 pg/ml (\geq 5000 pg/ml bei Vorhofflimmern oder Vorhofflattern)</p> <p>b) 31 % \leq LVEF \leq 35 %: Erhöhte NT-proBNP-Werte bei Visite 1 \geq 1000 pg/ml (\geq 2000 pg/ml bei Vorhofflimmern oder Vorhofflattern)</p> <p>c) Wenn LVEF \leq 30 %: Erhöhte NT-proBNP-Werte bei Visite 1 \geq 600 pg/ml (\geq 1200 pg/ml bei Vorhofflimmern oder Vorhofflattern)</p> <p>d) Bei LVEF \leq 40 % und dokumentierter Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von 12 Monaten vor Visite 1: Erhöhte NT-proBNP-Werte bei Visite 1 \geq 600 pg/ml (\geq 1200 pg/ml bei Vorhofflimmern oder Vorhofflattern)</p> <p>e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 10 beschrieben.</p> <p>ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme; ARB: Angiotensin Rezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NT-proBNP: N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide; NYHA: New York Heart Association; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Intervention	Vergleich
EMPEROR-Reduced	Empagliflozin 10 mg 1-mal täglich, oral ^a + optimierte Standardtherapie	Placebo 1-mal täglich, oral ^a + optimierte Standardtherapie
<p>Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz erfolgte im Ermessen der Prüffärztin / des Prüffarztes, nach lokal und international anerkannten Leitlinien^b: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ACE-Hemmer oder ARB ▫ Betablocker ▫ orale Diuretika ▫ MRA ▫ ARNI ▫ Ivabradin ▪ Eine antidiabetische Begleitmedikation sollte patientenindividuell nach klinischer Indikation vom regulären Diabetologen der Patientin / des Patienten angepasst werden. ▪ Behandlung von symptomatischen sowie schweren Hypoglykämien ▪ Bei Verdacht auf Ketoacidose sollte die Studienmedikation abgebrochen werden. Bei Patientinnen und Patienten, welche Insulin benötigen, sollte eine besondere Vorsicht bei der Reduktion der Insulindosis erfolgen ▪ Jede Begleitmedikation und andere Therapien sollten im elektronischem CRF dokumentiert werden. <p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche SGLT-2-Inhibitoren oder kombinierte SGLT-1 / 2 Inhibitoren (außer der verblindeten Studienmedikation) ≤ 12 Wochen vor Visite 1 und während des gesamten Studiendauer (ausgenommen war der 30-Tage Zeitraum zwischen der Abschlussvisite (EOT) und der Follow-up-Visite bei Studienende) ▪ ICD oder CRT-Implantation ≤ 3 Monate vor Visite 1 ▪ Herztransplantation oder implantiertes linksventrikuläres Unterstützungssystem (LVAD) <p>a. Die Studienmedikation sollte jeden Morgen circa zur selben Uhrzeit eingenommen werden. Bei einer Dosisverzögerung von mehr als 12 Stunden sollte diese Dosis ausgesetzt und mit der nächsten planmäßigen Dosis fortgefahren werden.</p> <p>b. Die Therapie sollte für mindestens 1 Woche vor Visite 1 und während der Screeningphase bis zur Randomisierung (2. Visite) stabil sein (mit Ausnahme von Diuretika zur Kontrolle der Symptome, nur 1 Woche vor Randomisierung).</p> <p>ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme; ARB: Angiotensin Rezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor; CRF: Prüfbogen; CRT: kardiale Resynchronisationstherapie; EOT: End of treatment; ICD: implantierbarer Kardioverter / Defibrillator; LVAD: linksventrikuläres Herzunterstützungssystem; MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT: Natrium-Glukose-Cotransporter</p>		

Bei der Studie EMPEROR-Reduced handelt es sich um eine placebokontrollierte doppelblinde RCT. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit reduzierter Ejektionsfraktion definiert als LVEF ≤ 40 %. Zusätzlich gab es weitere Einschränkungen in Abhängigkeit von der LVEF (für eine detaillierte Beschreibung dieser Einschlusskriterien und den daraus resultierenden Konsequenzen siehe unten).

Die Patientinnen und Patienten mussten eine adäquate medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz erhalten, die mindestens für 1 Woche vor der 1. Visite sowie während der Screeningphase bis zur Randomisierung (2. Visite) stabil war – mit Ausnahme von Diuretika, deren Gabe nur 1 Woche vor Randomisierung (2. Visite) stabil sein musste. Die Therapie der Herzinsuffizienz sollte dabei vor Studieneinschluss patientenindividuell aus Kombinationen der Wirkstoffklassen Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer, Angiotensin Rezeptorblocker (ARB), Betablockern, orale Diuretika, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA), Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) sowie Ivabradin bestehen und nach nationalen und internationalen Empfehlungen erfolgen. Sofern die Indikation bestand, sollten die Patientinnen und Patienten mit implantierbaren Kardiovertern bzw. Defibrillatoren (ICD) und kardialen Resynchronisationstherapien (CRT) versorgt sein. Eine detaillierte Diskussion zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Studienverlauf findet sich weiter unten.

Insgesamt wurden 3730 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Empagliflozin (N = 1863) oder Placebo (N = 1867) zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien vs. Andere), Diabetes mellitus in der Anamnese (Diabetes mellitus vs. Prädiabetes vs. kein Diabetes mellitus) und geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR) zum Zeitpunkt des Screenings (< 60 ml/min/1,73 m² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m²).

Die Behandlung mit Empagliflozin erfolgte gemäß den Empfehlungen der Fachinformation [12]. Zusätzlich erhielten Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen auch nach der Randomisierung eine individuell angepasste Therapie der Herzinsuffizienz und der gegebenenfalls vorliegenden Komorbiditäten wie Diabetes mellitus Typ 2.

Die Studie EMPEROR-Reduced war ereignisgesteuert und sollte nach 841 Ereignissen des primären Endpunkts beendet werden. Nach Erreichen der erforderlichen Ereignisse, wurden die Patientinnen und Patienten, die noch unter Studienmedikation standen, zu einer Abschlussvisite zum Behandlungsende einbestellt. 30 Tage nach der Abschlussvisite erfolgte eine Follow-up-Visite mit erneuter Erhebung der Endpunkte. Patientinnen und Patienten, welche die Studienmedikation vorzeitig abbrachen, erhielten die Abschlussvisite zum Behandlungsende sowie die Follow-up-Visite nach 30 Tagen im Anschluss an den Therapieabbruch und wurden bis zum Studienende, so wie es auch unter Behandlung stattgefunden hätte, weiterbeobachtet.

Primärer Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Erforderliche Einschlusskriterien führen zu eingeschränkter Studienpopulation

Zusätzlich zu einer reduzierten LVEF ≤ 40 % mussten die Patientinnen und Patienten in der Studie EMPEROR-Reduced folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- a) $36\% \leq \text{LVEF} \leq 40\%$: Erhöhte N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide(NT-proBNP)-Werte bei Visite 1 ≥ 2500 pg/ml (≥ 5000 pg/ml bei Vorhofflimmern oder Vorhofflattern)
- b) $31\% \leq \text{LVEF} \leq 35\%$: Erhöhte NT-proBNP-Werte bei Visite 1 ≥ 1000 pg/ml (≥ 2000 pg/ml bei Vorhofflimmern oder Vorhofflattern)
- c) Wenn $\text{LVEF} \leq 30\%$: Erhöhte NT-proBNP-Werte bei Visite 1 ≥ 600 pg/ml (≥ 1200 pg/ml bei Vorhofflimmern oder Vorhofflattern)
- d) Bei $\text{LVEF} \leq 40\%$ und dokumentierter Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von 12 Monaten vor Visite 1: Erhöhte NT-proBNP-Werte bei Visite 1 ≥ 600 pg/ml (≥ 1200 pg/ml bei Vorhofflimmern oder Vorhofflattern)

Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten, die bisher nicht aufgrund von Herzinsuffizienz hospitalisiert waren, dass je weniger ausgeprägt die Reduktion der LVEF unterhalb der 40 %-Schwelle war, desto stärker erhöhte NT-proBNP-Werte vorliegen mussten, um sich für den Einschluss in die Studie EMPEROR-Reduced zu qualifizieren. Für Patientinnen und Patienten, die bereits innerhalb der letzten 12 Monate aufgrund von Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden, waren keine weiteren Abstufungen unterhalb der 40 %-Schwelle vorgegeben. Diese Patientinnen und Patienten mussten bei Visite 1 einen NT-proBNP-Wert von 600 pg/ml aufweisen. Die genannten Einschlusskriterien führen bezogen auf das zugelassene Anwendungsgebiet und den deutschen Versorgungskontext zu einer eingeschränkten Studienpopulation. Eine stark reduzierte LVEF, erhöhte NT-proBNP-Werte sowie bereits erfolgte Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz werden in der Nationalen VersorgungsLeitlinie [5] als prognostisch relevante Faktoren für einen ungünstigen Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz aufgeführt. Durch die in der Studie gewählten Einschlusskriterien wurden somit nur Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 prognostischen Faktor für einen ungünstigen Verlauf eingeschlossen. Insbesondere die erforderlichen NT-proBNP-Werte führen zu einer Selektion der Studienpopulation: So wurden ca. 36 % aller Patientinnen und Patienten, die am Screening teilnahmen, allein aufgrund zu niedriger NT-proBNP-Werte nicht in die Studie EMPEROR-Reduced eingeschlossen [10]. Es ist daher unklar, ob sich die beobachteten Effekte in der Studie EMPEROR-Reduced auch auf Patientinnen und Patienten mit einer LVEF ≤ 40 %, die die oben genannten, im Vergleich zu anderen Studien im Anwendungsgebiet [13] strengen, zusätzlichen Einschlusskriterien nicht erfüllen, übertragen lassen bzw. ob die Studienpopulation die Gesamtpopulation im deutschen Versorgungskontext vollständig abbildet. Dies wird ebenfalls im European Public Assessment Report der Europäischen Arzneimittelbehörde [10] thematisiert, in dem darauf hingewiesen wird, dass die in der Studie EMPEROR-Reduced geforderten NT-proBNP-Werte in der

klinischen Praxis häufig nicht erreicht werden und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Gesamtpopulation insgesamt unklar bleibt.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie N^a = 1863	Placebo + optimierte Standardtherapie N^a = 1867
EMPEROR-Reduced		
Alter [Jahre], MW (SD)	67 (11)	67 (11)
Geschlecht [w / m], %	23 / 77	24 / 76
Abstammung, n (%)		
weiß	1325 (71)	1304 (70)
schwarz / afroamerikanisch	123 (7)	134 (7)
asiatisch	337 (18)	335 (18)
andere (inkl. gemischt)	51 (3)	63 (3)
geografische Region, n (%)		
Nordamerika	212 (11)	213 (11)
Lateinamerika	641 (34)	645 (35)
Europa	676 (36)	677 (36)
Asien	248 (13)	245 (13)
Andere ^b	86 (5)	87 (5)
LVEF [%], MW (SD)	27,7 (6,0)	27,2 (6,1)
NT-proBNP [pg/ml], Median [Q1; Q3]	1887 [1077; 3429]	1926 [1153; 3525]
systolischer Blutdruck [mmHg], MW (SD)	122,6 (15,9)	121,4 (15,4)
BMI [kg/m ²]		
MW (SD)	28,0 (5,5)	27,8 (5,3)
< 30, n (%)	1263 (68)	1300 (70)
≥ 30, (%)	600 (32)	567 (30)
eGFR (CKD-EPI) [ml/min/1,73 m ³]		
Median [Q1; Q3]	61,0 [45,0; 77,5]	60,5 [45,5; 77,5]
MW (SD)	61,8 (21,7)	62,2 (21,5)
< 60, n (%)	893 (48)	906 (49)
60–90, n (%)	740 (40)	740 (40)
≥ 90, n (%)	229 (12)	220 (12)
Vorhofflimmern- oder flattern in der Anamnese ^c , n (%)	703 (38)	738 (40)
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ≤ 12 Monate vor Visite 1	577 (31)	574 (31)
Diabetes mellitus Typ 2 zu Studieneinschluss, n (%) ^d	927 (50)	929 (50)
HbA1c [%], MW (SD)	7,4 (1,6)	7,4 (1,6)
NYHA-Klasse, n (%)		
II	1399 (75)	1401 (75)
III	455 (24)	455 (24)
IV	9 (< 1)	11 (< 1)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie N ^a = 1863	Placebo + optimierte Standardtherapie N ^a = 1867
Zeit seit Diagnose der Herzinsuffizienz [Jahre], Median [Q1; Q3]	3,8 [1,4; 8,8]	4,1 [1,5; 9,0]
Ätiologie der Herzinsuffizienz, n (%)		
ischämisch	983 (53)	946 (51)
hypertensiv	233 (13)	220 (12)
idiopathisch	306 (16)	331 (18)
andere	341 (18) ^e	370 (20) ^e
Therapieabbruch, n (%)	482 (26 ^{e,f})	511 (27 ^{e,f})
Studienabbruch, n (%)	22 (1 ^e)	20 (1 ^e)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. beinhaltet Patientinnen und Patienten aus Australien und Indien</p> <p>c. gemäß Anamnese durch die Prüferin bzw. den Prüfer oder EKG zu Studienbeginn</p> <p>d. Patientinnen und Patienten ohne Diabetes mellitus Typ 1 und mit Diabetes mellitus gemäß Anamnese durch die Prüferin / den Prüfer oder Patientinnen / Patienten mit zuvor nicht diagnostiziertem Diabetes mellitus (HbA1c \geq 6,5 % vor Beginn der Studienbehandlung), oder (falls die zuvor genannten Informationen nicht vorliegen) Patientinnen und Patienten im Stratum „Diabetes“ gemäß IRT.</p> <p>e. eigene Berechnung</p> <p>f. Der häufigste Grund für den Therapieabbruch war in beiden Behandlungsarmen das Auftreten von UEs (70 % vs. 67 %; eine Verschlechterung der Grunderkrankung oder einer anderen bereits bestehenden Erkrankung wurde ebenfalls als UE erfasst; die Gründe waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen)</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; IRT: Interactive Response Technology; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; m: männlich; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschte Ereignisse; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen hinreichend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 67 Jahre alt, mehrheitlich männlich (76 %) und kamen überwiegend aus den Regionen Europa und Lateinamerika. Bei der Hälfte der Patientinnen und Patienten lag bei Studieneinschluss ein Diabetes mellitus Typ 2 vor. 75 % der Patientinnen und Patienten zeigten leichte Leistungseinschränkungen durch ihre Erkrankung (NYHA-Klasse II), wohingegen knapp 1 Viertel der Patientinnen und Patienten starke Leistungseinschränkungen (NYHA-Klasse III) und < 1 % auch Einschränkungen in Ruhe (NYHA-Klasse IV) zeigten. Auffällig ist die hohe Anzahl an Therapieabbrüchen, die aber zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen ist (26 % vs. 27 %).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie der eingeschlossenen Studie EMPEROR-Reduced ist nur mit Einschränkungen eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Maßgebliche Einschränkung in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist dabei, dass möglicherweise bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten nicht alle therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft wurden.

In der Studie EMPEROR-Reduced sollten alle Patientinnen und Patienten eine patientenindividuelle Therapie gemäß nationaler und internationaler Empfehlungen erhalten. Dies galt sowohl für die Behandlung der Herzinsuffizienz als auch für die Behandlung weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten (insbesondere Diabetes mellitus Typ 2). Anpassungen der Therapie waren im Studienverlauf möglich, jedoch sollte die Therapie 1 Woche vor der 1. Visite sowie während der Screeningphase bis zur Randomisierung (2. Visite) stabil sein – mit Ausnahme von Diuretika, deren Gabe nur 1 Woche vor der Randomisierung stabil sein musste.

Inwieweit in der Studie eine Optimierung der Standardtherapie gewährleistet war, ist nicht vollständig beurteilbar. Der pU stellt in Modul 4 A dar, welche Begleitbehandlungen die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn erhielten sowie welche Begleitbehandlungen im Studienverlauf neu begonnen bzw. verändert wurden (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Angaben zu Herzinsuffizienz-Therapien, andere Antihypertensiva, Lipidsenker, Antithrombotika, invasiver Therapien und Antidiabetika – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie Charakteristikum Kategorie	zu Studienbeginn		neu begonnen oder veränderte Therapien nach Studienbeginn	
	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 1863	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 1867	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 1863	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 1867
EMPEROR-Reduced				
Herzinsuffizienz-Therapien, n (%)	1862 (100)	1866 (100)	603 (32)	723 (39)
ACE-Hemmer / ARB / ARNI	1641 (88)	1652 (88)	232 (12)	289 (15)
ACE-Hemmer / ARB	1314 (71)	1286 (69)	123 (7)	174 (9)
ARNI	340 (18)	387 (21)	125 (7)	138 (7)
Betablocker	1765 (95)	1768 (95)	153 (8)	169 (9)
Diuretika	1755 (94)	1790 (96)	339 (18)	451 (24)
MRA	1306 (70)	1355 (73)	122 (7)	167 (9)
Schleifendiuretika oder High-Ceiling-Diuretika	1562 (84)	1588 (85)	191 (10)	248 (13)
Ivabradin	135 (7)	125 (7)	23 (1)	29 (2)
Herzglykoside	283 (15)	311 (17)	69 (4)	85 (5)
Nitrate	240 (13)	256 (14)	112 (6)	122 (7)
Hydralazin	61 (3)	65 (3)	36 (2)	37 (2)
Andere Antihypertensiva, n (%)	151 (8)	131 (7)	58 (3)	69 (4)
Lipidsenker, n (%)	1311 (70)	1302 (70)	173 (9)	164 (9)
Antithrombotika, n (%)	1538 (83)	1528 (82)	358 (19)	374 (20)
Invasive Therapien, n (%)				
Defibrillator (ICD oder CRT-D)	578 (31)	593 (32)	52 (3)	58 (3)
CRT (CRT-D oder CRT-P)	220 (12)	222 (12)	39 (2)	30 (2)
Nicht-CRT-Schrittmacher	52 (3)	62 (3)	9 (< 1)	5 (< 1)
Antidiabetika, n (%)	691 (37)	691 (37)	169 (9)	209 (11)
Blutzuckersenkende Arzneimittel, ohne Insuline	590 (32)	564 (30)	106 (6)	135 (7)
Insuline und -analoga	225 (12)	248 (13)	80 (4)	107 (6)
ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme; ARB: Angiotensin Rezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; CRT-D: Kardiale Resynchronisationstherapie-Defibrillator; CRT-P: CRT-Schrittmacher; ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Aus den Angaben geht hervor, dass bei 32 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- und 39 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine medikamentöse Herzinsuffizienztherapie neu begonnen bzw. verändert wurde, wobei die häufigste Anpassung die Behandlung mit Diuretika betraf. Der pU legt bezogen auf die Therapie der Herzinsuffizienz jedoch keine Informationen über die Art der Anpassungen vor, wie beispielsweise auf welche Wirkstoffklassen die Patientinnen und Patienten wechselten oder aus welchem Grund Therapieanpassungen erfolgten bzw. nicht erfolgten. Außerdem fehlen für die Behandlung der Komorbiditäten detaillierten Angaben zu den verabreichten Wirkstoffklassen und erfolgten Anpassungen in den Kategorien Lipidsenker, Antithrombotika und Antidiabetika.

Darüber hinaus ist auf den relativ hohen Anteil an Patientinnen und Patienten (ca. 65 %) hinzuweisen, die im Studienverlauf keine Therapieanpassung erhielten. Unter Berücksichtigung der durch die Einschlusskriterien bedingten ungünstigen prognostischen Konstellation der Patientinnen und Patienten (siehe oben) und einer ähnlichen Studie zu Dapagliflozin im selben Anwendungsgebiet, in der immerhin ca. 50 % der Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine Therapieanpassung erhielten [13,14], ist zumindest fraglich, ob für alle Patientinnen und Patienten die Optimierungsmöglichkeiten ausgeschöpft wurden.

Umsetzung der Empfehlungen zur Therapieumstellung auf Sacubitril/Valsartan

Die Empfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie zur Therapieintensivierung bei fortbestehender Symptomatik unter Basistherapie der symptomatischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion wurde am 23.09.2021 mit dem Amendement zu Sodium dependent glucose transporter(SGLT)-2-Inhibitoren aktualisiert [15]. Dieses Amendement betrifft ebenfalls die Empfehlung für einen Therapiewechsel von ACE-Hemmern / ARBs auf Sacubitril/Valsartan. Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Bezug auf die Therapie mit Sacubitril/Valsartan in der Studie EMPEROR-Reduced wird daher in Anbetracht dieser kurzfristigen Änderung unter Berücksichtigung der Empfehlungen der vorangegangenen Version 2 [5] sowie der neuen Version 3 [15] der Nationalen VersorgungsLeitlinie bewertet.

Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion sollen nach der Nationalen VersorgungsLeitlinie [5,15] sowie der kürzlich aktualisierten Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) [16] mit einer Kombination aus einem ACE-Hemmer oder einem ARB, einem Betablocker und einem MRA behandelt werden. Des Weiteren soll Patientinnen und Patienten, die trotz dieser leitliniengerechten Therapie weiterhin Symptome zeigen, gemäß der Nationalen VersorgungsLeitlinie Version 2 und der ESC ein Wechsel von ACE-Hemmern / ARBs auf den ARNI Sacubitril/Valsartan empfohlen werden [5,16]. Es soll jedoch aufgrund der derzeit bestehenden Unsicherheiten bei Sacubitril/Valsartan bezüglich der Langzeitverträglichkeit und des Nebenwirkungsprofils auf Kontraindikationen und Unverträglichkeiten geachtet werden [5]. Auch der G-BA weist auf diesen Therapiewechsel in seinen Hinweisen zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie hin. Obwohl die Patientinnen und Patienten der Studie EMPEROR-Reduced den Einschlusskriterien nach eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV hatten, bei gleichzeitig stabiler und individuell optimierter Therapie, erhielt nur ein geringer Anteil

Sacubitril/Valsartan. Insgesamt erhielten in der Studie EMPEROR-Reduced 73 % der Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit ACE-Hemmern / ARB, 96 % erhielten Betablocker und 77 % zusätzlich MRAs. Der in der Nationalen VersorgungsLeitlinie Version 2 empfohlene Therapiewechsel von ACE-Hemmern / ARBs auf Sacubitril/Valsartan wurde aber nur bei wenigen Patientinnen und Patienten durchgeführt: Zu Studienbeginn waren 19 % der Patientinnen und Patienten mit dem ARNI Sacubitril/Valsartan vorbehandelt. Im Studienverlauf erfolgte bei 7 % der Patientinnen und Patienten eine Anpassung bzw. ein Neubeginn der Therapie mit Sacubitril/Valsartan. Der pU legt in Modul 4 A keine Informationen vor, aus welchen Gründen die weiteren Patientinnen und Patienten kein Sacubitril/Valsartan erhielten, sondern argumentiert nur, dass in einer anderen Studie mit Dapagliflozin im selben Anwendungsgebiet weniger Patientinnen und Patienten mit Sacubitril/Valsartan behandelt wurden [13]. Die Nationale VersorgungsLeitlinie Version 2 kommentiert in Bezug auf die vom pU genannte Studie jedoch, dass aus heutiger Sicht bei einem Großteil dieser Studienpopulation nicht alle therapeutischen Möglichkeiten (bezogen auf den Einsatz von Sacubitril/Valsartan) ausgeschöpft wurden [5]. Dies gilt dementsprechend auch für die hier vorliegende Studie EMPEROR-Reduced. Aus den vorliegenden Informationen geht allerdings nicht hervor, für wie viele Patientinnen und Patienten in der Studie EMPEROR-Reduced eine Umstellung auf Sacubitril/Valsartan tatsächlich angezeigt gewesen wäre.

Laut der Nationalen VersorgungsLeitlinie Version 3 [15] soll Patientinnen und Patienten die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern / ARBs, Betarezeptorenblockern und MRAs Symptome zeigen, entweder eine Therapie mit einem SGLT-2-Inhibitor oder ein Wechsel von ACE-Hemmern / ARBs auf den ARNI Sacubitril/Valsartan empfohlen werden. Wenn Patientinnen und Patienten trotz Therapieintensivierung mit Sacubitril/Valsartan oder SGLT-2-Inhibitoren symptomatisch bleiben, kann additiv auch der andere Wirkstoff/die andere Wirkstoffkombination angeboten werden. Diese aktualisierte Empfehlung ist für die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm der Studie EMPEROR-Reduced entsprechend umgesetzt, da alle Patientinnen und Patienten eine Therapie mit einem SGLT-2-Inhibitor (Empagliflozin) bzw. zum Teil sogar eine Kombination von Empagliflozin und Sacubitril/Valsartan erhalten haben. Für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm sind jedoch auch unter Berücksichtigung dieser neuen Empfehlungen nicht alle therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft, da sie nur zu einem geringen Teil Sacubitril/Valsartan erhielten und eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm der Studie EMPEROR-Reduced nicht erlaubt war. Die Kritik am geringen Einsatz vom Sacubitril/Valsartan bleibt für den Vergleichsarm der Studie EMPEROR-Reduced somit auch unter Berücksichtigung der Version 3 der Nationalen VersorgungsLeitlinie bestehen.

Zusammenfassend ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nur eingeschränkt umgesetzt. Trotz dieser Einschränkungen wird die Studie EMPEROR-Reduced zur Nutzenbewertung herangezogen. Konsequenzen für die Aussagesicherheit der Studie werden in Abschnitt 2.4.2 beschrieben.

Beobachtungs- und Behandlungsdauer

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 1867	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 1863
EMPEROR-Reduced		
Behandlungsdauer [Jahre]		
Median [Min; Max]	1,2 [k. A.]	1,2 [k. A.]
Mittelwert (SD)	1,2 (0,6)	1,2 (0,6)
Beobachtungsdauer [Jahre] ^a		
Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	endpunktspezifische Angaben liegen in Modul 4 A nicht vor ^a	
a. Der pU macht in Modul 4 A des Dossiers nur Angaben für den Zeitraum zwischen Randomisierung und dem geplanten Behandlungsende nach dem Auftreten von 841 Ereignissen des primären Endpunkts: MW = 1,3 (SD = 0,6) Jahre jeweils in beiden Behandlungsarmen. Danach sollten jedoch noch 2 Visiten (zum Behandlungsende und Follow-up 30 Tage später) stattfinden, die bei der Bestimmung der Beobachtungsdauer zu berücksichtigen sind.		
Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die Behandlungsdauer ist zwischen beiden Studienarmen vergleichbar. Die mediane Behandlungsdauer beträgt in beiden Behandlungsarmen 1,2 Jahre. Endpunktspezifische Angaben zur Beobachtungsdauer legt der pU in Modul 4 A nicht vor.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
EMPEROR-Reduced	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Studie EMPEROR-Reduced als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Darstellung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie EMPEROR-Reduced auf den deutschen Versorgungskontext, stellt der pU Parameter aus der Studie EMPEROR-Reduced mit den jeweils verfügbaren Parametern aus identifizierten Publikationen zu verschiedenen Herzinsuffizienzregistern [17-19] gegenüber. Laut der Einschätzung des pU, zeigen sich unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Studienzeiträume im Wesentlichen vergleichbare Patientencharakteristika zwischen der Studie EMPEROR-Reduced und den Publikationen zu Herzinsuffizienzregistern. Ausgehend davon lägen keine Hinweise vor, dass die Ergebnisse der Studie EMPEROR-Reduced nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar wären. Der pU hebt hervor, dass im Vergleich zu weiteren Studien im selben Anwendungsgebiet [13,20] ein aus seiner Sicht relativ hoher Anteil an Patientinnen und Patienten in der Studie EMPEROR-Reduced bereits zu Studienbeginn eine Therapie mit ARNI erhalten haben und dies im Studienverlauf weiter gesteigert wurde. Somit sei für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten, die in der Nationalen VersorgungsLeitlinie [5] empfohlenen therapeutischen Möglichkeiten bezüglich ARNI angewendet bzw. ausgenutzt worden. Weitere Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext legt der pU nicht vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
 - Myokardinfarkt
 - Schlaganfall
 - renale Morbidität
 - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Gesamtsummenscore (OSS) des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)

- Abbruch wegen unerwünschte Ereignissen (UEs)
- Harnwegsinfektion (bevorzugter Begriff [PT], UEs)
- Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Systemorganklasse [SOC], UEs)
- diabetische Ketoacidose (PT, UEs)
- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Endpunkte													
	Gesamtmortalität	Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	Myokardinfarkt ^a	Schlaganfall ^b	Renale Morbidität ^c	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Harnwegsinfektion (PT, UEs)	Erkrankung der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UEs)	Diabetische Ketoacidose (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs ^d	
EMPEROR-Reduced	ja	ja	ja	ja	nein ^e	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	
<p>a. Der kombinierte Endpunkt umfasst nicht tödliche und tödliche Myokardinfarkte.</p> <p>b. Der kombinierte Endpunkt umfasst nicht tödliche und tödliche Schlaganfälle.</p> <p>c. Der kombinierte Endpunkt umfasst chronische Dialyse, Nierentransplantation, anhaltende eGFR-Reduktion um $\geq 40\%$, 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. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, SUEs) und Vorhofflimmern (PT, SUE)</p> <p>e. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Text der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; OSS: Overall Summary Score; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>														

- Primärer kombinierter Endpunkt: Der primäre kombinierte Endpunkt zur kardiovaskulären Morbidität wird in seiner vorliegenden Operationalisierung nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Der kombinierte Endpunkt umfasst die Komponenten kardiovaskuläre Mortalität und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Diese Operationalisierung bildet die kardiovaskuläre Morbidität nur eingeschränkt ab. So werden nicht tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle mit diesem Endpunkt nicht erfasst, obwohl diese Ereignisse relevante Komponenten der kardiovaskulären Morbidität darstellen. Tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle sind im Gegensatz dazu über die kardiovaskuläre Mortalität abgebildet. Der primäre kombinierte Endpunkt zur kardiovaskulären Morbidität wird daher nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.
- Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz: Es wird die Operationalisierung über die Zeit bis zum 1. Ereignis herangezogen. Ergänzend wird die Rate der wiederkehrenden Ereignisse dargestellt. Für die Rate der wiederkehrenden Ereignisse legt der pU eine Auswertung über das Joint-Frailty-Modell (JFM) vor, bei dem die wiederkehrende Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und der kardiovaskuläre Tod gemeinsam modelliert und so mögliche Abhängigkeiten zwischen diesen Ereignissen berücksichtigt werden [21]. Im Rahmen dieser Auswertung erfolgt eine simultane Schätzung von 2 Hazard Ratios (HR_{JFM}); zum einen für die wiederkehrende Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und zum anderen für den kardiovaskulären Tod. Das HR_{JFM} bezüglich der wiederkehrenden Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz wird dargestellt und kann als Behandlungseffekt auf die Rate dieser wiederkehrenden Hospitalisierungen unter Berücksichtigung des Competing Risk durch kardiovaskulären Tod interpretiert werden.
- Renale Morbidität: Der kombinierte Endpunkt zur renalen Morbidität wird in der vorliegenden Operationalisierung nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Der kombinierte Endpunkt umfasst die Komponenten
 - chronische Dialyse
 - Nierentransplantation
 - eine anhaltende (2 oder mehr konsekutive Messungen nach Studienbeginn mit einem Abstand von mindestens 30 Tagen)
 - Reduktion der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) um $\geq 40\%$
 - $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (bei Patientinnen und Patienten mit einer Baseline-eGFR $\geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oder $eGFR < 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (bei Patientinnen und Patienten mit einer Baseline-eGFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)

Damit ein kombinierter Endpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist es erforderlich, dass die einzelnen Komponenten des Endpunkts zum einen patientenrelevant und zum anderen von ähnlicher Schwere sind. Dies trifft in diesem Fall nur für die Komponenten chronische Dialyse, Nierentransplantation und eine anhaltende $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (bei Patientinnen und Patienten mit einer Baseline-eGFR

≥ 30 ml/min/1,73 m²) oder eGFR < 10 ml/min/1,73 m² (bei Patientinnen und Patienten mit einer Baseline-eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) zu. Eine relative Reduktion der eGFR um ≥ 40 % hingegen ist bei den hohen Ausgangswerten der eGFR in der Studie EMPEROR-Reduced (siehe Tabelle 8) nicht zwangsläufig patientenrelevant und somit auch nicht von vergleichbarer Schwere wie die übrigen Komponenten dieses kombinierten Endpunkts. Aus den vorgelegten Auswertungen geht hervor, dass ≥ 85 % der Ereignisse des kombinierten Endpunkts aus der Komponente der anhaltenden Reduktion der eGFR um ≥ 40 % stammen. Es ist somit nicht sichergestellt, dass sämtliche Ereignisse des kombinierten Endpunkts für die betroffenen Patientinnen und Patienten eine spürbare Verschlechterung ihrer Erkrankung abbilden.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS):

Der pU legt für die Endpunkte zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels KCCQ-OSS) Responderanalysen unter Verwendung der folgenden Responsekriterien vor:

- EQ-5D VAS: Verbesserung und Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte sowie Stabilität (Verschlechterung um < 7 bzw. < 10 Punkte oder Verbesserung) jeweils zu Woche 52 (Skalenspannweite der EQ-5D VAS: 0 bis 100 Punkte)
- KCCQ-OSS: Verbesserung und Verschlechterung um ≥ 5 Punkte sowie Stabilität (Verschlechterung < 5 Punkte oder Verbesserung) jeweils zu Woche 52 (Skalenspannweite des KCCQ-OSS: 0 bis 100 Punkte)
- als Sensitivitätsanalyse (EQ-5D VAS) bzw. als ergänzend durchgeführte Analyse (KCCQ-OSS): Verbesserung und Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite sowie Stabilität (Verschlechterung um < 15 % der Skalenspannweite oder Verbesserung) jeweils zu Woche 52

Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [22,23] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Zur Ableitung des Zusatznutzens werden daher die vom pU als Sensitivitätsanalyse (EQ-5D VAS) bzw. als ergänzend durchgeführte Analyse (KCCQ-OSS) für die Verbesserung um jeweils ≥ 15 Punkte (genau 15 % der Skalenspannweiten) zu Woche 52 herangezogen. Die Auswertungen zur Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte und des KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte sind ergänzend in Anhang D dargestellt.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Studienebene	Endpunkte													
		Gesamtmortalität	Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	Myokardinfarkt ^a	Schlaganfall ^b	Renale Morbidität ^c	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Harnwegsinfektion (PT, UEs)	Erkrankung der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UEs)	Diabetische Ketoacidose (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs ^d	
EMPEROR-Reduced	N	N	N	N	N	- ^e	H ^f	H ^f	N	N	N	N	N	N	

a. Der kombinierte Endpunkt umfasst nicht tödliche und tödliche Myokardinfarkte.
 b. Der kombinierte Endpunkt umfasst nicht tödliche und tödliche Schlaganfälle.
 c. Der kombinierte Endpunkt umfasst chronische Dialyse, Nierentransplantation, anhaltende eGFR-Reduktion um $\geq 40\%$, 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)
 d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, SUEs) und Vorhofflimmern (PT, SUE)
 e. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe den Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung
 f. hoher Anteil LOCF-ersetzter Werte (27 % vs. 28 %); darüber hinaus blieben Patientinnen und Patienten ohne Wert zu Studienbeginn oder ohne mindestens einen weiteren Wert im folgenden Studienverlauf in der Auswertung unberücksichtigt (7 % vs. 8 %)

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; H: hoch; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LOCF: Last Observation carried forward; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; OSS: Overall Summary Score; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkten als niedrig. Dieser Bewertung wird mit Ausnahme der Endpunkte Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels KCCQ-OSS) zugestimmt. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu diesen beiden Endpunkten wird aufgrund des hohen Anteils Last Observation carried forward (LOCF)-ersetzter Werte (jeweils 27 % vs. 26 %) und den darüber hinaus in der Auswertung unberücksichtigten Patientinnen und Patienten (jeweils 7 % vs. 8 % ohne Wert zu Studienbeginn oder ohne mindestens einen weiteren Wert im folgenden Studienverlauf) als hoch eingeschätzt. Bei einem so hohen Anteil ersetzter Werte – und zudem unter Anwendung einer nicht präspezifizierten Ersetzungsstrategie – sind Sensitivitätsanalysen, d. h. die Anwendung anderer Ersetzungsstrategien, sinnvoll, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Zudem ist ein grundsätzliches Problem des Ersetzungsverfahrens, dass durch die Vergrößerung des Stichprobenumfangs die Präzision der resultierenden Effektschätzung tendenziell erhöht wird, obwohl durch die Ersetzung der fehlenden Werte die Unsicherheit eher zunimmt. Diese erhöhte Unsicherheit kann durch die Schätzung der fehlenden Werte mittels modifizierter Varianzschätzung von Higgins [24] berücksichtigt werden. Eigene Sensitivitätsanalysen waren nicht möglich, da der pU in Modul 4 A keine Angaben zu den tatsächlich zu Woche 52 beobachteten Respondern (observed cases) macht.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

In der vorliegenden Nutzenbewertung können auf Basis der einzelnen Studie EMPEROR-Reduced nur Hinweise z. B. auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Es liegen aber verschiedene Aspekte vor, welche die Aussagesicherheit der vorliegenden Studie EMPEROR-Reduced für die Nutzenbewertung weiter einschränken.

Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt unklar, ob die in der Studie EMPEROR-Reduced eingesetzte Begleitbehandlung der Herzinsuffizienz eine adäquate bzw. vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne einer optimierten Standardtherapie darstellt. Diese Einschätzung ergibt sich zum einen daraus, dass relevante Angaben zu Therapieanpassungen fehlen und insgesamt relativ wenige Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine Anpassung ihrer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie erhielten. Zum anderen ist unklar, wie groß der Einfluss auf den Effekt von Empagliflozin wäre, wenn, wie in der Nationalen VersorgungsLeitlinie [5] für eine weitere Studie im selben Anwendungsgebiet angemerkt, ein größerer Anteil der Patientinnen und Patienten mit Sacubitril/Valsartan behandelt worden wäre.

Insgesamt können aufgrund dieser Einschränkungen für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Zusätzlich ist unklar, inwiefern sich der möglicherweise zu geringe Anteil an Patientinnen und Patienten, (nach den neuen Empfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie Version 3 [15] nur bezogen auf den Vergleichsarm), die auf eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan umgestellt wurden, auf die Effekte zu den patientenrelevanten Endpunkten in der Studie EMPEROR-

Reduced auswirkt. Daher lassen sich die Effekte zu den einzelnen Endpunkten nicht quantifizieren.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie mit Placebo + optimierte Standardtherapie bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in Anhang B, die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang C dargestellt. Ergänzende Auswertungen zum Endpunkt Gesamthospitalisierung sowie Responderanalysen zu den Endpunkten EQ-5D VAS (Verbesserung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte) und KCCQ-OSS (Verbesserung um ≥ 5 Punkte) sind in Anhang D dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	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
EMPEROR-Reduced					
Mortalität					
Gesamtmortalität	1863	k. A. 249 (13,4)	1867	k. A. 266 (14,2)	0,92 [0,77; 1,10]; 0,354
kardiovaskulärer Tod	1863	k. A. 187 (10,0)	1867	k. A. 202 (10,8)	0,92 [0,75; 1,12]; 0,413
Morbidität					
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz					
1. Ereignis	1863	k. A. 246 (13,2)	1867	k. A. 342 (18,3)	0,69 [0,59; 0,81]; < 0,001
<i>inklusive wiederholter Ereignisse (ergänzend dargestellt)</i>	<i>1863</i>	<i>Anzahl Ereignisse 388</i>	<i>1867</i>	<i>Anzahl Ereignisse 553</i>	<i>HR_{JEM}^b: 0,70 [0,58; 0,85]; < 0,001</i>
Myokardinfarkt (kombinierter Endpunkt)	1863	k. A. 19 (1,0)	1867	k. A. 18 (1,0)	1,04 [0,54; 1,98]; 0,917
nicht tödlich	1863	k. A. 16 (0,9)	1867	k. A. 16 (0,9)	0,98 [0,49; 1,96]; 0,945
tödlich	1863	k. A. 3 (0,2)	1867	k. A. 2 (0,1)	1,51 [0,25; 9,10]; 0,650
Schlaganfall (kombinierter Endpunkt)	1863	k. A. 40 (2,1)	1867	k. A. 35 (1,9)	1,13 [0,72; 1,78]; 0,591
nicht tödlich	1863	k. A. 34 (1,8)	1867	k. A. 24 (1,3)	1,40 [0,83; 2,37]; 0,206
tödlich	1863	k. A. 6 (0,3)	1867	k. A. 12 (0,6)	0,50 [0,19; 1,35]; 0,172
renale Morbidität (kombinierter Endpunkt)	keine verwertbaren Daten ^c				

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	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
<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. Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Nutzenbewertung</p> <p>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; JFM: Joint-Frailty-Modell; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
EMPEROR-Reduced					
Morbidität					
Verbesserung \geq 15 Punkte ^c					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	1733	495 (28,6)	1710	420 (24,6)	1,13 [1,02; 1,25]; 0,021
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Verbesserung \geq 15 Punkte ^c					
KCCQ-OSS	1740	445 (25,6)	1709	402 (23,5)	1,06 [0,95; 1,19]; 0,264
<i>Domänen (ergänzend dargestellt)</i>					
<i>körperliche Einschränkung</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>Symptome (KCCQ- TSS)</i>	1740	466 (26,8)	1709	396 (23,2)	1,11 [0,99; 1,23]
<i>soziale Einschränkung</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>psychische Einschränkung</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^d	1863	1325 (71,1)	1863	1362 (73,1)	–
SUEs ^d	1863	540 (29,0)	1863	605 (32,5)	0,89 [0,81; 0,98]; 0,023
Abbruch wegen UEs	1863	322 (17,3)	1863	328 (17,6)	0,98 [0,85; 1,13]; 0,855
Harnwegsinfektion (PT, UEs)	1863	69 (3,7)	1863	72 (3,9)	0,96 [0,69; 1,32]; 0,866
Erkrankung der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UEs)	1863	57 (3,1)	1863	49 (2,6)	1,16 [0,80; 1,69]; 0,533
Diabetische Ketoacidose (PT, UEs) ^e	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs)	1863	71 (3,8)	1863	107 (5,7)	0,66 [0,49; 0,89]; 0,006
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, SUEs)	1863	16 (0,9)	1863	30 (1,6)	0,53 [0,29; 0,98]; 0,040
Vorhofflimmern (PT, SUEs)	1863	24 (1,3)	1863	44 (2,4)	0,55 [0,33; 0,89]; 0,015

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. Endpunkte der Kategorien Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität: fehlende Werte wurden mittels LOCF ersetzt (jeweils 27 % vs. 26 %)</p> <p>b. Endpunkte der Kategorien Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Log-Link-Poisson-Modell mit „robusten Varianzschätzern“; adjustiert bezüglich Region, Geschlecht, Alter, Diabetesstatus, LVEF, eGFR-Wert und dem Ausgangswert zu Studienbeginn; Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen: p-Wert: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [25]]).</p> <p>c. definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 52 (Skalenspannweite: 0-100 Punkte)</p> <p>d. ohne Berücksichtigung folgender (erkrankungsbezogener) Ereignisse: Tod jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von einer Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall, nicht tödliche transitorische ischämische Attacke, Vorhofflimmern (schwerwiegend), Akutes Nierenversagen (schwerwiegend), Instabile Angina Pectoris</p> <p>e. In Modul 4 A liegen für diesen Endpunkt keine Daten vor, da das Ereignis bei weniger als 1 % der Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm aufgetreten ist.</p> <p>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; 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 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OSS: Overall Summary Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSS: Total Symptom Score; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Auf Basis der verfügbaren Daten können aufgrund der oben beschriebenen Einschränkungen in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.3.2 und 2.4.2) für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtmortalität bildet die Mortalität unabhängig von der Todesursache ab und gewährleistet somit ein umfassenderes Bild als der Endpunkt kardiovaskulärer Tod. Daher wird der Endpunkt Gesamtmortalität für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis numerischer Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und auch unter Einbezug weiterer Operationalisierungen dieses Endpunkts einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie gegenüber Placebo + optimierte Standardtherapie für die Endpunktkategorie Mortalität ableitet.

Morbidität

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für den Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klasse vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klasse II ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie. Für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klassen III/ IV zeigt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt (siehe Abschnitt 2.4.4).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der zusammenfassend für alle vorgelegten Operationalisierungen zu diesem Endpunkt bzw. zu kombinierten Endpunkten mit der Komponente Hospitalisierungen auf Basis der Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie ableitet.

Myokardinfarkt

Für den kombinierten Endpunkt Myokardinfarkt, bestehend aus nicht tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Myokardinfarkt, sowie für die beiden Einzelkomponenten, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schlaganfall

Für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall, bestehend aus nicht tödlichem Schlaganfall und tödlichem Schlaganfall, sowie für die beiden Einzelkomponenten, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Renale Morbidität

Für den Endpunkt renale Morbidität liegen keine verwertbaren Daten vor. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die renale Morbidität einen beträchtlichen Zusatznutzen für Empagliflozin + optimierte Standardtherapie gegenüber Placebo + optimierte Standardtherapie ableitet.

Gesundheitszustand

EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand operationalisiert als Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt 2.5.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der zusammenfassend für die Endpunkte Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität mit abweichenden Responsekriterien einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

KCCQ-OSS

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität operationalisiert als Verbesserung des KCCQ-OSS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der zusammenfassend für die Endpunkte Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität mit abweichenden Responsekriterien einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie ableitet.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für den Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klasse vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klasse II ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie. Für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klassen III / IV zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt (siehe Abschnitt 2.4.4).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Gesamtpopulation auf Basis aller Ergebnisse zu SUEs zusammenfassend für die gesamte Endpunktkategorie Nebenwirkungen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Empagliflozin + optimierte Standardtherapie gegenüber Placebo + optimierte Standardtherapie ableitet.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Gesamtpopulation auf Basis aller Ergebnisse zu SUEs zusammenfassend für die gesamte Endpunktkategorie Nebenwirkungen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Empagliflozin + optimierte Standardtherapie gegenüber Placebo + optimierte Standardtherapie ableitet.

Spezifische UEs

Harnwegsinfektion, Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Diabetische Ketoacidose

Für die Endpunkte Harnwegsinfektion (PT, UEs) und Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Diabetische Ketoacidose (PT, UEs) legt der pU in Modul 4 A keine Daten vor, da dieses Ereignis bei weniger als 1 % der Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm aufgetreten ist. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs), Leber und Gallenerkrankungen (SOC, SUEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs) und Leber und Gallenerkrankungen (SOC, SUEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie. Vor dem Hintergrund, dass es sich um eine placebokontrollierte Studie handelt, ist unklar, ob es sich bei den beobachteten Effekten bei dem Endpunkt Erkrankungen der Niere und der Harnwege (SOC, SUEs) tatsächlich um Nebenwirkungen oder eher um eine Ausprägung der krankheitsbezogenen Morbidität handelt.

Vorhofflimmern (PT, SUEs)

Für den Endpunkt Vorhofflimmern (PT, SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für den Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klasse vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klasse II ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie. Für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klassen III / IV zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt (siehe Abschnitt 2.4.4). Vor dem Hintergrund, dass es sich um eine placebokontrollierte Studie handelt, ist unklar, ob es sich bei den beobachteten Effekten bei dem Endpunkt Vorhofflimmern (PT, SUEs) tatsächlich um Nebenwirkungen oder eher um eine Ausprägung der krankheitsbezogenen Morbidität handelt.

Insgesamt weicht die Bewertung der spezifischen UEs von der Einschätzung des pU ab, der nicht auf Basis der Ergebnisse einzelner spezifischer UEs, sondern auf Basis aller Ergebnisse zu SUEs zusammenfassend für die gesamte Endpunktkategorie Nebenwirkungen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Empagliflozin + optimierte Standardtherapie gegenüber Placebo + optimierte Standardtherapie ableitet.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Schweregrad der Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II vs. III / IV)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 16 und Tabelle 17 fassen die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie und Placebo + optimierte Standardtherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zusammen.

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	
	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] ^a	p-Wert ^a
EMPEROR-Reduced						
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz						
NYHA						
II	1399	k. A. 142 (10,2)	1401	k. A. 230 (16,4)	0,59 [0,48; 0,73]	< 0,001
III / IV	464	k. A. 104 (22,4)	466	k. A. 112 (24,0)	0,89 [0,68;1,16]	0,393
Gesamt					Interaktion:	0,0190
<p>a. HR, 95 %-KI und p-Wert sowie p-Wert aus Interaktionstestung: Cox-Proportional-Hazards-Modell; adjustiert bezüglich Region, Geschlecht, Alter, Diabetesstatus, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn sowie mit den Termen NYHA und Behandlung x NYHA</p> <p>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Tabelle 17: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a
EMPEROR-Reduced						
SUEs ^b						
NYHA						
II	1399	359 (25,7)	1399	432 (30,9)	0,83 [0,74; 0,94]	0,002
III / IV	464	181 (39,0)	464	173 (37,3)	1,05 [0,89; 1,23]	0,683
Gesamt					Interaktion:	0,038 ^c
Vorhofflimmern (PT, SUEs)						
NYHA						
II	1399	16 (1,1)	1399	39 (2,8)	0,41 [0,23; 0,73]	0,002
III / IV	464	8 (1,7)	464	5 (1,1)	1,60 [0,53; 4,85]	0,530
Gesamt					Interaktion:	0,026 ^c
a. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [25])						
b. ohne Berücksichtigung folgender (erkrankungsbezogener) Ereignisse: Tod jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von einer Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall, nicht tödliche transitorische ischämische Attacke, Vorhofflimmern (schwerwiegend), Akutes Nierenversagen (schwerwiegend), Instabile Angina Pectoris						
c. Breslow-Day-Test auf Homogenität der Odds Ratios; siehe Abschnitt 2.4.4 der vorliegenden Dossierbewertung						
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis						

Morbidität

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klasse.

Für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klasse II zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klasse II ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie. Für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klassen III / IV zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich

kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klassen III / IV für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Nebenwirkungen

Vom pU auf Basis der Odds Ratios durchgeführte Interaktionstests zu UEs

Bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen führt der pU die Interaktionstestung mittels Breslow-Day-Test auf Homogenität der Odds Ratios – und nicht einen Test auf Homogenität der Relativen Risiken – durch. Vor allem bei höheren Risiken für ein Ereignis kann dies zu Unterschieden in den Ergebnissen führen. Aus diesem Grund wurde für die vorliegende Bewertung nachträglich eine Interaktionstestung auf Basis der Relativen Risiken mittels Q-Test vorgenommen, sofern aus der Auswertung des pU eine zum Niveau von 0,2 statistisch signifikante Effektmodifikation vorliegt. Es zeigen sich keine qualitativen Unterschiede zwischen den Testergebnissen auf Basis der Odds Ratios und der Relativen Risiken. Daher wurden die vom pU vorgelegten Testergebnisse herangezogen.

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klasse.

Für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klasse II zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klasse II ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie. Für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klassen III / IV zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klassen III / IV für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Vorhofflimmern (PT, SUEs)

Für den Endpunkt Vorhofflimmern (PT, SUEs) zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klasse.

Für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klasse II zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klasse II ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie. Für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klassen III / IV zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Empagliflozin +

optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klassen III / IV für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [22].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität

Für die nachfolgenden Endpunkte geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Ereignisse, die tödlich sind oder eine stationäre Behandlung erfordern, sind als schwer bzw. schwerwiegend anzusehen. Daher wird der Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Es liegen keine Informationen zur Zuordnung des Schweregrads für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittel EQ-5D VAS vor. Daher wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Intervention vs. Vergleich Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	k. A. vs. k. A. HR: 0,92 [0,77; 1,10] p = 0,354	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz Schweregrad der Herzinsuffizienz NYHA II	k. A. vs. k. A. HR: 0,59 [0,48; 0,73] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
NYHA III / IV	k. A. vs. k. A. HR: 0,89 [0,68; 1,16] p = 0,393	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Myokardinfarkt	k. A. vs. k. A. HR: 1,04 [0,54; 1,98] p = 0,917	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaganfall	k. A. vs. k. A. HR: 1,13 [0,72; 1,78] p = 0,591	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
renale Morbidität	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Verbesserung ≥ 15 Punkte)	28,6 % vs. 24,6 % RR: 1,13 [1,02; 1,25] RR ^c : 0,88 [0,80; 0,98] p = 0,021	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_0 < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
KCCQ-OSS; Verbesserung ≥ 15 Punkte	25,6 % vs. 23,5 % RR: 1,06 [0,95; 1,19] p = 0,264	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Intervention vs. Vergleich Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Nebenwirkungen		
SUEs Schweregrad der Herzinsuffizienz NYHA II	25,7 % vs. 30,9 % RR: 0,83 [0,74; 0,94] p < 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
NYHA III / IV	39,0 % vs. 37,3 % RR: 1,05 [0,89; 1,23] p = 0,683	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	17,3 % vs. 17,6 % RR: 0,98 [0,85; 1,13] p = 0,855	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Harnwegsinfektion	3,7 % vs. 3,9 % RR: 0,96 [0,69; 1,32] p = 0,866	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankung der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3,1 % vs. 2,6 % RR: 1,16 [0,80; 1,69] p = 0,533	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Diabetische Ketoacidose	k. A. vs. k. A. RR: k. A. p = k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3,8 % vs. 5,7 % RR: 0,66 [0,49; 0,89] p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Leber- und Gallenerkrankungen	0,9 % vs. 1,6 % RR: 0,53 [0,29; 0,98] p = 0,040 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Intervention vs. Vergleich Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Vorhofflimmern Schweregrad der Herzinsuffizienz NYHA II	1,1 % vs. 2,8 % RR: 0,41 [0,23; 0,73] p < 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
NYHA III / IV	1,7 % vs. 1,1 % RR: 1,60 [0,53; 4,85] p = 0,530	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens d. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; NYHA: New York Heart Association; OSS: Overall Summary Score; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu optimierter Standardtherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidität schwerwiegende / schwere Folgeerkrankungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz <ul style="list-style-type: none"> ▫ NYHA II Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: <ul style="list-style-type: none"> ▫ NYHA II Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, SUEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ Vorhofflimmern (PT, SUEs): <ul style="list-style-type: none"> ▫ NYHA II Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	–
NYHA: New York Heart Association; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	

In der Gesamtschau ergeben sich für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion ausschließlich positive Effekte von Empagliflozin im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Für die Gesamtpopulation zeigen sich positive Effekte für die Endpunkte Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, SUEs) und Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs). Daraus ergibt sich für diese beiden Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbar geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie für die Gesamtpopulation.

Weitere positive Effekte zeigen sich ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit Schweregrad der NYHA-Klasse II. So ergibt sich für diese Patientenpopulation für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie. In der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich für die Endpunkte SUEs und Vorhofflimmern (PT, SUEs) jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie.

Wie oben beschrieben, zeigen sich einige der positiven Effekte ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit Schweregrad der NYHA-Klasse II. Da die beobachteten Effekte in der Studie EMPEROR-Reduced jedoch insgesamt nicht quantifizierbar sind und sich außerdem auch für die Gesamtpopulation ausschließlich positive Effekte zeigen, wird der Zusatznutzen unabhängig von diesen Effektmodifikationen auf Basis der Gesamtpopulation abgeleitet.

Zusammenfassend ergibt sich somit für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie gegenüber der optimierten Standardtherapie.

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: Empagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion ^b	Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Aussage zum Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen der Studie EMPEROR-Reduced. Um sich für die Studie EMPEROR-Reduced zu qualifizieren, mussten die Patientinnen und Patienten zusätzlich zu einer LVEF \leq 40 % weitere Einschlusskriterien erfüllen (unter anderem bestimmte NT-proBNP-Schwellenwerte). Es bleibt unklar, ob sich die beobachteten Effekte auf weitere Patientinnen und Patienten der Zielpopulation übertragen lassen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der Herzinsuffizienz stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet der Fachinformation. Demnach ist Empagliflozin jetzt auch indiziert bei Erwachsenen zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion [12].

Der G-BA spezifiziert weiterhin im Rahmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass die Gabe von Empagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie erfolgen soll. Es wird eine leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung der Herzinsuffizienz sowie der Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt.

Der G-BA führt weiterhin aus, dass gemäß Leitlinienempfehlungen den Patientinnen und Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch sind, ein Wechsel von ACE-Hemmern auf Sacubitril/Valsartan empfohlen werden soll.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU bleibt trotz der therapeutischen Fortschritte während der zurückliegenden Jahre die Herzinsuffizienz bis auf wenige Ausnahmen (z. B. Herztransplantation) eine unheilbare, chronisch progrediente Erkrankung. Seiner Aussage nach werden zur Reduzierung der Mortalität, Verringerung der Symptomlast, Verbesserung der Lebensqualität und Vermeidung von Folgekomplikationen und Rehospitalisierungen neue, innovative therapeutische Optionen benötigt.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU legt die Ergebnisse einer beim Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) beauftragten Routinedatenanalyse zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zugrunde. Eine Übersicht findet sich in der folgenden Tabelle 21, die einzelnen Selektionsschritte werden im Folgenden näher beschrieben.

Tabelle 21: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Bestimmung der Ausgangspopulation: <ul style="list-style-type: none"> ▪ durchgängig versichert im Analysejahr 2019; nur bei einer Beendigung der Versicherungszeit durch Tod ist eine kürzere Versicherungszeit zulässig ▪ Angaben zu Geschlecht und Geburtsjahr ▪ 15 Jahre oder älter 	3 393 056
2	Diagnose einer Herzinsuffizienz entsprechend den Aufgreifkriterien	k. A.
3	Eingrenzung auf Erwachsene und Hochrechnung auf die erwachsene GKV-Bevölkerung des Jahres 2019	1 414 068 bis 3 655 408
4	Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (68,5 %)	968 637 bis 2 503 954
5	Extrapolation auf das Jahr 2021	1 054 952 bis 2 560 829
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Schritt 1: Bestimmung der Ausgangspopulation

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation hat der pU eine Auswertung beim InGef beauftragt. Die entsprechende Datenbank enthält longitudinale, bundesweite Daten von rund 60 deutschen gesetzlichen Krankenkassen mit ca. 6,3 Millionen Versicherten (bestehend aus hauptsächlich Betriebs- und Innungskrankenkassen). Die Größe des Datenbestands wurde laut pU auf eine 4 Millionen große Analysepopulation kondensiert, die repräsentativ für die deutsche Bevölkerung in Bezug auf Alter und Geschlecht ist. Der Studienzeitraum in der Auswertung erstreckte sich vom 01.01.2014 bis 31.12.2019.

Um die Ausgangspopulation zu bestimmen, mussten die Personen seinen Angaben zufolge folgende Kriterien erfüllen:

- durchgängig versichert im Analysejahr 2019; nur bei einer Beendigung der Versicherungszeit durch Tod ist eine kürzere Versicherungszeit zulässig,
- Angaben zu Geschlecht und Geburtsjahr, und
- 15 Jahre oder älter.

Es verbleiben 3 393 056 Personen im Datensatz für das Jahr 2019.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz

Zur Berechnung der Obergrenze wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die im Indexjahr mindestens 1 der nachfolgend genannten Diagnose-Codes für Herzinsuffizienz aus dem stationären Bereich (Haupt- oder Nebendiagnose) oder mindestens 2 bestätigte Diagnose-Codes aus dem ambulanten Bereich nach ICD-10-GM (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)

aufwiesen, wobei 1 ambulante Diagnose bei Versicherten mit vorzeitigem Ende der Versicherungszeit durch Tod ausreichte:

- I11.0 (Hypertensive Herzkrankheit mit [kongestiver] Herzinsuffizienz)
- I13.0 (Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit mit [kongestiver] Herzinsuffizienz)
- I13.2 (Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit mit [kongestiver] Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz)
- I42.- (Kardiomyopathie)
- I43.- (Kardiomyopathie bei anderenorts klassifizierten Krankheiten)
- I50.- (Herzinsuffizienz)
- I51.5 (Myokarddegeneration)
- I51.7 (Kardiomegalie)

Zur Berechnung der Untergrenze werden statt aller oben genannten ICD-10-Codes nur Codes der Linksherzinsuffizienz I50.12 (Mit Beschwerden bei stärkerer Belastung inkl.: NYHA-Stadium II), I50.13 (Mit Beschwerden bei leichter Belastung inkl.: NYHA-Stadium III), I50.14 (Mit Beschwerden in Ruhe inkl.: NYHA-Stadium IV) verwendet. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die sich daraus im Datensatz ergeben, beschreibt der pU nicht.

Schritt 3: Eingrenzung auf Erwachsene und Hochrechnung auf die erwachsene GKV-Population des Jahres 2019

Der pU rechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 geschlechts- und altersgruppenbezogen auf Basis der KM6-Statistik des entsprechenden Jahres auf die GKV-Versichertengemeinschaft hoch [26-31]. Hochgerechnet ergeben sich – laut pU unter Ausschluss der 15- bis 17-Jährigen – 1 414 068 bis 3 655 408 Patientinnen und Patienten im Jahr 2019.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion

Da auf Grundlage der ICD-10-GM-Codierung keine Differenzierung nach der Ejektionsfraktion möglich ist, legt der pU Publikationen zugrunde, um den Anteil der Betroffenen mit reduzierter Ejektionsfraktion zu bestimmen. Er definiert dabei in Übereinstimmung mit den Angaben in der Nationalen VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz [5] eine reduzierte Ejektionsfraktion über das Vorliegen einer LVEF < 40 %.

Der pU stellt 2 Publikationen mit Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion dar [18,32]. Die Angaben liegen in diesen Publikationen bei 68,2 % [18] und 68,7 % [32].

Der erstgenannte Anteilswert entstammt einer Auswertung des aktuellen Langzeitregisters für Herzinsuffizienz der ESC [18], in der eine Erfassung und Analyse von ambulanten und

stationären Patientinnen und Patienten aus spezialisierten Herzzentren erfolgt. Von April 2011 bis Januar 2015 wurden 16 354 Betroffene im ESC-Register erfasst, davon 9428 ambulante und 6926 hospitalisierte Patientinnen und Patienten. Im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie innerhalb des Registers, in der 9134 ambulante Herzinsuffizienz-Betroffene eingeschlossen und über den Zeitraum von 1 Jahr beobachtet wurden, wurden insgesamt 59,8 % der Herzinsuffizienz-Betroffenen als Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion klassifiziert. Die Klassifikation für Westeuropa (Frankreich und Österreich) ergab mit 68,2 % einen höheren Anteil an Betroffenen mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion.

Der letztgenannte Anteilswert in Höhe von 68,7 % wurde einer Auswertung dreier europäischer Register aus Norwegen, Deutschland und dem Vereinigten Königreich entnommen. Insgesamt wurden hier 10 312 ambulante Patientinnen und Patienten im Zeitraum von 1995 bis 2015 erfasst [32], wobei 59,4 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aus Norwegen, 23,0 % aus Deutschland und 17,7 % aus dem Vereinigten Königreich stammten.

Insgesamt geht der pU vor dem Hintergrund dieser Publikationen [18,32] davon aus, dass bei 68,5 % (Mittelwert) der Patientinnen und Patienten aus Schritt 3 eine chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion vorliegt. Er gibt somit 968 637 bis 2 503 954 Patientinnen und Patienten im Jahr 2019 an.

Schritt 4: Extrapolation auf das Jahr 2021

Um die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2021 zu bestimmen, verwendet der pU zunächst die Unter- und Obergrenze der Prävalenz der Herzinsuffizienz und reduzierten Ejektionsfraktion der Jahre 2014 und 2019, um jeweils eine durchschnittliche jährliche Wachstumsrate zu berechnen. Anschließend prognostiziert er auf Basis dieser Wachstumsraten die Prävalenz der Jahre 2020 bis 2026.

Für das Jahr 2021 gibt der pU dabei 1 054 952 bis 2 560 829 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an.

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU beschreibt sein Vorgehen bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation größtenteils transparent. Anzumerken sind folgende Aspekte:

Zu Schritt 1 „Bestimmung der Ausgangspopulation“

Die entsprechende Datenbank enthält longitudinale, bundesweite Daten mit ca. 6,3 Millionen Versicherten. Jedoch wurde die Größe des Datenbestands auf eine 4 Millionen große Analysepopulation kondensiert. Es ist unklar, weswegen eine Kondensierung vorgenommen wurde, da im weiteren Schritt auf Basis der KM6-Statistik hochgerechnet wird.

Zu Schritt 2 „Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz“

Der pU schließt in der Untergrenze nur Patientinnen und Patienten mit einem dokumentierten ICD-10-Code für eine Linksherzinsuffizienz mit einem NYHA-Stadium II bis IV ein, beschreibt allerdings nicht, wie viele Patientinnen und Patienten diese Kriterien im Datensatz erfüllen. Insbesondere fehlen Angaben dazu, bei wie vielen Patientinnen und Patienten mit Linksherzinsuffizienz das NYHA-Stadium dokumentiert wurde beziehungsweise bei wie vielen diese Angabe fehlt. Insgesamt ergibt sich hieraus in diesem Schritt Unsicherheit.

Zu Schritt 4 „Anteil der Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion“

Der pU geht auf Basis von 2 Publikationen [18,32] davon aus, dass bei 68,5 % der Patientinnen und Patienten eine reduzierte Ejektionsfraktion vorliegt. Allerdings beinhaltet nur eine der beiden ausgewählten Publikationen Angaben zu deutschen Patientinnen und Patienten [32] und diese stellen insgesamt mit 23 % einen verhältnismäßig kleinen Teil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dar. Die andere Publikation [18] bezieht sich auf Daten aus Frankreich und Österreich. Darüber hinaus können Publikationen aus anderen europäischen Ländern auch geringere Anteilswerte entnommen werden [14]. Es besteht daher Unsicherheit hinsichtlich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion in Deutschland.

Einordnung in vorherige Verfahren

In der Tabelle 22 wird zur Einordnung ein Abgleich mit dem Vorgehen im aktuellsten vorangegangenen Verfahren (Dapagliflozin aus dem Jahr 2020) vorgenommen.

Tabelle 22: Gegenüberstellung des Vorgehens in den Dossiers zu Dapagliflozin und Empagliflozin

	Dapagliflozin	Empagliflozin
Auswertende Institution	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
Größe der Ausgangspopulation	rund 2,7 Mio.	rund 3,4 Mio.
Alter	≥ 18 Jahren	≥ 15 Jahren
Referenzjahr in der Auswertung	2017/2018	2019
ICD-10-Codes zur Erfassung einer Herzinsuffizienz (Untergrenze)	I11.0, I13.0, I13.2 oder I50.-	I50.12, I50.13, I50.13
ICD-10-Codes zur Erfassung einer Herzinsuffizienz (Obergrenze)	I11.0, I13.0, I13.2, I42.-, I43.-, I50.-, I51.5, I51.7	identisch zum Vorgehen bei Dapagliflozin
Einschränkung auf medikamentöse Behandlung	ja	nein
Ausschluss einer chronischen Nierenerkrankung im Stadium 4 oder 5	ja	nein
Hochrechnung auf die erwachsene GKV-Bevölkerung	rund 3,4 Mio. bis 3,8 Mio.	rund 1,4 Mio. bis 3,7 Mio. (Ausschluss von Personen im Alter von 15 bis 17 Jahren)
Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion	68 %	68,5 %
Einschränkung auf symptomatische Patientinnen und Patienten (NYHA-Klasse II bis IV)	ja, sowohl bei der Untergrenze als auch bei der Obergrenze	ja, nur bei der Untergrenze
Extrapolation auf das aktuelle Jahr	nein	ja (auf das Jahr 2021)
GKV-Zielpopulation	rund 2,1 Mio. bis 2,3 Mio.	rund 1,1 Mio. bis 2,6 Mio.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; NYHA: New York Heart Association Quellen: [14,33]		

Die Untergrenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt bei Empagliflozin deutlich niedriger als im vorangegangenen Verfahren zu Dapagliflozin [14], während die Obergrenze in ähnlicher Größenordnung liegt. Der Hauptgrund der Diskrepanz in der Untergrenze liegt darin, dass bei Empagliflozin in der Untergrenze nur Patientinnen und Patienten mit einem dokumentierten ICD-10-Code für eine Linksherzinsuffizienz und mit einem klar zuordenbaren NYHA-Stadium II bis IV eingeschlossen wurden, wohingegen bei Dapagliflozin auch Patientinnen und Patienten mit unspezifischen Diagnosecodes eingeschlossen wurden, die ca. die Hälfte der Patientinnen und Patienten ausmachten. Hierzu wurde zunächst je Alters- und Geschlechtsgruppe die Verteilung der NYHA-Stadien unter den Betroffenen mit dokumentiertem NYHA-Stadium ermittelt und diese Verteilung anschließend auf diejenigen übertragen, bei denen keine Angaben zum NYHA-Stadium vorlagen [14].

Bei der Bestimmung der Obergrenze wurden zur Erfassung der Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz in beiden Verfahren zunächst die gleichen ICD-10-Codes zugrunde gelegt. Allerdings fand sich bei Dapagliflozin in der Obergrenze anschließend eine Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten mit einem NYHA-Stadium II bis IV, bei Empagliflozin sind in der Obergrenze dagegen alle NYHA-Stadien eingeschlossen. Die Zulassung von Empagliflozin beschränkt sich jedoch nur auf symptomatische Patientinnen und Patienten.

Weitere Unterschiede bestehen darin, dass bei Dapagliflozin im Gegensatz zu Empagliflozin zusätzliche Einschränkungen vorgenommen wurden (siehe Tabelle 22 sowie die zugehörige Einschätzung in der Dossierbewertung von Dapagliflozin [14]) und keine Extrapolation auf das aktuelle Betrachtungsjahr erfolgte.

Gesamtfazit

In der Gesamtschau liegt bei der vom pU ermittelten Anzahl der Patientinnen und Patienten im Abgleich mit früheren Verfahren zur Nutzenbewertung im gleichen Anwendungsgebiet (Dapagliflozin [33]) unter Berücksichtigung der vom pU gewählten Methodik zur Abschätzung der Zielpopulation (s. o.) in der **Obergrenze** insbesondere aufgrund des Einbezugs von Patientinnen und Patienten mit einem NYHA-Stadium I tendenziell eine Überschätzung vor. Die **Untergrenze** ist mit Unsicherheit behaftet: Einerseits kann der vom pU angenommene Anteil der Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion auch niedriger liegen. Andererseits impliziert das Vorgehen des pU, dass alle Patientinnen und Patienten mit einem unspezifischen NYHA-Stadium nicht der Zielpopulation zugerechnet werden, woraus sich eine Unterschätzung ergeben kann.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Prävalenz der Herzinsuffizienz mit einer reduzierten Ejektionsfraktion in den nächsten Jahren zunehmen, die Inzidenz jedoch leicht abnehmen wird. Dies ergibt sich aus der Extrapolation des pU auf Basis der von ihm ermittelten durchschnittlichen jährlichen Wachstumsraten anhand der Jahre 2014 bis 2019 für die Prävalenz bzw. 2017 bis 2019 für die Inzidenz.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 23 in Verbindung mit Tabelle 24.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für Empagliflozin eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der

zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome vorgegeben.

Der pU macht Angaben in den Abschnitten Behandlungsdauer, Verbrauch und Kosten für folgende Wirkstoffe:

- ACE-Hemmer: Benazepril, Captopril, Cilazapril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Perindopril, Ramipril und Quinapril
- Angiotensin-Rezeptorblocker: Candesartan, Losartan, Valsartan
- Betablocker: Bisoprolol, Carvedilol, Metoprololsuccinat, Nebivolol
- Mineralokortikoidrezeptorantagonisten: Eplerenon, Spironolacton
- Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor: Sacubitril/Valsartan
- If-Kanalblocker: Ivabradin
- Diuretika: Chlortalidon, Furosemid, Hydrochlorothiazid, Piretanid, Torasemid, Triamteren/Bemetizid, Triamteren/Hydrochlorothiazid und Xipamid
- Digitalisglykoside: Digitoxin, Digoxin

Zur Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome gibt der pU an, dass die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

Der pU gibt an, dass die Jahrestherapiekosten der optimierten Standardtherapie ebenfalls patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist nachvollziehbar und plausibel.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht bei Empagliflozin – in Übereinstimmung mit der Fachinformation [12] – von einer kontinuierlichen Therapie aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [12].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Empagliflozin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2021 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt für Empagliflozin keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten von Empagliflozin pro Patientin bzw. Patient mit 659,15 €. Dies ist nachvollziehbar und plausibel.

Der pU gibt an, dass die Jahrestherapiekosten der optimierten Standardtherapie patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist nachvollziehbar und plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Empagliflozin. Die Kontraindikationen stellt der pU korrekt gemäß der Fachinformation [12] dar.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Empagliflozin ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 23 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 23: Empagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion ^b	Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Aussage zum Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen der Studie EMPEROR-Reduced. Um sich für die Studie EMPEROR-Reduced zu qualifizieren, mussten die Patientinnen und Patienten zusätzlich zu einer LVEF ≤ 40 % weitere Einschlusskriterien erfüllen (unter anderem bestimmte NT-proBNP-Schwellenwerte). Es bleibt unklar, ob sich die beobachteten Effekte auf weitere Patientinnen und Patienten der Zielpopulation übertragen lassen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 24: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Empagliflozin	Erwachsene mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	1 054 952–2 560 829	In der Gesamtschau liegt bei der vom pU ermittelten Anzahl der Patientinnen und Patienten im Abgleich mit früheren Verfahren zur Nutzenbewertung im gleichen Anwendungsgebiet (Dapagliflozin [33]) unter Berücksichtigung der vom pU gewählten Methodik zur Abschätzung der Zielpopulation in der Obergrenze insbesondere aufgrund des Einbezugs von Patientinnen und Patienten mit einem NYHA-Stadium I tendenziell eine Überschätzung vor. Die Untergrenze ist mit Unsicherheit behaftet: Einerseits kann der vom pU angenommene Anteil der Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion auch niedriger liegen. Andererseits impliziert das Vorgehen des pU, dass alle Patientinnen und Patienten mit einem unspezifischen NYHA-Stadium nicht der Zielpopulation zugerechnet werden, woraus sich eine Unterschätzung ergeben kann.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 25: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahres-therapiekosten in €	Kommentar
Zu bewertendes Arzneimittel						
Empagliflozin ^b	Erwachsene mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	659,15	0	0	659,15	Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen ^c sowie der Begleitsymptome	Erwachsene mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	patientenindividuell unterschiedlich				Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und plausibel.
a. Angaben des pU b. Hinzu kommen Kosten einer optimierten Standardtherapie. c. z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf das Anwendungsgebiet „symptomatische, chro-nische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion“. Die empfohlene Dosis Empagliflo-zin beträgt einmal täglich 10 mg. Empagliflozin Tabletten können unabhängig von den Mahl-zeiten eingenommen werden und werden im Ganzen mit Wasser geschluckt. Bei versäumter Einnahme sollte diese sobald der Patient daran denkt eingenommen werden, jedoch sollte keine Einnahme einer doppelten Dosis am gleichen Tag erfolgen.

Bei Patienten die Empagliflozin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin verabreicht bekommen, kann unter Umständen eine niedrigere Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken.

Bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit oder ohne Typ-2-Diabetes mellitus kann eine Therapie mit Empagliflozin 10 mg bis zu einer eGFR von 20 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl von 20 ml/min begonnen oder fortgesetzt werden. Empagliflozin sollte bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder bei Dialysepatienten nicht angewendet werden. Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund begrenzter Erfahrung bei der Behandlung von Herzinsuffizienz mit Empagliflozin bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird die Anwendung von Empagliflozin bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen. Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, sollte das erhöhte Risiko eines Volumenmangels berücksichtigt werden. Keine altersabhängige Dosisanpassung ist erforderlich. Bei Patienten, die 85 Jahre oder älter sind, wird der Beginn einer Therapie mit Empagliflozin wegen der begrenzten therapeutischen Erfahrungen nicht empfohlen. Die Anwendung von Jardiance bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da es bei diesen Patienten nicht untersucht wurde.

Empagliflozin ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Bestandteile, wie z.B. Lactose.

SGLT-2-Inhibitoren sind bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Ketoazidose sowie bei Patienten, bei denen eine durch Empagliflozin induzierte Blutdrucksenkung ein Risiko dar-stellen könnte, mit Vorsicht anzuwenden. Die Kontrolle der Nierenfunktion wird bei einer The- rapie mit Empagliflozin empfohlen ebenso wie eine sorgfältige Überwachung des Volumensta-tus und der Elektrolyte bei Patienten mit Erkrankungen, die zu Flüssigkeitsverlust führen kön-nen. Bei älteren Patienten ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu Volu-menmangel führen können, besonders auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten. Bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen sollte eine Unterbrechung der Jardiance The- rapie in Erwägung gezogen werden. Bei Verdacht

auf Fournier-Gangrän ist Jardiance abzusetzen und unverzüglich eine Behandlung einzuleiten. Wie bei allen Diabetes Patienten üblich, ist es wichtig, die Patienten hinsichtlich der regelmäßigen präventiven Fußpflege zu beraten. Hinsichtlich der Überwachung der Blutzuckerkontrolle werden andere Methoden als die mittels 1,5 AG-Test empfohlen.

Ausführlichere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Empagliflozin sieht der Risk-Management-Plan Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation vor.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation* 2021; 143(6): 516-525. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052186>.
4. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA et al. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(3): 243-255. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.008>.
5. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz; Langfassung; Version 2 [online]. 2019 [Zugriff: 16.07.2021]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/archiv/pdf/herzinsuffizienz-3aufl-vers2-lang.pdf>.
6. Boehringer Ingelheim. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg compared to placebo, in patients with chronic Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF); study 1245.121; Clinical Trial Report [unveröffentlicht]. 2020.
7. Boehringer Ingelheim. EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced) [online]. 2021 [Zugriff: 12.08.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057977>.
8. Boehringer Ingelheim International. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg compared to placebo, in patients with chronic Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF) [online]. [Zugriff: 12.08.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002280-34.
9. Boehringer Ingelheim Pharma. Empagliflozin outcome trial in patients with chronic heart failure [online]. 2018 [Zugriff: 12.08.2021]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=19605>.

10. European Medicines Agency. Extension of indication variation assessment report; Jardiance [online]. 2021 [Zugriff: 22.09.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0055-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
11. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1413-1424. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>.
12. Boehringer Ingelheim, Lilly. Jardiance Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 16.07.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
13. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995-2008. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 30.09.2021]. URL: <https://www.iqwig.de/download/a20-113-dapagliflozin-nutzenbewertung-35a-sgb-v-v1-1.pdf>.
15. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz; Langfassung; Version 3 [online]. 2021 [Zugriff: 24.09.2021]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/pdf/herzinsuffizienz-3aufl-vers3.pdf>.
16. 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. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
17. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013; 15(7): 808-817. <https://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hft050>.
18. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM 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. *Eur J Heart Fail* 2017; 19(12): 1574-1585. <https://dx.doi.org/10.1002/ejhf.813>.
19. von Scheidt W, Zugck C, Pauschinger M et al. Characteristics, management modalities and outcome in chronic systolic heart failure patients treated in tertiary care centers: results from the EVIDence based TreAtment in Heart Failure (EVITA-HF) registry. *Clin Res Cardiol* 2014; 103(12): 1006-1014. <https://dx.doi.org/10.1007/s00392-014-0743-x>.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 20. Mai 2021 [online]. 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf.
21. Rogers JK, Yaroshinsky A, Pocock SJ et al. Analysis of recurrent events with an associated informative dropout time: Application of the joint frailty model. *Stat Med* 2016; 35(13): 2195-2205. <https://dx.doi.org/10.1002/sim.6853>.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf.
24. Higgins JP, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. *Clin Trials* 2008; 5(3): 225-239. <https://dx.doi.org/10.1177/1740774508091600>.
25. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
26. Bundesministerium für Gesundheit. Mitgliederstatistik KM6 2014 [online]. 2014 [Zugriff: 02.06.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2014neu.xls.
27. Bundesministerium für Gesundheit. Mitgliederstatistik KM6 2015 [online]. 2015 [Zugriff: 02.06.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2015.xls.
28. Bundesministerium für Gesundheit. Mitgliederstatistik KM6 2016 [online]. 2016 [Zugriff: 02.06.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2016.xls.
29. Bundesministerium für Gesundheit. Mitgliederstatistik KM6 2017 [online]. 2017 [Zugriff: 02.06.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2017.xlsx.

30. Bundesministerium für Gesundheit. Mitgliederstatistik KM6 2018 [online]. 2018 [Zugriff: 02.06.2021]. URL:

https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2018.xlsx.

31. Bundesministerium für Gesundheit. Mitgliederstatistik KM6 2019 [online]. 2019 [Zugriff: 02.06.2021]. URL:

https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2019.xlsx.

32. Frohlich H, Rosenfeld N, Tager T et al. Epidemiology and long-term outcome in outpatients with chronic heart failure in Northwestern Europe. Heart 2019; 105(16): 1252-1259. <https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314256>.

33. AstraZeneca. Dapagliflozin (Forxiga 5 und 10 mg Filmtabletten); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 16.03.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/615/#dossier>.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(heart OR cardiac) AND (empagliflozin OR BI-10773)

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(empagliflozin* OR BI-10773 OR BI10773 OR (BI 10773)) AND (heart OR cardiac)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://origin-apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
Suche 1: heart AND empagliflozin OR heart AND BI10773 OR heart AND BI 10773 OR heart AND BI-10773
Suche 2: cardiac AND empagliflozin OR cardiac AND BI10773 OR cardiac AND BI 10773 OR cardiac AND BI-10773

Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

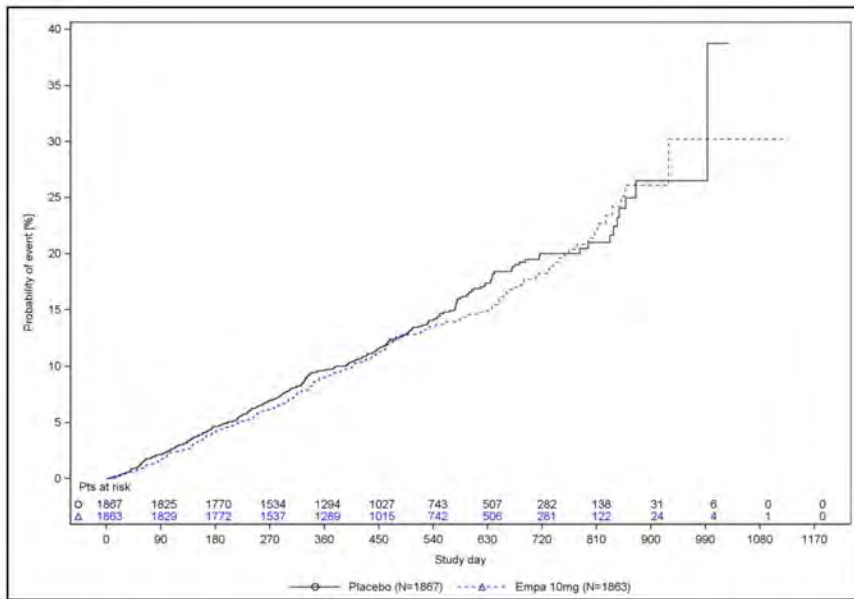


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtmortalität der Studie EMPEROR-Reduced – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

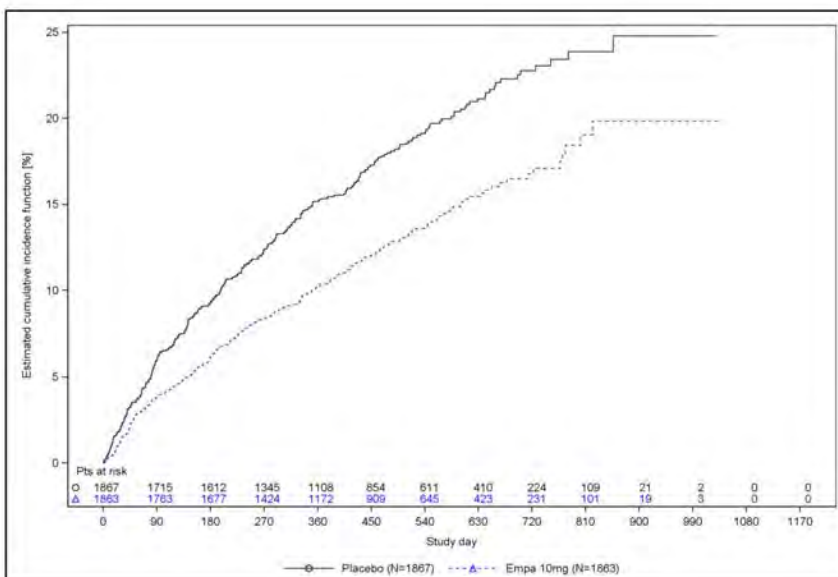


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz der Studie EMPEROR-Reduced – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

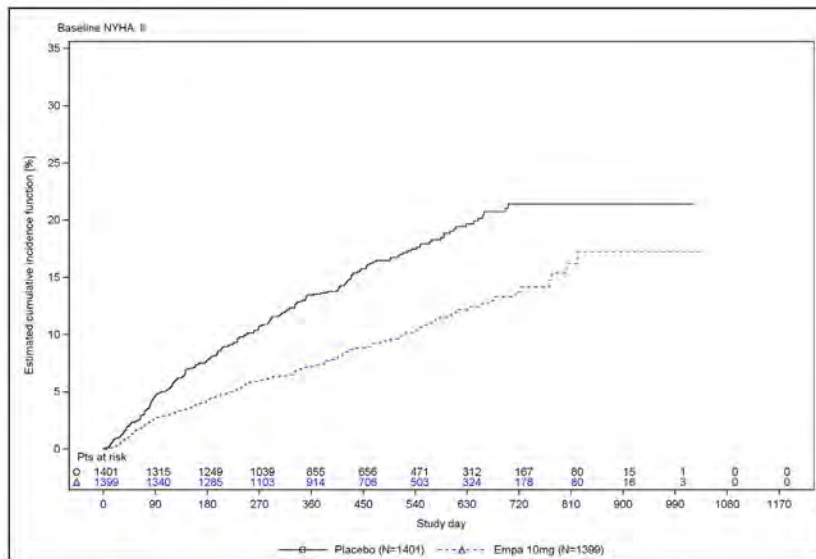


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz der Studie EMPEROR-Reduced – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Subgruppe NYHA-Stadium II)

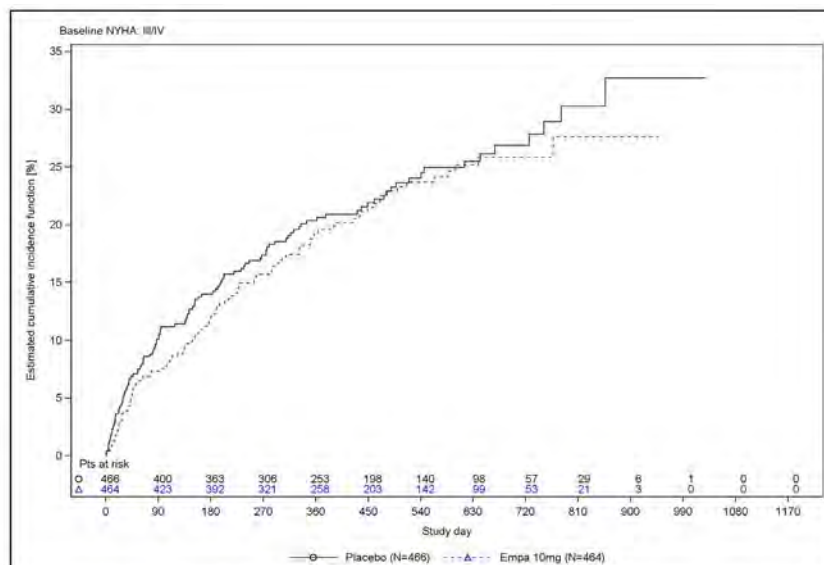


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz der Studie EMPEROR-Reduced – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Subgruppe NYHA-Stadium III / IV)

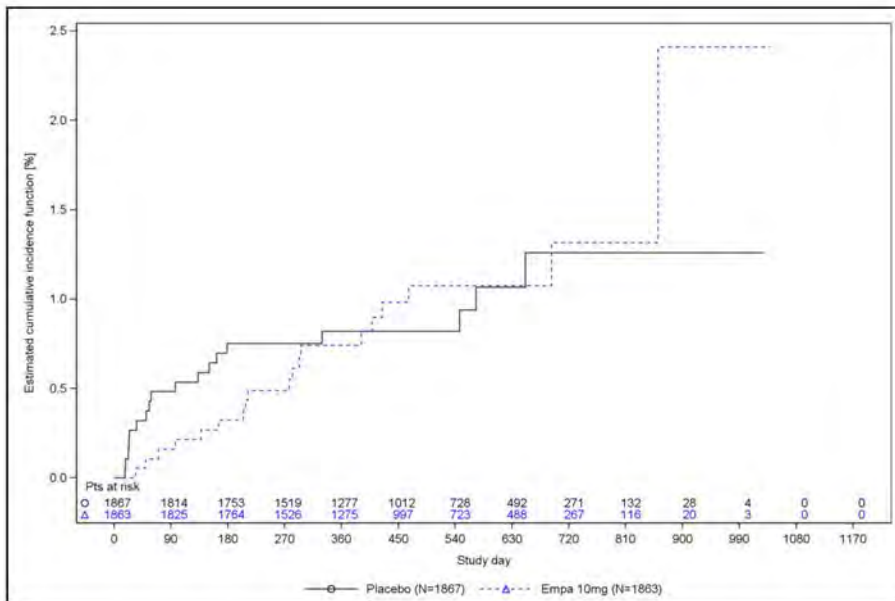


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich + nicht tödlich) der Studie EMPEROR Reduced – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

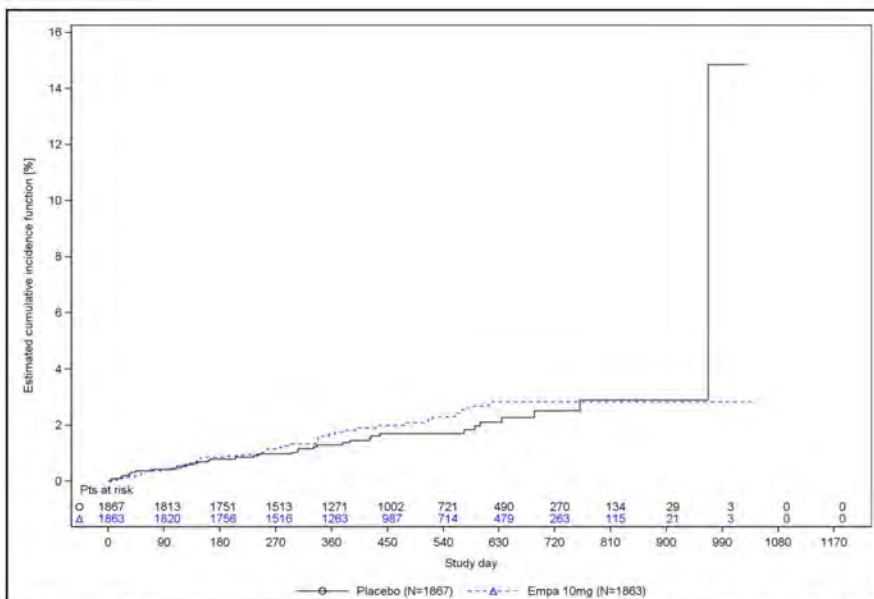


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaganfall (tödlich + nicht tödlich) der Studie EMPEROR Reduced – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 0,2 % der Patientinnen und Patienten auftraten.

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 1863	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 1863
EMPEROR-Reduced		
Gesamtrate UEs^c	1420 (76,2)	1463 (78,5)
SOCs		
Herzerkrankungen	571 (30,6)	697 (37,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	510 (27,4)	542 (29,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	411 (22,1)	476 (25,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	284 (15,2)	265 (14,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	280 (15,0)	275 (14,8)
Gefäßerkrankungen	241 (12,9)	239 (12,8)
Erkrankungen des Nervensystems	239 (12,8)	211 (11,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	190 (10,2)	222 (11,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	189 (10,1)	214 (11,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	177 (9,5)	208 (11,2)
Untersuchungen	154 (8,3)	188 (10,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	176 (9,4)	147 (7,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	129 (6,9)	128 (6,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	79 (4,2)	108 (5,8)
Psychiatrische Erkrankungen	82 (4,4)	91 (4,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	59 (3,2)	69 (3,7)
Augenerkrankungen	57 (3,1)	45 (2,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	57 (3,1)	49 (2,6)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	52 (2,8)	54 (2,9)
Endokrine Erkrankungen	28 (1,5)	44 (2,4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	26 (1,4)	28 (1,5)
PTs		
Herzinsuffizienz	332 (17,8)	444 (23,8)
Vorhofflimmern	68 (3,7)	90 (4,8)
Tachykardie ventrikulär	56 (3,0)	37 (2,0)
Stauungsinsuffizienz	26 (1,4)	41 (2,2)
Angina pectoris	17 (0,9)	34 (1,8)

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie
	N = 1863	N = 1863
Herzinsuffizienz chronisch	18 (1,0)	32 (1,7)
Herzinsuffizienz akut	19 (1,0)	29 (1,6)
Akuter Myokardinfarkt	24 (1,3)	18 (1,0)
Vorhofflattern	12 (0,6)	19 (1,0)
Pneumonie	97 (5,2)	100 (5,4)
Nasopharyngitis	89 (4,8)	94 (5,0)
Harnwegsinfektion	69 (3,7)	72 (3,9)
Bronchitis	56 (3,0)	70 (3,8)
Infektion der oberen Atemwege	56 (3,0)	64 (3,4)
Grippe	29 (1,6)	39 (2,1)
Gastroenteritis	16 (0,9)	24 (1,3)
Zellulitis	19 (1,0)	12 (0,6)
Hyperkaliaemie	101 (5,4)	115 (6,2)
Hyperurikaemie	63 (3,4)	115 (6,2)
Diabetes mellitus	46 (2,5)	48 (2,6)
Gicht	33 (1,8)	46 (2,5)
Diabetes mellitus Typ 2	27 (1,4)	42 (2,3)
Hypoglykaemie	38 (2,0)	35 (1,9)
Hypokaliaemie	33 (1,8)	28 (1,5)
Dehydratation	25 (1,3)	21 (1,1)
Hyperglykaemie	24 (1,3)	19 (1,0)
Hypertriglyzeridaemie	14 (0,8)	23 (1,2)
Obstipation	57 (3,1)	27 (1,4)
Diarrhoe	49 (2,6)	50 (2,7)
Uebelkeit	28 (1,5)	28 (1,5)
Abdominalschmerz	26 (1,4)	14 (0,8)
Dyspepsie	16 (0,9)	20 (1,1)
Erbrechen	13 (0,7)	20 (1,1)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	105 (5,6)	93 (5,0)
Akute Nierenschädigung	35 (1,9)	55 (3,0)
Nierenversagen	44 (2,4)	48 (2,6)
Chronische Nierenerkrankung	22 (1,2)	19 (1,0)
Mikroalbuminurie	19 (1,0)	13 (0,7)
Hypotonie	130 (7,0)	119 (6,4)
Hypertonie	39 (2,1)	34 (1,8)
Schwindelgefuehl	55 (3,0)	49 (2,6)

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 1863	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 1863
	Kopfschmerzen	35 (1,9)
Synkope	33 (1,8)	26 (1,4)
Ischaemischer Schlaganfall	19 (1,0)	20 (1,1)
Husten	53 (2,8)	52 (2,8)
Dyspnoe	28 (1,5)	53 (2,8)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	29 (1,6)	22 (1,2)
Ermuedung	35 (1,9)	28 (1,5)
Oedem peripher	22 (1,2)	35 (1,9)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	25 (1,3)	30 (1,6)
Tod	20 (1,1)	27 (1,4)
Rueckenschmerzen	35 (1,9)	43 (2,3)
Arthralgie	29 (1,6)	21 (1,1)
Schmerz in einer Extremitaet	26 (1,4)	25 (1,3)
Osteoarthrose	19 (1,0)	19 (1,0)
Glomerulaere Filtrationsrate vermindert	12 (0,6)	19 (1,0)
Sturz	43 (2,3)	27 (1,4)
Kontusion	22 (1,2)	15 (0,8)
Pruritus	30 (1,6)	28 (1,5)
Anaemie	43 (2,3)	62 (3,3)
Schlaflosigkeit	28 (1,5)	37 (2,0)
Depression	19 (1,0)	24 (1,3)
Hypothyreose	17 (0,9)	28 (1,5)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.
b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
c. UEs inklusive der Ereignisse, die auf die Verschlechterung der Grunderkrankung zurueckzufuehren sind.

MedDRA: Medizinisches Woerterbuch fuer Aktivitaeten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwueschtes Ereignis

Tabelle 27: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 1863	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 1863
EMPEROR-Reduced		
Gesamtrate SUEs^c	772 (41,4)	896 (48,1)
SOCs		
Herzerkrankungen	500 (26,8)	634 (34,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	139 (7,5)	136 (7,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	71 (3,8)	107 (5,7)
Erkrankungen des Nervensystems	94 (5,0)	74 (4,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	54 (2,9)	70 (3,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	44 (2,4)	63 (3,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	60 (3,2)	43 (2,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	53 (2,8)	41 (2,2)
Gefaesserkrankungen	52 (2,8)	51 (2,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	34 (1,8)	46 (2,5)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	40 (2,1)	44 (2,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	16 (0,9)	30 (1,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	15 (0,8)	24 (1,3)
PTs		
Herzinsuffizienz	332 (17,8)	444 (23,8)
Tachykardie ventrikulaer	55 (3,0)	37 (2,0)
Vorhofflimmern	24 (1,3)	44 (2,4)
Stauungsinsuffizienz	26 (1,4)	41 (2,2)
Herzinsuffizienz chronisch	18 (1,0)	32 (1,7)
Cardiac failure chronic	19 (1,0)	29 (1,6)
Akuter Myokardinfarkt	24 (1,3)	18 (1,0)
Pneumonie	53 (2,8)	62 (3,3)
Akute Nierenschädigung	35 (1,9)	55 (3,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	17 (0,9)	27 (1,4)
Ischaemischer Schlaganfall	19 (1,0)	20 (1,1)
Tod	20 (1,1)	27 (1,4)

Tabelle 27: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 1863	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 1863
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. SUEs inklusive der Ereignisse, die auf die Verschlechterung der Grunderkrankung zurückzuführen sind. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 28: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 1863	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 1863
EMPEROR-Reduced		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	322 (17,3)	328 (17,6)
Herzerkrankungen	126 (6,8)	128 (6,9)
Herzinsuffizienz	65 (3,5)	68 (3,7)
Akuter Myokardinfarkt	11 (0,6)	6 (0,3)
Herzstillstand	9 (0,5)	7 (0,4)
Herzinsuffizienz akut	6 (0,3)	8 (0,4)
Myokardinfarkt	8 (0,4)	8 (0,4)
Stauungsinsuffizienz	4 (0,2)	7 (0,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	42 (2,3)	53 (2,8)
Tod	16 (0,9)	26 (1,4)
Ploetzlicher Herztod	8 (0,4)	10 (0,5)
Herztod	4 (0,2)	7 (0,4)
Ploetzlicher Tod	5 (0,3)	5 (0,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	28 (1,5)	20 (1,1)
Harnwegsinfektion	7 (0,4)	5 (0,3)
Pneumonie	4 (0,2)	6 (0,3)
Septischer Schock	6 (0,3)	3 (0,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	22 (1,2)	24 (1,3)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	9 (0,5)	3 (0,2)
Akute Nierenschädigung	2 (0,1)	8 (0,4)
Nierenversagen	4 (0,2)	5 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	18 (1,0)	23 (1,2)
Ischaemischer Schlaganfall	3 (0,2)	8 (0,4)
Apoplektischer Insult	5 (0,3)	5 (0,3)
Gefaesserkrankungen	15 (0,8)	10 (0,5)
Hypotonie	8 (0,4)	4 (0,2)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 0,2$ % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.		
b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

**Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität
(Gesamthospitalisierung, Gesundheitszustand [EQ-5D VAS]) und
gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KCCQ-OSS)**

Tabelle 29: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich:
Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie HR [95 %-KI]; p-Wert
	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 (%)	
EMPEROR-Reduced					
Morbidität					
Gesamthospitalisierung					
1. Ereignis	1863	k. A. 688 (36,9)	1867	k. A. 796 (42,6)	0,82 [0,74; 0,90]; < 0,001 ^a
inklusive wiederholter Ereignisse	1863	Anzahl Ereignisse 1364	1867	Anzahl Ereignisse 1570	HR _{JFM} ^b : 0,85 [0,75; 0,95]; 0,007
<p>a. 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>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; JFM: Joint-Frailty-Modell; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

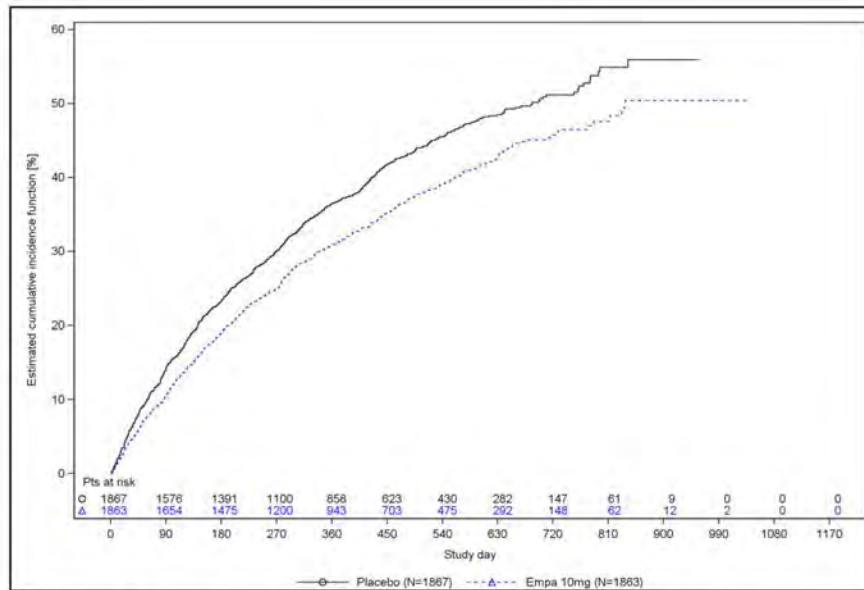


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamthospitalisierung der Studie EMPEROR-Reduced – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Tabelle 30: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
EMPEROR-Reduced (Woche 52)					
Morbidity					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
Verbesserung ≥ 7 Punkte ^c	1733	750 (43,3)	1710	657 (38,4)	1,11 [1,03; 1,19]; 0,005
Verbesserung ≥ 10 Punkte ^c	1733	734 (42,4)	1710	643 (37,6)	1,11 [1,03; 1,20]; 0,007
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Verbesserung ≥ 5 Punkte ^d					
KCCQ-OSS	1740	876 (50,3)	1709	800 (46,8)	1,07 [1,01; 1,14]; 0,035
Domänen (ergänzend dargestellt)					
körperliche Einschränkung	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Symptome (KCCQ-TSS)	1740	812 (46,7)	1709	751 (43,9)	1,04 [0,98; 1,12]; 0,217
soziale Einschränkung	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
psychische Einschränkung	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
a. fehlende Werte wurden mittels LOCF ersetzt (27 % vs. 26 %)					
b. Log-Link-Poisson-Modell mit „robusten Varianzschätzern“; adjustiert bezüglich Region, Geschlecht, Alter, Diabetesstatus, LVEF, eGFR-Wert und dem Ausgangswert zu Studienbeginn					
c. definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte bzw. 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 52 (Skalenspannweite: 0-100 Punkte)					
d. definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 5 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 52 (Skalenspannweite: 0-100 Punkte)					
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; 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 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OSS: Overall Summary Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TSS: Total Symptom Score; VAS: visuelle Analogskala					

Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Osterziel, Karl Josef	nein	nein	ja	ja	nein	ja	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?