IQWiG-Berichte – Nr. 1382

Empagliflozin (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A22-39
Version: 1.0
Stand: 29.06.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

31.03.2022

Interne Auftragsnummer

A22-39

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, Praxis für Kardiologie und Kinderkardiologie, Amberg

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.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Philip Böhler
- Nadia Abu-Rajab
- Katharina Frangen
- Ulrich Grouven
- Philip Kranz
- Annika Orland
- Sabine Ostlender
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Empagliflozin, Herzinsuffizienz, Nutzenbewertung, NCT03057951

Keywords

Empagliflozin, Heart Failure, Benefit Assessment, NCT03057951

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 **13**
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool **14**
2.3.1 Eingeschlossene Studien 15
2.3.2 Studiencharakteristika 15
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen **29**
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte 29
2.4.2 Verzerrungspotenzial 34
2.4.3 Ergebnisse 35
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren 43
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 **53**
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) **53**
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 53
3.1.2 Therapeutischer Bedarf 53
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation 53
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 56
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) **58**
3.2.1 Behandlungsdauer 58
3.2.2 Verbrauch 58

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 58
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 58
3.2.5 Jahrestherapiekosten ... 58
3.2.6 Versorgungsanteile ... 59
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung ... 60
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete ... 60
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 60
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen ... 61
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 62
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 63
5 Literatur ... 65
Anhang A Suchstrategien ... 70
Anhang B Kaplan-Meier-Kurven und kumulative Inzidenzkurven ... 71
Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen ... 74
Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (Gesamthospitalisierung) ... 81
Anhang E Ergänzende Darstellung von Subgruppenergebnissen zur Morbidität (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz in den Subgruppen mit / ohne T2DM bzw. CKD) ... 83
Anhang F Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ... 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 12
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Empagliflozin 13
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie 15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie 16
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie 17
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie 19
Tabelle 9: Angaben zu Herzinsuffizienz-Therapien bzw. Begleitbehandlungen, Antihypertensiva, Antikoagulantien, Antidiabetika und Lipidsenker – 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 28
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie 28
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie 31
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie 34
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie 36
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie 38
Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie 44
Tabelle 17: Subgruppen (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie 45

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..... 54
Tabelle 22: Empagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 60
Tabelle 23: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation 61
Tabelle 24: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr 62
Tabelle 25: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie 74
Tabelle 26: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie 78
Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie 79
Tabelle 28: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie 81
Tabelle 29: Subgruppen (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – 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-Preserved – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie 71

Abbildung 2: Kumulative Inzidenzkurven für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Zeit bis zum ersten Ereignis; Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Ereignis) der Studie EMPEROR-Preserved – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie 71

Abbildung 3: Kumulative Inzidenzkurven für den Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich + nicht tödlich; Tod aus anderer Ursache als Myokardinfarkt als konkurrierendes Ereignis) der Studie EMPEROR-Preserved – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie 72

Abbildung 4: Kumulative Inzidenzkurven für den Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich + nicht tödlich; Tod aus anderer Ursache als Myokardinfarkt als konkurrierendes Ereignis) der Studie EMPEROR-Preserved – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Subgruppe der Männer) 72

Abbildung 5: Kumulative Inzidenzkurven für den Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich + nicht tödlich; Tod aus anderer Ursache als Myokardinfarkt als konkurrierendes Ereignis) der Studie EMPEROR-Preserved – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Subgruppe der Frauen)..... 73

Abbildung 6: Kumulative Inzidenzkurven für den Endpunkt Schlaganfall (tödlich + nicht tödlich; Tod aus anderer Ursache als Schlaganfall als konkurrierendes Ereignis) der Studie EMPEROR-Preserved – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie 73

Abbildung 7: Kumulative Inzidenzkurven für den Endpunkt Gesamthospitalisierung (Zeit bis zum ersten Ereignis; Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Ereignis) der Studie EMPEROR-Preserved – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie 82

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Nierenerkrankung)
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
ESC	European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
ICD-10-GM	internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JFM	Joint-Frailty-Modell
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NT-proBNP	N-terminal pro-Brain natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung
OSS	Overall Summary Score (Gesamtsummenscore)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT	Sodium dependent Glucose Transporter (Natrium-Glucose-Cotransporter)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

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 31.03.2022 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, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, 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 Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und 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 31.03.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin im Vergleich mit einer optimierten Standardtherapie der zugrundeliegenden Erkrankungen als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF).

Eine HFpEF ist im Kontext der vorliegenden Bewertung definiert als Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) > 40 %. Diese Definition umfasst somit sowohl Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF) (LVEF 40 bis 49 %) als auch mit einer HFpEF (LVEF ≥ 50 %) gemäß Definition der aktuellen Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) zur chronischen Herzinsuffizienz.

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 erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)[b]	Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome[c]
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Eine HFpEF ist im Kontext der vorliegenden Bewertung definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %. c. Es wird davon ausgegangen, dass die Gabe von Empagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie erfolgt und dass die Patienten in beiden Studienarmen optimal behandelt werden: Es wird eine leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung der Herzinsuffizienz und Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt. Eine Anpassung der Basis- / Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse des Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der 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; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome. Dieser Wortlaut entspricht der ursprünglichen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus dem Jahr 2016. Der G-BA hat den Wortlaut der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Jahr 2019 angepasst. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber der aktualisierten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA aus dem Jahr 2019.

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

Studienpool und Studiendesign

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin im Vergleich mit einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion wird die Studie EMPEROR-Preserved herangezogen.

Bei der Studie EMPEROR-Preserved handelt es sich um eine placebokontrollierte doppelblinde RCT. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der New York Heart Association(NYHA)-Klassen II bis IV mit erhaltener Ejektionsfraktion, definiert als LVEF > 40 %. Die Patientinnen und Patienten mussten vorab definierte erhöhte N-terminal pro-Brain natriuretic Peptide(NT-proBNP)-Werte aufweisen (für eine detaillierte Beschreibung dieses Einschlusskriteriums siehe unten) und entweder unter einer strukturellen Herzerkrankung leiden oder innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening aufgrund Ihrer Herzinsuffizienz hospitalisiert worden sein.

Insgesamt wurden 5988 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Empagliflozin (N = 2997) oder Placebo (N = 2991) zugeordnet. Gemäß Studienprotokoll sollten die Studienteilnehmer mit dem besten Therapiestandard gemäß lokaler Leitlinien und Empfehlungen für Herzinsuffizienz und ggf. Diabetes mellitus behandelt werden.

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

Die Patientinnen und Patienten in der Studie EMPEROR-Preserved mussten als Einschlusskriterium beim Screening zusätzlich zu einer LVEF > 40 % und einer strukturellen

Herzerkrankung oder einer vorangegangenen Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ≤ 12 Monate vor dem Screening erhöhte NT-proBNP-Werte aufweisen:

- > 300 pg/ml für Patientinnen und Patienten ohne Vorhofflimmern oder Vorhofflattern
- > 900 pg/ml für Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern oder Vorhofflattern

Gemäß der aktuellen NVL zur chronischen Herzinsuffizienz ist der zur Erfüllung der Diagnosekriterien einer HFpEF erforderliche Schwellenwert jedoch bereits bei einem NT-proBNP-Wert > 125 pg/ml überschritten. Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet mit NT-proBNP-Werten zwischen 125 pg/ml und 300 pg/ml wurden somit nicht in die Studie EMPEROR-Preserved eingeschlossen. Die erforderlichen höheren Schwellenwerte des NT-proBNP in den Einschlusskriterien führen dabei zu einer starken Selektion der Studienpopulation: So wurden ca. 38 % aller Patientinnen und Patienten, die am Screening teilnahmen, allein aufgrund zu niedriger NT-proBNP-Werte nicht in die Studie EMPEROR-Preserved eingeschlossen. Es ist daher unklar, ob sich die beobachteten Effekte in der Studie EMPEROR-Preserved auf alle Patientinnen und Patienten mit einer HFpEF übertragen lassen bzw. ob die Studienpopulation die Gesamtpopulation im deutschen Versorgungskontext vollständig abbildet.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die HFpEF existieren bislang keine wirksamen spezifischen Therapien, sodass der Behandlung der Grunderkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) und chronische Nierenerkrankung (CKD), sowie der Begleitsymptome eine besondere Bedeutung zukommt. In die Studie EMPEROR-Preserved wurde hinsichtlich der Grunderkrankungen eine heterogene Patientenpopulation eingeschlossen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA wurde dabei nicht für alle anhand der Grunderkrankungen abgrenzbaren Teilpopulationen umgesetzt. Dies wird im Folgenden beschrieben.

1) Patientinnen und Patienten ohne T2DM und ohne CKD

   Da für die Patientinnen und Patienten mit einer HFpEF ohne T2DM und ohne CKD keine klaren Therapieempfehlungen zur Behandlung der HFpEF existieren und in der Studie EMPEROR-Preserved jegliche Begleitbehandlung mit Ausnahme der Natrium-Glucose-Cotransporter 2(SGLT-2)-Inhibitoren im Ermessen der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes erlaubt war, wird von einer hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Teilpopulation in der Studie EMPEROR-Preserved ausgegangen.

2) Patientinnen und Patienten ohne T2DM und mit CKD

   Zur Behandlung der CKD bieten SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin) nach neuen Erkenntnissen unabhängig vom Vorliegen eines T2DM ebenfalls einen Zusatznutzen und werden bereits vereinzelt in Leitlinien empfohlen. Es ist unklar, inwiefern der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung der CKD bereits Eingang in den deutschen

Versorgungskontext gefunden hat. Da SGLT-2-Inhibitoren in der Studie EMPEROR-Preserved mit Ausnahme der Studienmedikation im Interventionsarm verboten waren, wurden die Patientinnen und Patienten mit CKD womöglich nicht optimal behandelt. Hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit CKD bestehen somit Unsicherheiten.

3) Patientinnen und Patienten mit T2DM und mit CKD

Die Empfehlungen der NVL zum T2DM sehen für Patientinnen und Patienten mit T2DM und klinisch relevanter kardiovaskulärer Erkrankung bei Indikation zur medikamentösen Therapie eine Behandlung mit Metformin in Kombination mit einem SGLT-2-Inhibitor oder einem GLP-1-Rezeptoragonisten vor. Wie in der Dossierbewertung A21-109 beschrieben, liegt für die Behandlung des T2DM mit SGLT-2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten bei Patientinnen und Patienten mit zusätzlich bestehender CKD jedoch nur begrenzte Evidenz vor. Dies ist darin begründet, dass in die diesen Empfehlungen zugrundeliegenden Studien zum Großteil Patientinnen und Patienten ohne CKD eingeschlossen wurden. Allerdings werden SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin) nach neuen Erkenntnissen (siehe vorherigen Absatz zu Teilpopulation 2) auch in der Therapie der CKD unabhängig vom Vorliegen eines T2DM empfohlen. Daher bestehen für Patientinnen und Patienten mit T2DM und CKD aufgrund des Verbots von SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm dieselben Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wie für Patientinnen und Patienten ohne T2DM und mit CKD, da die CKD womöglich nicht optimal behandelt wurde.

4) Patientinnen und Patienten mit T2DM und ohne CKD

Für Patientinnen und Patienten mit T2DM und klinisch relevanter kardiovaskulärer Erkrankung bei Indikation zur medikamentösen Therapie sehen die Empfehlungen der NVL zum T2DM eine Behandlung mit Metformin in Kombination mit einem SGLT-2-Inhibitor oder einem GLP-1-Rezeptoragonisten vor. Für Patientinnen und Patienten mit T2DM und ohne gleichzeitig vorliegende CKD besteht somit eine klare Therapieindikation für SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptoragonisten. Eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren mit Ausnahme der Prüfmedikation Empagliflozin im Interventionsarm war jedoch nicht erlaubt. Eine Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten war zwar möglich, wurde jedoch kaum durchgeführt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde somit für Patientinnen und Patienten mit T2DM und ohne CKD in der Studie EMPEROR-Preserved nicht umgesetzt.

Zusammenfassend ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie EMPEROR-Preserved nur für Patientinnen und Patienten ohne T2DM und ohne CKD (Teilpopulation 1) hinreichend umgesetzt. Für Patientinnen und Patienten mit / ohne T2DM und mit CKD (Teilpopulationen 2 und 3) ist die Umsetzung unklar, da Unsicherheiten aufgrund des fehlenden Einsatzes von SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung der CKD bestehen. Aufgrund dieser Unsicherheit können für die Teilpopulationen 1 bis 3 maximal Anhaltspunkte, z. B. für einen Zusatznutzen,

abgeleitet werden. Für die Teilpopulation 4 wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt, somit kann für diese Teilpopulation kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Darüber hinaus geht aus den vorgelegten Auswertungen des pU nicht hervor, wie groß die einzelnen Teilpopulationen sind, sodass der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation mit hinreichender bzw. unklarer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unbekannt ist. Trotz dieser Einschränkungen wird die Gesamtpopulation der Studie EMPEROR-Preserved zur Nutzenbewertung herangezogen. Dies wird im Folgenden begründet und die Konsequenzen für die Aussagesicherheit der Studie werden beschrieben.

Begründung für die Berücksichtigung der Gesamtpopulation der Studie EMPEROR-Preserved

Es ist unklar, wie groß die oben beschriebenen 4 Teilpopulationen im Vergleich zur Gesamtpopulation sind, da keine entsprechenden Subgruppenanalysen vorliegen. Dadurch kann nicht exakt bestimmt werden, für welchen Anteil der Gesamtpopulation der Studie EMPEROR-Preserved die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde, unklar umgesetzt oder hinreichend umgesetzt wurde.

Aufgrund der Pathogenese der CKD kann jedoch von einer relevanten Überlappung der Patientinnen und Patienten mit T2DM und CKD ausgegangen werden. Dies bedeutet, dass die Teilpopulation 4 (T2DM ohne CKD), in der die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde, mit hinreichender Sicherheit nur einen relativ geringen Anteil der Gesamtpopulation der Studie EMPEROR-Preserved ausmacht. Im Dossier des pU liegen außerdem Subgruppenauswertungen für Patientinnen und Patienten mit und ohne T2DM sowie für die Patientinnen und Patienten mit und ohne CKD vor. Dort zeigen sich hinsichtlich der Merkmale CKD und T2DM hinreichend konsistente Effekte im Vergleich zur Gesamtpopulation. Die beobachteten Effekte in der Gesamtpopulation können somit nicht maßgeblich durch den nur geringen Anteil von Patientinnen und Patienten aus Teilpopulation 4 mit fehlender Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedingt sein. Zudem werden die beobachteten Effekte in der Gesamtpopulation für die Bewertung der relevanten Teilpopulationen 1 bis 3 durch diese Subgruppenauswertungen nicht infrage gestellt. Daher wird trotz der beschriebenen Unsicherheiten die Gesamtpopulation der Studie zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Allerdings kann aufgrund dieser Unsicherheiten das Ausmaß der beobachteten Effekte in der Gesamtpopulation nicht quantifiziert werden. Zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens sind zum einen separate Auswertungen für die Teilpopulationen 1 bis 3 gegenüber Teilpopulation 4 sowie zum anderen für die 4 genannten Teilpopulationen einzeln erforderlich, um die Konsistenz der Effekte in den Teilpopulationen 1 bis 3 abschließend sicherzustellen.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkten wird als niedrig eingestuft.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

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

Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der einzelnen Studie EMPEROR-Preserved für die Teilpopulationen 1 bis 3 für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Darüber hinaus liegen zu den Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen nur Auswertungen vor, die nicht den gesamten Beobachtungszeitraum der Studie EMPEROR-Preserved abdecken. Auch dies führt zu einer eingeschränkten Aussagesicherheit, da die Nutzen-Schaden-Abwägung mit weiterer Unsicherheit behaftet ist. Dies begründet zusätzlich, dass maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden können. Zusätzlich können die beobachteten Effekte aufgrund der unklaren Größe der Teilpopulationen nicht quantifiziert werden. Für die Teilpopulation 4 kann kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

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 zur optimierten 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 gegenüber Placebo + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

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. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Für Männer zeigt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen von Empagliflozin + optimierte

Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen ist daher für Männer für diesen Endpunkt 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 zur optimierten 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 zur optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Gesundheitszustand

EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, operationalisiert als Verbesserung der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D VAS 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 zur optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

KCCQ-OSS

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, operationalisiert als Verbesserung des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Gesamtsummenscores (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 zur optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie gegenüber Placebo + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (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 zur optimierten Standardtherapie. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Spezifische UEs

Harnwegsinfektion

Für den Endpunkt Harnwegsinfektion (PT, UEs) 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 höheren oder geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Diabetische Ketoazidose

Für die Endpunkte Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UEs) sowie Diabetische Ketoazidose (PT, UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, SUEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, SUEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs), Hypertensive Krise (PT, SUEs) und Basalzellkarzinom (PT, SUEs)

Für die Endpunkte Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, SUEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, SUEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUEs), Hypertensive Krise (PT, SUEs) und Basalzellkarzinom (PT, SUEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs) zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie gegenüber Placebo + optimierte Standardtherapie. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Alter

vor. Für Patientinnen und Patienten ≥ 70 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Für Patientinnen und Patienten < 70 Jahre zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein höherer oder geringerer Schaden ist daher für Patientinnen und Patienten < 70 Jahre für diesen Endpunkt nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Wie in den obigen Abschnitten beschrieben, wurde in die Studie EMPEROR-Preserved hinsichtlich der Grunderkrankungen eine heterogene Patientenpopulation eingeschlossen. Nicht für alle Patientinnen und Patienten dieser heterogenen Patientenpopulation wurde dabei die zweckmäßige Vergleichstherapie hinreichend umgesetzt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher getrennt für die Teilpopulationen mit und ohne hinreichende oder zumindest eingeschränkte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils auf Basis der Gesamtpopulation der Studie EMPEROR-Preserved.

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Empagliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Patientinnen und Patienten mit HFpEF ohne T2DM und ohne CKD sowie mit / ohne T2DM und mit CKD

In der Gesamtschau ergeben sich mehrere positive sowie ein negativer Effekt für Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Folgeerkrankungen für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Zudem zeigen sich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt SUEs sowie für verschiedene in der Gesamtrate der SUEs enthaltene spezifische UEs ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren geringeren Schaden.

Demgegenüber zeigt sich auf der Seite der negativen Effekte in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Folgeerkrankungen für den Endpunkt Myokardinfarkt ausschließlich bei Frauen ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren höheren Schaden. Dieser stellt insbesondere den positiven Effekt in Bezug auf den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz jedoch nicht vollständig infrage.

Zusammenfassend ergibt sich somit für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (definiert als Herzinsuffizienz LVEF > 40 %) ohne T2DM und ohne CKD sowie mit / ohne T2DM und mit CKD ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Empagliflozin + optimierte

Standardtherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Form einer optimierten Standardtherapie.

Patientinnen und Patienten mit HFpEF mit T2DM ohne CKD

Für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (definiert als Herzinsuffizienz LVEF > 40 %) mit T2DM und ohne CKD gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Form einer optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen für diese Patientinnen und Patienten ist damit nicht belegt.

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

Tabelle 3: Empagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<table>
<tr><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]</th><th>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</th></tr>
<tr><td colspan="3">Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)[b, c]</td></tr>
<tr><td>▪ ohne T2DM und ohne CKD
oder
▪ mit / ohne T2DM und mit CKD</td><td rowspan="2">eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome</td><td>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</td></tr>
<tr><td>▪ mit T2DM und ohne CKD</td><td>Zusatznutzen nicht belegt</td></tr>
<tr><td colspan="3">a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Eine HFpEF ist im Kontext der vorliegenden Bewertung definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %.
c. Die Aussage zum Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen der Studie EMPEROR-Preserved. Um sich für diese Studie zu qualifizieren, mussten die Patientinnen und Patienten bestimmte NT-proBNP-Schwellenwerte überschreiten. Es bleibt unklar, ob sich die beobachteten Effekte auf weitere Patientinnen und Patienten der Zielpopulation übertragen lassen.
CKD: chronische Nierenerkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminal pro-Brain natriuretic Peptide; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</td></tr>
</table>

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 der zugrundeliegenden Erkrankungen als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF).

Eine HFpEF ist im Kontext der vorliegenden Bewertung definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %. Diese Definition umfasst somit sowohl Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF) (LVEF 40 bis 49 %) als auch mit einer HFpEF (LVEF ≥ 50 %) gemäß Definition der aktuellen Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) zur chronischen Herzinsuffizienz [3].

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 erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)[b]	eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome[c]

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Eine HFpEF ist im Kontext der vorliegenden Bewertung definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %.
c. Es wird davon ausgegangen, dass die Gabe von Empagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie erfolgt und dass die Patienten in beiden Studienarmen optimal behandelt werden: es wird eine leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung der Herzinsuffizienz und Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt.
Eine Anpassung der Basis- / Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse des Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein.
Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der 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; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome. Dieser Wortlaut entspricht der ursprünglichen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus dem Jahr 2016. Der G-BA hat den Wortlaut der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Jahr 2019 angepasst. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber der in Tabelle 4 dargestellten aktualisierten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA aus dem Jahr 2019 [4]. Eine ausführliche Auseinandersetzung mit der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt in Abschnitt 2.3.2.

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 31.01.2022)
- bibliografische Recherche zu Empagliflozin (letzte Suche am 31.01.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Empagliflozin (letzte Suche am 31.01.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Empagliflozin (letzte Suche am 31.01.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Empagliflozin (letzte Suche am 21.04.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

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

Darüber hinaus ist die Studie EMPA-TROPISM [5] für die Bewertung potenziell relevant, wird jedoch in Übereinstimmung mit dem pU für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Dies wird im Folgenden begründet.

Studie EMPA-TROPISM nicht zur Nutzenbewertung herangezogen

In die RCT EMPA-TROPISM wurden 84 Patientinnen und Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz der New York Heart Association(NYHA)-Klassen II und III mit einer LVEF < 50 % ohne Diabetes mellitus zum Vergleich von Empagliflozin + Standardtherapie gegenüber Placebo + Standardtherapie eingeschlossen. Sie schließt damit auch Patientinnen und Patienten mit HFpEF gemäß Definition der vorliegenden Nutzenbewertung (LVEF > 40 %) ein. Angaben dazu, wie viele der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Studie EMPA-TROPISM eine LVEF > 40 % aufwiesen, liegen jedoch nicht vor. Des Weiteren fehlen detaillierte Angaben, inwieweit die in der Studie durchgeführte Behandlung der Herzinsuffizienz sowie der Begleiterkrankungen 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 ist die Patientenpopulation der Studie EMPA-TROPISM (N = 84) verglichen mit der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie EMPEROR-Preserved (N = 5988) sehr klein (ca. 1,4 %). Es wird deshalb nicht davon ausgegangen, dass die Ergebnisse der Studie EMPA-TROPISM selbst bei Einschluss einen relevanten Einfluss auf das Ergebnis der Nutzenbewertung hätten. Der Ausschluss der Studie 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)	Studien-bericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge[b] (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen (ja / nein [Zitat])
1245.110 (EMPEROR-Preserved)[c]	ja	ja	nein	ja [6]	ja [7,8]	ja [9,10]

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. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]
EMPEROR-Preserved	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten[b] mit chronischer Herzinsuffizienz[c] der NYHA-Klasse II–IV und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion definiert als LVEF > 40 %[d]	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie (N = 2997) Placebo + optimierte Standardtherapie (N = 2991)	Screening: bis zu 4 Wochen[e] Behandlung: ereignisgesteuerte Studie: Studienende nach 841 adjudizierten Ereignissen des primären Endpunkts Beobachtung: 30 Tage Follow-up-Visite	622 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Indien, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Niederlande, Polen, Rumänien, Singapur, Spanien, Südafrika, Südkorea, Tschechische Republik, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 03/2017–04/2021	primär: kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz sekundär: Gesamtmortalität, Morbidität, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b. für Japan: Alter ≥ 20 Jahre bei Screening
c. Die chronische Herzinsuffizienz musste seit ≥ 3 Monaten vor Visite 1 bestehen und durch ≥ 1 der folgenden Nachweise bestätigt sein:
1. strukturelle Herzerkrankung (Vergrößerung des linken Vorhofs und / oder linksventrikuläre Hypertrophie) dokumentiert mittels Echokardiografie zu Visite 1 oder ≤ 6 Monate vor Visite 1 oder
2. dokumentierte Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ≤ 12 Monate vor Visite 1 (der Hauptgrund musste dabei die Herzinsuffizienz sein)
Außerdem mussten zu Visite 1 erhöhte NT-proBNP-Werte (analysiert im Zentrallabor) vorliegen: > 300 pg/ml für Patienten ohne Vorhofflimmern oder -flattern oder > 900 pg/ml für Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern.
Sofern die Patientinnen und Patienten mit oralen Diuretika gemäß lokalen Leitlinien therapiert wurden, sollte die Dosis ≥ 1 Woche vor Randomisierung stabil sein.
d. Nachgewiesen mittels Echokardiographie, Radionuklid-Ventrikulographie, invasiver Angiographie, MRT oder CT und ohne vorherige Messung einer LVEF ≤ 40 % unter stabilen Bedingungen (Einschätzung des Prüfarztes). Ein älterer Wert einer LVEF konnte verwendet werden, wenn er innerhalb von 6 Monaten vor der 1. Visite und mehr als 90 Tage nach jeglichem Myokardinfarkt gemessen wurde, oder die LVEF konnte gemessen werden, nachdem die Einverständniserklärung zur Studie eingeholt wurde. Die LVEF musste vor der Randomisierung in einem offiziellen Bericht dokumentiert werden.
e. Mit Amendment 1 (23.11.2017) wurde die Screeningphase von vormals 21 Tagen um 7 Tage verlängert.

CT: Computertomografie; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRT: Magnetresonanztomografie; 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

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

Studie	Intervention	Vergleich
EMPEROR-Preserved	Empagliflozin 10 mg 1-mal täglich, oral[a] + optimierte Standardtherapie	Placebo 1-mal täglich, oral[a] + optimierte Standardtherapie
	Vor- und Begleitbehandlung ▪ Therapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz erfolgte im Ermessen der Prüfärztin / des Prüfarztes, in Übereinstimmung mit lokal bzw. international anerkannten Leitlinien ▪ Eine antidiabetische Begleitmedikation sollte nach klinischer Indikation patientenindividuell von dem Arzt, der den Diabetes behandelt, angepasst werden. ▪ Behandlung von symptomatischen sowie schweren Hypoglykämien im Ermessen der Prüfärztin / des Prüfarztes ▪ Jede Begleitmedikation und andere Therapien sollten im elektronischem CRF dokumentiert werden. **Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung** ▪ 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) ▪ CRT-Implantat ▪ Implantation eines ICD ≤ 3 Monate vor Visite 1 ▪ Herztransplantation	

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.

CRF: Prüfbogen; CRT: kardiale Resynchronisationstherapie; EOT: Ende der Behandlung; ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT: Natrium-Glucose-Cotransporter

Bei der Studie EMPEROR-Preserved handelt es sich um eine placebokontrollierte doppelblinde RCT. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit erhaltener Ejektionsfraktion, definiert als LVEF > 40 %. Die Patientinnen und Patienten mussten vorab definierte erhöhte N-terminal pro-Brain natriuretic Peptide(NT-proBNP)-Werte aufweisen (für eine detaillierte Beschreibung dieses Einschlusskriteriums siehe unten) und entweder unter einer strukturellen Herzerkrankung (Vergrößerung des linken Vorhofs und / oder linksventrikuläre Hypertrophie) leiden oder innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening aufgrund Ihrer Herzinsuffizienz hospitalisiert worden sein. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz auf Basis von Infiltrations- oder Akkumulationskrankheiten, Dystrophien, reversiblen Erkrankungen, hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathien sowie bekannten Perikard-bedingten Konstriktionen.

Insgesamt wurden 5988 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Empagliflozin (N = 2997) oder Placebo (N = 2991) 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), geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR) zum Zeitpunkt des Screenings (< 60 ml/min/1,73 m² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m²) und LVEF (< 50 % vs. ≥ 50 %).

Die Behandlung mit Empagliflozin erfolgte gemäß den Empfehlungen der Fachinformation [11]. Gemäß Studienprotokoll sollten die Studienteilnehmer mit dem besten Therapiestandard gemäß lokaler Leitlinien und Empfehlungen für Herzinsuffizienz und ggf. Diabetes mellitus behandelt werden. Die hierbei eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffklassen sind in Tabelle 9 dargestellt. Eine detaillierte Diskussion zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Studienverlauf findet sich weiter unten.

Die Studie EMPEROR-Preserved war ereignisgesteuert und wurde wie geplant nach 841 Ereignissen des primären Endpunkts beendet. Nach Erreichen der erforderlichen Ereignisse wurden diejenigen Patientinnen und Patienten, die noch unter Studienmedikation standen, zu einer Abschlussvisite zum Behandlungsende einbestellt. Eine Follow-up-Visite mit erneuter Erhebung der Endpunkte erfolgte 30 Tage nach der Abschlussvisite. 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

Die Patientinnen und Patienten in der Studie EMPEROR-Preserved mussten als Einschlusskriterium beim Screening zusätzlich zu einer LVEF > 40 % und einer strukturellen Herzerkrankung oder einer vorangegangenen Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ≤ 12 Monate vor dem Screening erhöhte NT-proBNP-Werte aufweisen:

- > 300 pg/ml für Patientinnen und Patienten ohne Vorhofflimmern oder Vorhofflattern
- > 900 pg/ml für Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern oder Vorhofflattern

Gemäß der aktuellen NVL zur chronischen Herzinsuffizienz ist der zur Erfüllung der Diagnosekriterien einer HFpEF erforderliche Schwellenwert jedoch bereits bei einem NT-proBNP-Wert > 125 pg/ml überschritten [3]. Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet mit NT-proBNP-Werten zwischen 125 pg/ml und 300 pg/ml wurden somit nicht in die Studie EMPEROR-Preserved eingeschlossen. Die erforderlichen höheren Schwellenwerte des NT-proBNP in den Einschlusskriterien führen dabei zu einer starken Selektion der Studienpopulation: So wurden ca. 38 % aller Patientinnen und Patienten, die am Screening teilnahmen, allein aufgrund zu niedriger NT-proBNP-Werte nicht in die Studie

EMPEROR-Preserved eingeschlossen [10]. Es ist daher unklar, ob sich die beobachteten Effekte in der Studie EMPEROR-Preserved auf alle Patientinnen und Patienten mit einer HFpEF übertragen lassen bzw. ob die Studienpopulation die Gesamtpopulation im deutschen Versorgungskontext vollständig abbildet.

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

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie **Charakteristikum** **Kategorie**	**Empagliflozin + optimierte Standardtherapie** **N[a] = 2997**	**Placebo + optimierte Standardtherapie** **N[a] = 2991**
EMPEROR-Preserved		
Alter [Jahre], MW (SD)	72 (9)	72 (10)
Geschlecht [w / m], %	45 / 55	45 / 55
Abstammung, n (%)		
weiß	2286 (76)	2256 (75)
schwarz / afroamerikanisch	133 (4)	125 (4)
asiatisch	413 (14)	411 (14)
andere (inkl. gemischt)	164 (6)	198 (7)
Region, n (%)		
Nordamerika	360 (12)	359 (12)
Lateinamerika	758 (25)	757 (25)
Europa	1346 (45)	1343 (45)
Asien	343 (11)	343 (12)
andere[b]	190 (6)	189 (6)
LVEF [%]		
MW (SD)	54,3 (8,8)	54,3 (8,8)
< 50, n (%)	995 (33)	988 (33)
50 bis < 60, n (%)	1028 (34)	1030 (34)
≥ 60, n (%)	974 (33)	973 (33)
NT-proBNP [pg/ml], Median [Q1; Q3]	994 [501; 1740]	946 [498; 1725]
NYHA-Klasse zu Studienbeginn, n (%)		
I	3 (< 1)	1 (< 1)
II	2432 (81)	2451 (82)
III	552 (18)	531 (18)
IV	10 (< 1)	8 (< 1)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie **Charakteristikum** **Kategorie**	**Empagliflozin + optimierte Standardtherapie** **N[a] = 2997**	**Placebo + optimierte Standardtherapie** **N[a] = 2991**
Zeit seit Diagnose der Herzinsuffizienz [Jahre], MW (SD)	4,5 (5,2)	4,3 (5,0)
Ätiologie der Herzinsuffizienz, n (%)		
ischämisch	1079 (36)	1038 (35)
hypertensiv	1066 (36)	1120 (37)
valvuläre Herzerkrankung	187 (6)	168 (6)
diabetisch	67 (2)	58 (2)
Alkoholismus	6 (< 1)	7 (< 1)
idiopathisch	289 (10)	262 (9)
andere	302 (10)	338 (11)
HHF innerhalb der letzten 12 Monate vor Screening und / oder strukturelle Herzerkrankung, n (%)		
ausschließlich HHF innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening	199 (7)	187 (6)
ausschließlich strukturelle Herzerkrankung	2297 (77)	2317 (78)
beides	499 (17)	482 (16)
Bluthochdruck in der Anamnese, n (%)	2721 (91)	2703 (90)
Blutdruck [mmHg]		
systolisch, MW (SD)	131,8 (15,6)	131,9 (15,7)
systolisch ≥ 140 oder diastolisch ≥ 90, n (%)	1088 (36)	1074 (36)
Vorhofflimmern oder -flattern[c], n (%)	1576 (53)	1559 (52)
Hypercholesterinämie in der Anamnese, n (%)	2015 (67)	2047 (68)
eGFR $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$ [ml/min/1,73 m²]		
MW (SD)	60,6 (19,8)	60,6 (19,9)
Median [Q1; Q3]	59,5 [45,5; 75,0]	60,0 [45,5; 75,0]
≥ 90, n (%)	231 (8)	237 (8)
60 bis < 90, n (%)	1262 (42)	1268 (42)
45 bis < 60, n (%)	792 (26)	773 (26)
30 bis < 45, n (%)	564 (19)	550 (18)
< 30, n (%)	148 (5)	161 (5)
Diabetes mellitus Typ 2[d], n (%)	1461 (49)	1467 (49)
HbA1c [%], MW (SD)	6,46 (1,31)	6,48 (1,35)
Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn	7,24 (1,47)	7,27 (1,52)
Patienten mit Prädiabetes zu Studienbeginn	5,92 (0,24)	5,91 (0,24)
Therapieabbruch, n (%)[e]	945 (31,5[f])	943 (31,5[f])
Studienabbruch, n (%)[g]	84 (2,8[f])	88 (2,9[f])

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie **Charakteristikum** **Kategorie**	**Empagliflozin + optimierte Standardtherapie** **N[a] = 2997**	**Placebo + optimierte Standardtherapie** **N[a] = 2991**
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten b. Australien, Indien und Südafrika c. gemäß Anamnese durch die Prüfärztin / den Prüfarzt oder EKG zu Studienbeginn d. Patientinnen und Patienten ohne Diabetes mellitus Typ 1 und mit Diabetes gemäß Anamnese durch die Prüfärztin / den Prüfarzt oder Patientinnen und Patienten mit zuvor nicht diagnostiziertem Diabetes (HbA1c vor Beginn der Studienbehandlung ≥ 6,5 %) e. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: UEs (19,2 %[f] vs. 18,5 %[f]) und Ablehnung der Patientin / des Patienten zur Fortsetzung, nicht aufgrund eines UEs (9,5 %[f] vs. 10,2 %[f]). f. eigene Berechnung g. Häufigste Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Rückzug der Einwilligungserklärung (0,9 % vs. 0,8 %) und Zustimmung zu eingeschränktem Follow-up (0,8 % vs. 1,1 %). $(CKD\text{-}EPI)_{cr}$: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; HHF: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; m: männlich; 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: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen hinreichend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 72 Jahre alt, mehrheitlich männlich (55 %) und kamen überwiegend aus den Regionen Europa und Lateinamerika. Ein Drittel der Patientinnen und Patienten hatte eine LVEF < 50 %, zwei Drittel eine LVEF ≥ 50 %. Bei der Hälfte der Patientinnen und Patienten lag bei Studieneinschluss ein Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) vor. Ebenso lag bei der Hälfte der Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss eine chronische Nierenerkrankung (CKD) definiert als eine eGFR von < 60 ml/min/1,73 m² vor. Inwieweit sich die Teilpopulationen mit T2DM und CKD überlappen ist unklar. Etwa 80 % der Patientinnen und Patienten zeigten leichte Leistungseinschränkungen durch ihre Erkrankung (NYHA-Klasse II), wohingegen etwa 20 % 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 (je 31,5 %).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die HFpEF existieren bislang keine wirksamen spezifischen Therapien [3], sodass der Behandlung der Grunderkrankungen (wie zum Beispiel Hypertonie, T2DM und CKD) sowie der Begleitsymptome eine besondere Bedeutung zukommt. In die Studie EMPEROR-Preserved wurde hinsichtlich der Grunderkrankungen eine heterogene Patientenpopulation

eingeschlossen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA wurde dabei nicht für alle anhand der Grunderkrankungen abgrenzbaren Teilpopulationen gleichermaßen umgesetzt. Im Folgenden wird die durchgeführte Begleitbehandlung dargestellt, die Patientenpopulationen werden hinsichtlich ihrer Grunderkrankungen charakterisiert und etwaige Mängel in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Teilpopulationen werden beschrieben und diskutiert.

Begleitbehandlungen in der Studie EMPEROR-Preserved

In der Studie EMPEROR-Preserved sollten alle Patientinnen und Patienten eine patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankungen sowie der Begleitsymptome erhalten, die laut Studienprotokoll dem besten Therapiestandard gemäß lokalen Leitlinien und Empfehlungen für Herzinsuffizienz und ggf. Diabetes mellitus entsprechen sollte. Anpassungen der Therapie waren im Studienverlauf möglich, jedoch sollten orale Diuretika, sofern eingesetzt, mindestens 1 Woche vor der Randomisierung (2. Visite) auf einer stabilen Dosis sein. Der Einsatz von Natrium-Glucose-Cotransporter 2(SGLT-2)-Inhibitoren oder von kombinierten SGLT-1 / 2-Inhibitoren mit Ausnahme der Studienmedikation (Empagliflozin) im Interventionsarm war nicht erlaubt (siehe Tabelle 7). Darüber hinaus gab es in der Studie keine Einschränkungen bezüglich der medikamentösen Begleitbehandlungen.

Der pU stellt in seinem Dossier dar, welche Begleitbehandlungen die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn erhielten sowie welche Begleitbehandlungen im Studienverlauf neu begonnen bzw. verändert wurden (siehe Tabelle 9). Darüber hinaus berichtet er über eine Abfrage im elektronischen Case Report Form, bei der die Prüfärztinnen und Prüfärzte zu jeder Visite angeben mussten, ob die jeweilige Patientin bzw. der jeweilige Patient aktuell die bestmögliche oder besttolerierte Behandlung für die HFpEF sowie Begleitbehandlungen entsprechend der aktuellen Leitlinien erhält. Gemäß dieser Abfrage erhielten bereits zu Studienbeginn 99,6 % der Patientinnen und Patienten die bestmögliche Therapie.

Tabelle 9: Angaben zu Herzinsuffizienz-Therapien bzw. Begleitbehandlungen, Antihypertensiva, Antikoagulantien, Antidiabetika und Lipidsenker – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie **Therapie** **Kategorie**	**zu Studienbeginn**		**neu begonnene oder veränderte Therapien nach Studienbeginn[a]**	
	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie **N = 2997**	**Placebo + optimierte Standardtherapie** **N = 2991**	**Empagliflozin + optimierte Standardtherapie** **N = 2997**	**Placebo + optimierte Standardtherapie** **N = 2991**
EMPEROR-Preserved				
Antihypertensiva				
ACE-Hemmer / ARB / ARNI	2428 (81,0)	2404 (80,4)	111 (3,7)	131 (4,4)
ACE-Hemmer / ARB[b]	2367 (79,0)	2338 (78,2)	114 (3,8)	129 (4,3)
ARNI[b]	65 (2,2)	69 (2,3)	51 (1,7)	79 (2,6)
Betablocker	2598 (86,7)	2569 (85,9)	88 (2,9)	92 (3,1)
Diuretika	2563 (85,5)	2600 (86,9)	140 (4,7)	146 (4,9)
MRA	1119 (37,3)	1125 (37,6)	241 (8,0)	270 (9,0)
Diuretika außer MRA	2407 (80,3)	2402 (80,3)	153 (5,1)	195 (6,5)
Schleifendiuretika oder High-Ceiling-Diuretika	2030 (67,7)	2024 (67,7)	197 (6,6)	269 (9,0)
Thiaziddiuretika oder Low-Ceiling-Diuretika	615 (20,5)	624 (20,9)	160 (5,3)	174 (5,8)
andere Diuretika	80 (2,7)	89 (3,0)	66 (2,2)	73 (2,4)
unklassifizierte Diuretika	–	–	14 (0,5)	16 (0,5)
Hydralazin	82 (2,7)	74 (2,5)	49 (1,6)	55 (1,8)
Calciumkanalblocker	942 (31,4)	883 (29,5)	193 (6,4)	259 (8,7)
Renin-Inhibitoren (Aliskiren)	4 (0,1)	1 (< 0,1)	0 (0)	1 (< 0,1)
Herzglykoside	293 (9,8)	263 (8,8)	84 (2,8)	98 (3,3)
Nitrate	408 (13,6)	338 (11,3)	140 (4,7)	198 (6,6)
Antithrombotika	2631 (87,8)	2609 (87,2)	97 (3,2)	101 (3,4)
Thrombozyten-aggregationshemmer, ohne Heparin	1411 (47,1)	1424 (47,6)	136 (4,5)	129 (4,3)
Antikoagulantien	1477 (49,3)	1435 (48,0)	281 (9,4)	312 (10,4)

Tabelle 9: Angaben zu Herzinsuffizienz-Therapien bzw. Begleitbehandlungen, Antihypertensiva, Antikoagulantien, Antidiabetika und Lipidsenker – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie **Therapie** **Kategorie**	**zu Studienbeginn**		**neu begonnene oder veränderte Therapien nach Studienbeginn[a]**	
	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie **N = 2997**	**Placebo + optimierte Standardtherapie** **N = 2991**	**Empagliflozin + optimierte Standardtherapie** **N = 2997**	**Placebo + optimierte Standardtherapie** **N = 2991**
Antidiabetika	1162 (38,8)	1193 (39,9)	393 (13,1)	473 (15,8)
Blutzuckersenkende Arzneimittel, ohne Insuline	971 (32,4)	1019 (34,1)	276 (9,2)	339 (11,3)
GLP-1-Rezeptoragonisten				
Albiglutid	1 (< 0,1)	0 (0)	–	–
Dulaglutid	12 (0,4)	9 (0,3)	10 (0,3)	13 (0,4)
Exenatid	3 (0,1)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)	0 (0)
Liraglutid	11 (0,4)	18 (0,6)	10 (0,3)	16 (0,5)
Lixisenatid	2 (0,1)	0 (0)	4 (0,1)	0 (0)
Semaglutid	1 (< 0,1)	2 (0,1)	17 (0,6)	16 (0,5)
Insuline und -analoga	434 (14,5)	428 (14,3)	171 (5,7)	213 (7,1)
Lipidsenker	2103 (70,2)	2139 (71,5)	129 (4,3)	129 (4,3)

a. neu begonnene (definiert als neu dokumentierte Einnahme eines Arzneimittels innerhalb einer Klasse, die zu Studienbeginn nicht dokumentiert war) oder veränderte Therapien ab Studienbeginn bis zum Ende der geplanten Behandlungsperiode; für die Kategorie Antidiabetika beziehen sich die Angaben nur auf neu begonnene Therapien ab Studienbeginn bis zum Ende der geplanten Behandlungsperiode. Angaben zu veränderten Therapien ab Studienbeginn liegen für diese Kategorie nicht vor.
b. Patientinnen und Patienten, die mit der Fixkombination aus Valsartan und Sacubitril (ARNI) behandelt wurden, werden nicht als Patientinnen und Patienten mit ARB-Therapie gewertet, da Sacubitril/Valsartan nicht zur antihypertensiven Behandlung zugelassen ist.

ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme; ARB: Angiotensin Rezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; GLP-1: Glucagon-like peptide 1; MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Die in Tabelle 9 dargestellten und in der Studie verabreichten medikamentösen Begleittherapien erscheinen zur Behandlung von Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit und Hypercholesterinämie angemessen. Auch die im Dossier dargestellten Verlaufswerte zu Blutdruck und Lipidparametern lassen auf eine im Mittel hinreichende Therapie dieser Grunderkrankungen schließen. Der pU legt bezogen auf die Therapie der zugrundeliegenden Erkrankungen 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. Ob tatsächlich alle Patientinnen und Patienten eine individuell optimierte

Behandlung dieser Grunderkrankungen erhielten, lässt sich aus den Angaben daher nicht vollständig sicher ableiten. Auf die zum Teil unzureichende Therapie des T2DM sowie der CKD in einzelnen Teilpopulationen wird im folgenden Abschnitt detailliert eingegangen.

Patientenpopulation getrennt nach Grunderkrankungen T2DM und CKD

Zusätzlich zu der HFpEF hatten ca. 50 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn einen T2DM und ca. 50 % der Patientinnen und Patienten eine CKD (siehe Tabelle 8). Auf Basis dieser Patientencharakteristika ergeben sich daraus insgesamt 4 Teilpopulationen in der Studie EMPEROR-Preserved, die für die Beurteilung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie maßgeblich sind:

1) Patientinnen und Patienten ohne T2DM und ohne CKD
2) Patientinnen und Patienten ohne T2DM und mit CKD
3) Patientinnen und Patienten mit T2DM und mit CKD
4) Patientinnen und Patienten mit T2DM und ohne CKD

Teilpopulation 1: Patientinnen und Patienten ohne T2DM und ohne CKD

Für die Patientinnen und Patienten mit einer HFpEF ohne T2DM und ohne CKD konnte in der Studie EMPEROR-Preserved jegliche Begleitbehandlung (mit Ausnahme der SGLT-2-Inhibitoren) im Ermessen der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes eingesetzt werden (siehe Tabelle 9). Es wird daher von einer hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Teilpopulation in der Studie EMPEROR-Preserved ausgegangen.

Teilpopulation 2: Patientinnen und Patienten ohne T2DM und mit CKD

Zur Behandlung der CKD bieten SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin) nach neuen Erkenntnissen [12] unabhängig vom Vorliegen eines T2DM ebenfalls einen Zusatznutzen und werden bereits vereinzelt in Leitlinien empfohlen [13-15]. Es ist unklar, inwiefern der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung der CKD bereits Eingang in den deutschen Versorgungskontext gefunden hat. Da SGLT-2-Inhibitoren in der Studie EMPEROR-Preserved mit Ausnahme der Studienmedikation im Interventionsarm verboten waren, wurden die Patientinnen und Patienten mit CKD womöglich nicht optimal behandelt. Hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit CKD bestehen somit Unsicherheiten, die bei der Aussagesicherheit in Abschnitt 2.4.2 adressiert werden.

Teilpopulation 3: Patientinnen und Patienten mit T2DM und mit CKD

Die Empfehlungen der NVL zum T2DM sehen für Patientinnen und Patienten mit T2DM und klinisch relevanter kardiovaskulärer Erkrankung bei Indikation zur medikamentösen Therapie eine Behandlung mit Metformin in Kombination mit einem SGLT-2-Inhibitor oder einem GLP-1-Rezeptoragonisten vor [16]. Wie in der Dossierbewertung A21-109 [17] beschrieben, liegt für die Behandlung des T2DM mit SGLT-2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten bei

Patientinnen und Patienten mit zusätzlich bestehender CKD jedoch nur begrenzte Evidenz vor. Dies ist darin begründet, dass in die diesen Empfehlungen zugrundeliegenden Studien (LEADER zu Liraglutid, EMPA-REG zu Empagliflozin, DECLARE-TIMI 58 zu Dapagliflozin) zum Großteil Patientinnen und Patienten ohne CKD eingeschlossen wurden. Allerdings werden SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin) nach neuen Erkenntnissen (siehe vorherigen Absatz zu Teilpopulation 2) auch in der Therapie der CKD unabhängig vom Vorliegen eines T2DM empfohlen. Für die Patientinnen und Patienten der Teilpopulation 3 bestehen aufgrund des Verbots von SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm somit dieselben Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wie für Teilpopulation 2, da die CKD womöglich nicht optimal behandelt wurde.

Teilpopulation 4: Patientinnen und Patienten mit T2DM und ohne CKD

Wie bereits bei Teilpopulation 3 beschrieben, sehen die Empfehlungen der NVL zum T2DM für Patientinnen und Patienten mit T2DM und klinisch relevanter kardiovaskulärer Erkrankung bei Indikation zur medikamentösen Therapie eine Behandlung mit Metformin in Kombination mit einem SGLT-2-Inhibitor oder einem GLP-1-Rezeptoragonisten vor [16]. Für Patientinnen und Patienten mit medikamentös behandeltem T2DM und ohne gleichzeitig vorliegende CKD besteht somit eine klare Therapieindikation für SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptoragonisten. Eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren mit Ausnahme der Prüfmedikation Empagliflozin im Interventionsarm war jedoch nicht erlaubt. Eine Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten war zwar möglich, wurde jedoch kaum durchgeführt (siehe Tabelle 9). Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde somit für die Teilpopulation 4 in der Studie EMPEROR-Preserved nicht umgesetzt.

Zusammenfassung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zusammenfassend ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie EMPEROR-Preserved nur für die oben beschriebene Teilpopulation 1 hinreichend umgesetzt, für die Teilpopulationen 2 und 3 ist die Umsetzung unklar, da Unsicherheiten aufgrund des fehlenden Einsatzes von SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung der CKD bestehen. Aufgrund dieser Unsicherheit können für die Teilpopulationen 1 bis 3 maximal Anhaltspunkte, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Für die Teilpopulation 4 wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt, somit kann für diese Teilpopulation kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Aus den vorgelegten Auswertungen des pU geht nicht hervor, wie groß die einzelnen Teilpopulationen sind, sodass der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation mit hinreichender bzw. unklarer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unbekannt ist. Trotz dieser Einschränkungen wird die Gesamtpopulation der Studie EMPEROR-Preserved zur Nutzenbewertung herangezogen. Dies wird im Folgenden begründet und die Konsequenzen für die Aussagesicherheit der Studie werden beschrieben. Eine Zusammenfassung zur Aussagesicherheit findet sich in Abschnitt 2.4.2.

Begründung für die Berücksichtigung der Gesamtpopulation der Studie EMPEROR-Preserved

Es ist unklar, wie groß die oben beschriebenen 4 Teilpopulationen im Vergleich zur Gesamtpopulation sind, da keine entsprechenden Subgruppenanalysen vorliegen. Dadurch kann nicht exakt bestimmt werden, für welchen Anteil der Gesamtpopulation der Studie EMPEROR-Preserved die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt, unklar umgesetzt oder hinreichend umgesetzt wurde.

Aufgrund der Pathogenese der CKD kann jedoch von einer relevanten Überlappung der Patientinnen und Patienten mit T2DM und CKD ausgegangen werden. Dies bedeutet, dass die Teilpopulation 4 (T2DM ohne CKD), in der die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde, mit hinreichender Sicherheit nur einen relativ geringen Anteil der Gesamtpopulation der Studie EMPEROR-Preserved ausmacht. Im Dossier des pU liegen außerdem Subgruppenauswertungen für Patientinnen und Patienten mit und ohne T2DM sowie für die Patientinnen und Patienten mit und ohne CKD vor. Dort zeigen sich hinsichtlich der Merkmale CKD und T2DM hinreichend konsistente Effekte im Vergleich zur Gesamtpopulation (siehe Anhang E). Die beobachteten Effekte in der Gesamtpopulation können somit nicht maßgeblich durch den nur geringen Anteil von Patientinnen und Patienten aus Teilpopulation 4 mit fehlender Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedingt sein. Zudem werden die beobachteten Effekte in der Gesamtpopulation für die Bewertung der relevanten Teilpopulationen 1 bis 3 durch diese Subgruppenauswertungen nicht infrage gestellt. Daher wird trotz der beschriebenen Unsicherheiten die Gesamtpopulation der Studie zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Allerdings kann aufgrund dieser Unsicherheiten das Ausmaß der beobachteten Effekte in der Gesamtpopulation nicht quantifiziert werden. Zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens sind zum einen separate Auswertungen für die Teilpopulationen 1 bis 3 gegenüber Teilpopulation 4 sowie zum anderen für die 4 genannten Teilpopulationen einzeln erforderlich, um die Konsistenz der Effekte in den Teilpopulationen 1 bis 3 abschließend sicherzustellen.

Beobachtungs- und Behandlungsdauer

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

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

Studie **Dauer Studienphase** **Endpunktkategorie**	**Empagliflozin + optimierte Standardtherapie** **N = 2997**	**Placebo + optimierte Standardtherapie** **N = 2991**
EMPEROR-Preserved		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Q1; Q3]	23,3 [15,4; 31,4]	23,3 [15,3; 31,4]
Mittelwert (SD)	22,7 (10,7)	22,7 (10,8)
Beobachtungsdauer [Monate][a]		
Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen		
Median [Q1; Q3]	27,4 [19,2; 34,1]	27,3 [19,4; 34,1]
Mittelwert (SD)	26,7 (9,3)	26,8 (9,2)

a. Die Beobachtungsdauer wird auf Basis der beobachteten Zeit bis Ereignis / Zensierung / Studienende aller Patienten berechnet.

N: Anzahl Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

Die Behandlungs- und Beobachtungsdauer sind zwischen beiden Studienarmen vergleichbar. Die mediane Behandlungsdauer betrug in beiden Behandlungsarmen 23,3 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer für alle Endpunkte betrug 27,4 vs. 27,3 Monate.

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-Preserved	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Studie EMPEROR-Preserved als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU führt aus, dass es sich bei der Studie EMPEROR-Preserved um eine multinationale Studie handelt, bei der 44,9 % aller Studienteilnehmer in Europa randomisiert wurden und 71,4 % in Ländern, die der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) angehören. OECD-Länder verfügen gemäß pU über ein im Vergleich hohes Pro-Kopf-Einkommen und über ein leistungsfähiges Gesundheitssystem. Zudem werde seit 2003 eine gemeinsame Berichterstattung über ausgewählte Qualitätsindikatoren gesundheitlicher Versorgung innerhalb der OECD angestrebt [18]. Da ein bedeutsamer Anteil bzw. die Mehrheit der in der Studie EMPEROR-Preserved eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in einem europäischen bzw. OECD-Land randomisiert wurden, seien die Ergebnisse dieser Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Effektmodifikationen, die auf einen von der Gesamtpopulation abweichenden Zusatznutzen hinsichtlich des Versorgungskontexts oder in einer medizinisch eindeutig abgrenzbaren Subgruppe schließen lassen, wurden gemäß pU nicht beobachtet. Daher seien alle in der EMPEROR-Preserved Studie beobachteten Ergebnisse als Gesamtaussage zur bewertungsrelevanten Population einzuordnen.

Nach Einschätzung des pU lässt sich zusammenfassend ableiten, dass die Ergebnisse der EMPEROR-Preserved Studie auf den deutschen Versorgungskontext vollumfänglich übertragbar sind.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext 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 EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Gesamtsummenscore (OSS) des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)

- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
  - Harnwegsinfektion (bevorzugter Begriff [PT], UEs)
  - Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Systemorganklasse [SOC], UEs)
  - Diabetische Ketoazidose (PT, UEs)
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) 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 Ketoazidose (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs[d]
EMPEROR-Preserved	ja	ja	ja	ja	nein[e]	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

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 ≥ 40 % gegenüber Studienbeginn, 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): Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, SUEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, SUEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs), Hypertensive Krise (PT, SUEs) und Basalzellkarzinom (PT, SUEs).
e. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Text der vorliegenden Dossierbewertung

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; 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

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 [19]. 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 konkurrierenden Risikos 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 ≥ 40 %
  - eGFR < 15 ml/min/1,73 m² (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)

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 ml/min/1,73 m² (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-Preserved (siehe Tabelle 8) nicht zwangsläufig patientenrelevant und somit auch nicht von vergleichbarer Schwere wie die übrigen Komponenten dieses kombinierten Endpunkts. Etwa 90 % der Ereignisse des kombinierten Endpunkts stammen aus der Komponente der anhaltenden Reduktion der eGFR um ≥ 40 %

[10]. Es ist somit nicht sichergestellt, dass sämtliche Ereignisse des kombinierten Endpunkts für die betroffenen Patientinnen und Patienten eine spürbare Verschlechterung ihrer Erkrankung abbilden.

Gesundheitszustand 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, ≥ 10 und ≥ 15 Punkte jeweils zu Woche 52 und zum Zeitpunkt des letzten verfügbaren Wertes innerhalb der geplanten Behandlungsperiode (Skalenspannweite der EQ-5D VAS: 0 bis 100 Punkte)
- KCCQ-OSS: Verbesserung und Verschlechterung um ≥ 5 und ≥ 15 Punkte jeweils zu Woche 52 und zum Zeitpunkt des letzten verfügbaren Wertes innerhalb der geplanten Behandlungsperiode (Skalenspannweite des KCCQ-OSS: 0 bis 100 Punkte)
- Zur Analyse der Verbesserung um ≥ 15 Punkte wurde darüber hinaus sowohl für KCCQ-OSS als auch die EQ-5D VAS eine Auswertung durchgeführt, in der Patientinnen und Patienten mit > 85 Punkten zu Studienbeginn als Responder gewertet wurden, wenn ihr Wert zum Erhebungszeitpunkt weiterhin bei > 85 Punkten lag („Ceiling-Korrektur“)

Da die in die Studie EMPEROR-Preserved eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Beginn der Studie symptomatisch (NYHA-Klasse ≥ II) waren und eine zusätzliche Behandlung mit Empagliflozin somit prinzipiell eine Verbesserung der Symptomatik bewirken kann, wird sowohl für die EQ-5D VAS als auch für den KCCQ-OSS die Auswertung zur Verbesserung betrachtet. Analog zur Dossierbewertung A21-93 [20] wird die Auswertung zum präspezifizierten Zeitpunkt zu Woche 52 herangezogen. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [21,22] 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). Dementsprechend werden für die Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunkte EQ-5D VAS und KCCQ-OSS die Ergebnisse zur Verbesserung um ≥ 15 Punkte (jeweils genau 15 % der Skalenspannweite) zu Woche 52 herangezogen.

Nebenwirkungen – SUEs und spezifische UEs

UEs wurden in der Studie EMPEROR-Preserved über den gesamten Beobachtungszeitraum erhoben, unabhängig davon, ob die Patientinnen und Patienten noch eine Behandlung mit der Studienmedikation erhielten. In die vom pU vorgelegten Auswertungen zu Nebenwirkungen gehen jedoch nur Ereignisse ein, die während der Behandlung mit der Studienmedikation sowie 7 Tage nach Ende der Behandlung aufgetreten sind. Somit gehen Patientinnen und Patienten, die die Therapie mit der Studienmedikation vorzeitig abbrachen (31,5 %, siehe Tabelle 8), nicht mit ihrer gesamten Beobachtungsdauer in die Auswertungen ein. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Prinzipiell sind für die Nutzenbewertung Auswertungen notwendig, in die alle

Ereignisse im Beobachtungszeitraum eingehen. Im vorliegenden Fall entspricht die Behandlungsdauer mit der Studienmedikation jedoch 85 % der gesamten Beobachtungsdauer der Studie EMPEROR-Preserved (siehe Tabelle 10), sodass mit den vorgelegten Auswertungen zu SUEs und spezifischen UEs ein Großteil der gesamten Beobachtungsdauer abgedeckt wird. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu SUEs und spezifischen UEs werden daher trotzdem zur Nutzenbewertung herangezogen, obwohl nicht der gesamte Beobachtungszeitraum in den Auswertungen berücksichtigt wurde (zur Auswirkung auf die Aussagesicherheit siehe Abschnitt 2.4.2).

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 (mehrseitige Tabelle)

Studie		Endpunkte												
	Studienebene	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 Ketoazidose (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs[d]
EMPEROR-Preserved	N	N	N	N	N	–[e]	N	N	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 ≥ 40 % gegenüber Studienbeginn, 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): Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, SUEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, SUEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs), Hypertensive Krise (PT, SUEs) und Basalzellkarzinom (PT, SUEs).
e. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; H: hoch; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; OSS: Overall Summary Score; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkten wird als niedrig eingestuft.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

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

Wie in Abschnitt 2.3.2 beschrieben, liegen für die Teilpopulation 4 (T2DM ohne CKD) aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dieser Teilpopulation keine geeigneten Daten vor, ein Zusatznutzen kann daher auf Basis der Studie EMPEROR-Preserved für diese Patientinnen und Patienten nicht abgeleitet werden. Ein Zusatznutzen ist für diese Teilpopulation somit nicht belegt.

Wie ebenfalls in Abschnitt 2.3.2 beschrieben, können für die Teilpopulationen 1 bis 3 (ohne T2DM und ohne CKD sowie mit / ohne T2DM mit CKD) aufgrund der bestehenden Unsicherheit bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Teilpopulationen 2 und 3 (mit / ohne T2DM mit CKD) anhand der Ergebnisse der Gesamtpopulation maximal Anhaltspunkte, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Darüber hinaus liegen zu den Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen nur Auswertungen vor, die nicht den gesamten Beobachtungszeitraum der Studie EMPEROR-Preserved abdecken (siehe Abschnitt 2.4.1). Auch dies führt zu einer eingeschränkten Aussagesicherheit, da die Nutzen-Schaden-Abwägung mit weiterer Unsicherheit behaftet ist. Dies begründet zusätzlich, dass maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden können.

Trotz der beschriebenen Unsicherheiten über die Größe der einzelnen Teilpopulationen mit fehlender, hinreichender oder unklarer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.3.2) wird die Gesamtpopulation der Studie EMPEROR-Preserved zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Allerdings kann aufgrund der bestehenden Unsicherheiten das Ausmaß der beobachteten Effekte in der Gesamtpopulation nicht quantifiziert werden.

Zusammenfassend können aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der einzelnen Studie EMPEROR-Preserved für die Teilpopulationen 1 bis 3 (ohne T2DM und ohne CKD sowie mit / ohne T2DM mit CKD) für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Die beobachteten Effekte können jedoch nicht quantifiziert werden. Für die Teilpopulation 4 (T2DM ohne CKD) kann kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

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 erhaltener Ejektionsfraktion zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven bzw. kumulativen Inzidenzkurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in Anhang B, die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs in Anhang C und ergänzende Auswertungen zum Endpunkt Gesamthospitalisierung in Anhang D dargestellt.

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]**
EMPEROR Preserved					
Mortalität					
Gesamtmortalität	2997	k. A. 422 (14,1)	2991	k. A. 427 (14,3)	1,00 [0,87; 1,15]; 0,989
kardiovaskulärer Tod	2997	k. A. 219 (7,3)	2991	k. A. 244 (8,2)	0,91 [0,76; 1,09]; 0,295
Morbidität					
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz					
1. Ereignis	2997	k. A. 259 (8,6)	2991	k. A. 352 (11,8)	0,71 [0,60; 0,83]; < 0,001
		Anzahl Ereignisse		*Anzahl Ereignisse*	*HR_{JFM}[b]*
inklusive wiederholter Ereignisse (ergänzend dargestellt)	*2997*	*407*	*2991*	*541*	*0,73 [0,61; 0,88]; 0,001*

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]**
Myokardinfarkt (kombinierter Endpunkt)[c]	2997	k. A. 49 (1,6)	2991	k. A. 40 (1,3)	1,23 [0,81; 1,86]; 0,338
nicht tödlich	2997	k. A. 42 (1,4)	2991	k. A. 36 (1,2)	1,17 [0,75; 1,83]; 0,487
tödlich	2997	k. A. 5 (0,2)	2991	k. A. 3 (0,1)	1,71 [0,41; 7,16]; 0,463
Schlaganfall (kombinierter Endpunkt)	2997	k. A. 92 (3,1)	2991	k. A. 84 (2,8)	1,10 [0,82; 1,47]; 0,539
nicht tödlich	2997	k. A. 78 (2,6)	2991	k. A. 69 (2,3)	1,13 [0,82; 1,56]; 0,463
tödlich	2997	k. A. 16 (0,5)	2991	k. A. 17 (0,6)	0,95 [0,48; 1,89]; 0,893
renale Morbidität (kombinierter Endpunkt)	keine verwertbaren Daten[d]				

a. sofern nicht anders angegeben, HR, 95 %-KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell; adjustiert bezüglich Region, Geschlecht, Alter, Diabetesstatus, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn
b. HR_{JFM}, 95 %-KI und p-Wert: Joint-Frailty-Modell; adjustiert bezüglich Region, Geschlecht, Alter, Diabetesstatus, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn; HR_{JFM} kann interpretiert werden als Behandlungseffekt auf die Rate der (wiederkehrenden) Hospitalisierungen
c. Angaben aus dem Studienbericht der Studie EMPEROR-Preserved; in Modul 4 A des Dossiers des pU finden sich folgende abweichende Angaben: 47 (1,6 %) vs. 38 (1,3 %), HR 1,24 [0,81;1,90]; p = 0,323
d. Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Nutzenbewertung

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

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-Preserved					
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)[c]	2886	668 (23,1)	2868	604 (21,1)	1,05 [0,96; 1,15]; 0,270
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
KCCQ-OSS[c]	2884	642 (22,3)	2867	576 (20,1)	1,05 [0,96; 1,15]; 0,296
Domänen (ergänzend dargestellt)					
körperliche Einschränkung	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*
psychische Lebensqualität	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*
soziale Einschränkung	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*
Symptome (KCCQ-TSS)[c]	*2884*	*754 (26,1)*	*2867*	*648 (22,6)*	*1,08 [0,99; 1,18]; 0,066*
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)[d]	2996	2512 (83,8)	2989	2507 (83,9)	–
SUEs[d]	2996	1157 (38,6)	2989	1243 (41,6)	0,93 [0,87; 0,99]; 0,019[e]
Abbruch wegen UEs	2996	571 (19,1)	2989	551 (18,4)	1,03 [0,93; 1,15]; 0,536[e]
Harnwegsinfektion (PT, UEs)	2996	236 (7,9)	2989	181 (6,1)	1,30 [1,08; 1,57]; 0,006[e]
Erkrankung der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UEs)	2996	116 (3,9)	2989	117 (3,9)	0,99 [0,77; 1,27]; 0,932[e]
Diabetische Ketoazidose (PT, UEs)	2996	3 (0,1)	2989	2 (0,1)	1,50 [0,25; 8,95]; 0,753
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, SUEs)	2996	84 (2,8)	2989	114 (3,8)	0,74 [0,56; 0,97]; 0,029
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, SUEs)	2996	53 (1,8)	2989	76 (2,5)	0,70 [0,49; 0,98]; 0,040

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]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUEs)	2996	33 (1,1)	2989	60 (2,0)	0,55 [0,36; 0,84]; 0,005
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)	2996	113 (3,8)	2989	151 (5,1)	0,75 [0,59; 0,95]; 0,016
Hypertensive Krise (PT, SUEs)	2996	13 (0,4)	2989	32 (1,1)	0,41 [0,21; 0,77]; 0,004
Basalzellkarzinom (PT, SUEs)	2996	17 (0,6)	2989	32 (1,1)	0,53 [0,29; 0,95]; 0,031

a. Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: fehlende Werte wurden mittels LOCF ersetzt (KCCQ-OSS: jeweils 14,3 %; EQ-5D VAS: 13,9 % vs. 13,7 %.
b. Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Log-Link-Poisson-Modell mit „robusten Varianzschätzern“; adjustiert bezüglich Region, Geschlecht, Alter, Diabetesstatus, LVEF, eGFR-Wert und dem jeweiligen Ausgangswert zu Studienbeginn; Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen: eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [23]) sofern nicht anders angegeben.
c. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 52 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung des Gesundheitszustandes / der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
d. ohne Berücksichtigung folgender (erkrankungsbezogener) Ereignisse: Tod jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von einer Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Vorhofflimmern (schwerwiegend), akutes Nierenversagen (schwerwiegend), instabile Angina pectoris
e. Chi-Quadrat-Test

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 (Gesamtsummenscore); PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSS: Total Symptom Score; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Auf Basis der verfügbaren Informationen können aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten (siehe Abschnitt 2.3.2 und 2.4.2) für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen 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 zur optimierten 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 gegenüber Placebo + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

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. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Für Männer zeigt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen ist daher für Männer für diesen Endpunkt nicht belegt (siehe Abschnitt 2.4.4).

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 zur optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

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 zur optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Gesundheitszustand

EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, operationalisiert als Verbesserung der EQ-5D VAS 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 zur optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

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 zur optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Nebenwirkungen

Vor dem Hintergrund, dass es sich bei der zur Bewertung herangezogenen Studie um eine placebokontrollierte Studie handelt, ist unklar, ob die beobachteten Effekte zum Vorteil von Empagliflozin bei den Endpunkten zu Nebenwirkungen tatsächlich auf Nebenwirkungen oder eher auf krankheitsbezogene Morbidität zurückzuführend sind.

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie gegenüber Placebo + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

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 zur optimierten Standardtherapie. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Spezifische UEs

Harnwegsinfektion

Für den Endpunkt Harnwegsinfektion (PT, UEs) 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 höheren oder geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Diabetische Ketoazidose

Für die Endpunkte Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UEs) sowie Diabetische Ketoazidose (PT, UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, SUEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, SUEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs), Hypertensive Krise (PT, SUEs) und Basalzellkarzinom (PT, SUEs)

Für die Endpunkte Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, SUEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, SUEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUEs), Hypertensive Krise (PT, SUEs) und Basalzellkarzinom (PT, SUEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs) zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie gegenüber Placebo + optimierte Standardtherapie. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Alter vor. Für Patientinnen und Patienten ≥ 70 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Für Patientinnen und Patienten < 70 Jahre zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein höherer oder geringerer Schaden ist daher für Patientinnen und Patienten < 70 Jahre für diesen Endpunkt nicht belegt (siehe Abschnitt 2.4.4).

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- LVEF zu Studienbeginn < 50 % vs. ≥ 50 %

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 erhaltener Ejektionsfraktion zusammen.

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – 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]	p-Wert[a]
EMPEROR-Preserved						
Morbidität						
Myokardinfarkt (kombinierter Endpunkt)[b]						
Geschlecht						
Frauen	1338	k. A. 24 (1,8)	1338	k. A. 12 (0,9)	2,13 [1,06; 4,26]	0,033
Männer	1659	k. A. 23 (1,4)	1653	k. A. 26 (1,6)	0,85 [0,48; 1,49]	0,571
Gesamt					Interaktion:	0,044[c]

a. HR [95 %-KI] aus Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn und dem Interaktionsterm Subgruppenmerkmal*Behandlung.
b. Der kombinierte Endpunkt umfasst nicht tödliche und tödliche Myokardinfarkte.
c. Wald-Chi-Square-Statistik des Interaktionseffekts Subgruppenmerkmal*Behandlung aus Cox-Proportional-Hazards-Modell

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

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

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
EMPEROR-Preserved						
Nebenwirkungen						
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)						
Alter						
< 70 Jahre	1066	48 (4,5)	1084	42 (3,9)	1,16 [0,77; 1,74]	0,467[a]
≥ 70 Jahre	1930	65 (3,4)	1905	109 (5,7)	0,59 [0,44; 0,79]	< 0,001[a]
Gesamt					Interaktion:	0,008[b]

a. Chi-Quadrat-Test
b. Cochran´s Q-Test auf Homogenität des RR (Interaktion: Behandlung*Subgruppe)

KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Morbidität

Myokardinfarkt (kombinierter Endpunkt)

Für den kombinierten Endpunkt Myokardinfarkt, bestehend aus nicht tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Myokardinfarkt, liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie gegenüber Placebo + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich für Frauen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Für Männer zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Männer kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen ist daher für Männer für diesen Endpunkt nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für das in der Gesamtrate der SUEs enthaltene spezifische UE Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs) liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten ≥ 70 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie gegenüber Placebo + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten ≥ 70 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Für Patientinnen und Patienten < 70 Jahre zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 70 Jahre kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Ein höherer oder geringerer Schaden ist daher für Patientinnen und Patienten < 70 Jahre für diesen Endpunkt nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens pro Teilpopulation auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [21].

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 den nachfolgenden Endpunkt / die nachfolgenden Endpunkte zur Morbidität 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.

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: 1,00 [0,87; 1,15] p = 0,989	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	k. A. vs. k. A. HR: 0,71 [0,60; 0,83] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Myokardinfarkt Geschlecht Frauen	k. A. vs. k. A. HR: 2,13 [1,06; 4,26] HR: 0,47 [0,23; 0,94][c] p = 0,033 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen geringerer Nutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Männer	k. A. vs. k. A. HR: 0,85 [0,48; 1,49] p = 0,571	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaganfall	k. A. vs. k. A. HR: 1,10 [0,82; 1,47] p = 0,539	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
renale Morbidität	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Verbesserung ≥ 15 Punkte)	23,1 % vs. 21,1 % RR: 1,05 [0,96; 1,15] p = 0,270	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
KCCQ-OSS; Verbesserung ≥ 15 Punkte	22,3 % vs. 20,1 % RR: 1,05 [0,96; 1,15] p = 0,296	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	38,6 % vs. 41,6 % RR: 0,93 [0,87; 0,99] p = 0,019 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]**
Abbruch wegen UEs	19,1 % vs. 18,4 % RR: 1,03 [0,93; 1,15] p = 0,536	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Harnwegsinfektion (UEs)	7,9 % vs. 6,1 % RR: 1,30 [1,08; 1,57] RR: 0,77 [0,64; 0,93][c] p = 0,006	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0{,}90 \leq KI_o < 1{,}00$ höherer / geringerer Schaden nicht belegt[d]
Erkrankung der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (UEs)	3,9 % vs. 3,9 % RR: 0,99 [0,77; 1,27] p = 0,932	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Diabetische Ketoazidose (UEs)	0,1 % vs. 0,1 % RR: 1,50 [0,25; 8,95] p = 0,753	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUEs)	2,8 % vs. 3,8 % RR: 0,74 [0,56; 0,97] p = 0,029 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SUEs)	1,8 % vs. 2,5 % RR: 0,70 [0,49; 0,98] p = 0,040 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs)	1,1 % vs. 2,0 % RR: 0,55 [0,36; 0,84] p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs)		
Alter		
< 70 Jahre	4,5 % vs. 3,9 % RR: 1,16 [0,77; 1,74] p = 0,467	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
≥ 70 Jahre	3,4 % vs. 5,7 % RR: 0,59 [0,44; 0,79] p < 0,001 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]**
Hypertensive Krise (SUEs)	0,4 % vs. 1,1 % RR: 0,41 [0,21; 0,77] p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Basalzellkarzinom (SUEs)	0,6 % vs. 1,1 % RR: 0,53 [0,29; 0,95] p = 0,031 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar

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.

HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; KIo: obere Grenze des Konfidenzintervalls; OSS: Gesamtsummenscore; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

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 (mehrseitige Tabelle)

Positive Effekte	**Negative Effekte**
Morbidität schwerwiegende / schwere Folgeerkrankungen ▪ Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	Morbidität schwerwiegende / schwere Folgeerkrankungen ▪ Myokardinfarkt ▫ Geschlecht (Frauen): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar[a] ▫ Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUEs); Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SUEs); Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs); Hypertensive Krise (SUEs); Basalzellkarzinom (SUEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar ▫ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs): - Alter (≥ 70 Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	–
a. Es ist fraglich, ob der Effekt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder das Krankheitsbild der Grunderkrankungen abbildet. SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

Wie in Abschnitt 2.3.2 und 2.4.2 beschrieben, wurde in die Studie EMPEROR-Preserved hinsichtlich der Grunderkrankungen eine heterogene Patientenpopulation eingeschlossen. Nicht für alle Patientinnen und Patienten dieser heterogenen Patientenpopulation wurde dabei die zweckmäßige Vergleichstherapie hinreichend umgesetzt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher getrennt für die in Abschnitt 2.3.2 definierten Teilpopulationen mit und ohne hinreichende oder zumindest eingeschränkte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils auf Basis der Gesamtpopulation der Studie EMPEROR-Preserved.

Patientinnen und Patienten mit HFpEF ohne T2DM und ohne CKD sowie mit / ohne T2DM und mit CKD

In der Gesamtschau ergeben sich mehrere positive sowie ein negativer Effekt für Empagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Folgeerkrankungen für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Zudem zeigen sich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt SUEs sowie für verschiedene in der Gesamtrate der SUEs enthaltene spezifische UEs ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren geringeren Schaden.

Demgegenüber zeigt sich auf der Seite der negativen Effekte in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Folgeerkrankungen für den Endpunkt Myokardinfarkt ausschließlich bei Frauen ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren höheren Schaden. Dieser stellt insbesondere den positiven Effekt in Bezug auf den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz jedoch nicht vollständig infrage.

Zusammenfassend ergibt sich somit für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (definiert als Herzinsuffizienz LVEF > 40 %) ohne T2DM und ohne CKD sowie mit / ohne T2DM und mit CKD ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Form einer optimierten Standardtherapie.

Patientinnen und Patienten mit HFpEF mit T2DM ohne CKD (entsprechend Teilpopulation 4)

Für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (definiert als Herzinsuffizienz LVEF > 40 %) mit T2DM und ohne CKD gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin + optimierte Standardtherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Form einer optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen für diese Patientinnen und Patienten ist damit nicht belegt.

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin 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 erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)[b, c]		
▪ ohne T2DM und ohne CKD oder ▪ mit / ohne T2DM und mit CKD	Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
▪ mit T2DM und ohne CKD		Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Eine HFpEF ist im Kontext der vorliegenden Bewertung definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %.
c. Die Aussage zum Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen der Studie EMPEROR-Preserved. Um sich für diese Studie zu qualifizieren, mussten die Patientinnen und Patienten bestimmte NT-proBNP-Schwellenwerte überschreiten. Es bleibt unklar, ob sich die beobachteten Effekte auf weitere Patientinnen und Patienten der Zielpopulation übertragen lassen.

CKD: chronische Nierenerkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminal pro-Brain natriuretic Peptide; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Empagliflozin [11]. Demnach wird Empagliflozin eingesetzt zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz. Es ist darauf hinzuweisen, dass sich die vorliegende Bewertung gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion bezieht, da die Patientenpopulation mit reduzierter Ejektionsfraktion bereits bewertet wurde [20].

Der G-BA spezifiziert 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.

Im Kontext der vorliegenden Bewertung ist davon auszugehen, dass eine HFpEF bei einer LVEF > 40 % vorliegt (siehe Abschnitt 2.2).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt die HFpEF als eine unheilbare und progrediente Erkrankung, die unter anderem mit einer hohen Mortalität und negativen Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten einhergehe. Da laut pU im vorliegenden Anwendungsgebiet keine spezifischen Arzneimittel zugelassen seien, sei der Bedarf an neuen therapeutischen Optionen hoch.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 21 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation teilweise auf die Herleitung im Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren zu Dapagliflozin im Anwendungsgebiet der symptomatischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion [24].

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

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Patientenzahl)
1	symptomatische Patientinnen und Patienten (NYHA-Klasse II bis IV) mit einer Herzinsuffizienz in der GKV	-	3 031 908–3 342 647
2	Anteil der Patientinnen und Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion	41,9 %[a]	1 269 606–1 399 727
a. gerundete Angabe GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NYHA: New York Heart Association; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Schritt 1: symptomatische Patientinnen und Patienten (NYHA-Klasse II bis IV) mit einer Herzinsuffizienz

Um die Anzahl der Patientinnen und Patienten zu ermitteln, die an einer Herzinsuffizienz erkrankt und zusätzlich symptomatisch sind, greift der pU auf die Ergebnisse einer Routinedatenanalyse aus dem Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren zu Dapagliflozin [24] zurück. Der Studien-Indexzeitraum jener Routinedatenanalyse erstreckte sich dabei vom 01.04.2017 bis zum 31.03.2018 und schloss gesetzlich krankenversicherte Personen ab einem Alter von 18 Jahren ein, die vor dem jeweiligen Index-Datum 2 Jahre durchgängig versichert und nach dem jeweiligen Index-Datum mindestens 6 Monate durchgängig versichert waren. Zusätzliche Aufgreifkriterien waren das Vorliegen bestimmter, der Herzinsuffizienz zugeordneter Codierungen gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) im ambulanten als auch stationären Bereich sowie eine medikamentöse Behandlung der Herzinsuffizienz. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung im Stadium 4 oder 5. Zum Schluss wurde eine Eingrenzung auf symptomatische Patientinnen und Patienten gemäß der Klassifizierung der NYHA der Stadien II bis IV vorgenommen, die über spezifische ICD-10-GM-Codes identifiziert wurden. Eine ausführlichere Beschreibung der Routinedatenanalyse sowie der einzelnen Schritte zur Ermittlung der Patientenzahlen findet sich in dem Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren zu Dapagliflozin [24] sowie der dazugehörigen Dossierbewertung [25].

Der pU übernimmt die im Rahmen der Routinedatenanalyse ermittelte und in dem Dossier zur Nutzenbewertung zu Dapagliflozin [24] dargestellte Anzahl von 3 031 908 bis 3 342 647 Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz, die symptomatisch sind.

Schritt 2: Anteil der Patientinnen und Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion

Der pU legt 15 Publikationen mit Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion zugrunde [26-40], da anhand der ICD-10-Codierung keine Differenzierung nach der Ejektionsfraktion möglich sei. Die Angaben zur erhaltenen Ejektionsfraktion liegen in diesen Publikationen zwischen 30,5 % [33] und 69 % [40].

Die Untergrenze der Spanne wurde der Publikation von Maggioni et al. (2013) [33] entnommen und entstammt einer prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie in 12 europäischen Ländern, darunter auch Deutschland. Der Erhebungszeitraum erstreckt sich von Oktober 2009 bis Mai 2010. Insgesamt wurden 3226 Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz betrachtet, wovon 30,5 % eine HFpEF aufwiesen. Eine erhaltene Ejektionsfraktion wurde dabei durch eine LVEF von ≥ 45 % definiert.

Die Obergrenze der Spanne entstammt der Publikation von Vasan et al. (2018) [40] mit Angaben zur Framingham-Studie, einer Kohortenstudie, die über 3 Jahrzehnte durchgeführt wurde. Der pU entnimmt dabei ausschließlich Angaben aus dem letzten Erhebungszeitraum der Jahre von 2005 bis 2014, die auf Basis von 235 Patientinnen und Patienten gewonnen wurden, die eine HFpEF aufwiesen. In der Anteilswertermittlung des pUs wurden dabei sowohl Patientinnen und Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion berücksichtig (LVEF ≥ 50 %) als auch Patientinnen und Patienten, die eine in der Studie von Vasan et al. (2018) [40] als mittelgradig eingeschränkt definierte Herzinsuffizienz aufweisen (LVEF ≥ 40 % bis < 50 %). Der pU addiert die Anteilswerte der Patientinnen und Patienten, die eine Herzinsuffizienz mit mittelgradig eingeschränkter (12,77 %) sowie erhaltener (56,17 %) Ejektionsfraktion aufweisen, und schlussfolgert hieraus einen Anteil von rund 69 %.

Aufgrund der großen Spanne der ermittelten Anteilswerte von Patientinnen und Patienten, die eine HFpEF aufweisen, bildet der pU den gewichteten Mittelwert (rund 41,9 %) der Anteilswerte, die er den oben genannten Publikationen [26-40] entnommen hat. Diesen überträgt er auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz aus Schritt 1 und ermittelt hieraus eine Anzahl von 1 269 606 bis 1 399 727 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch größtenteils nachvollziehbar. Die Angaben des pU sind insgesamt als unsicher einzuschätzen. Die Gründe hierfür werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1

Grundsätzlich ist das Heranziehen der Ergebnisse der Routinedatenanalyse aus dem Dossier des Nutzenbewertungsverfahrens zu Dapagliflozin [24] nachvollziehbar, da die Patientenzahlen im Rahmen der Nutzenbewertung (siehe hierzu A20-113 [25]) als in einer plausiblen Größenordnung liegend bewertet wurden. Weiterhin lassen sich die Patientenzahlen vor Veranschlagung eines Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragen. Wie in der Nutzenbewertung zu Dapagliflozin (A20-113) [25] jedoch bereits erwähnt wurde, ist die Identifikation der symptomatischen Patientinnen und Patienten gemäß NYHA-Klassifikation unsicher. Dies ist durch die Zuteilung der Patientinnen und Patienten mit einer unspezifischen NYHA-Klasse zu einer spezifischen NYHA-Klasse begründet, der die Annahme zugrunde liegt, dass sich die Verteilung der Patientinnen und Patienten mit unspezifischen ICD-10-GM-

Codes im Hinblick auf die NYHA-Klasse nicht systematisch von der Verteilung derjenigen mit spezifischen ICD-10-GM-Codes unterscheidet. Diese Annahme ist nach wie vor mit Unsicherheit versehen. Zusätzlich ist der in der Routinedatenanalyse vorgenommene Ausschluss der Patientinnen und Patienten mit einer CKD in Stadium 4 für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht nachvollziehbar, da die Fachinformation [11] eine Gabe von Empagliflozin lediglich bei Patientinnen und Patienten mit einer eGFR < 20 ml/min/1,73 m² nicht empfiehlt, hiervon aber nicht alle Patientinnen und Patienten mit einer CKD in Stadium 4 betroffen sind.

Zu Schritt 2

Der pU stellt 15 Publikationen [26-40] zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion dar. Unsicherheit entsteht dadurch, dass die Erhebungszeiträume der Publikationen teilweise mehrere Jahre zurückliegen und eine Übertragbarkeit der Anteilswerte auf den heutigen Versorgungskontext fraglich ist.

Hinzuweisen ist außerdem darauf, dass die Autorinnen und Autoren der vom pU in Schritt 2 herangezogenen Publikationen [26-40] unterschiedliche Definitionen einer erhaltenen Ejektionsfraktion vornehmen. Die Definitionen variieren zwischen einer LVEF von ≥ 40 % bis hin zu > 50 %. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass in der NVL der Bundesärztekammer, die zuletzt im September 2021 geändert wurde, eine HFpEF mit einer LVEF ≥ 50 % und der darunterliegende Bereich der LVEF mit einer Spanne von 40 % bis 49 % als HFmrEF definiert wird [3]. Wenn man ausschließlich die Publikationen zugrunde legt, bei denen von einer erhaltenen Ejektionsfraktion bei Vorliegen einer LVEF von mindestens 40 % ausgegangen wurde, würde sich in der Untergrenze nur eine geringfügige Abweichung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion ergeben.

Es besteht Unsicherheit hinsichtlich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit HFpEF in Deutschland. Den Unsicherheiten könnte mit einer Spanne anstelle des gewichteten Mittelwerts besser Rechnung getragen werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU nimmt eine Schätzung bezüglich der Prävalenz der Herzinsuffizienz auf Grundlage einer Publikation von Holstiege et al. (2018) [41] vor. Er prognostiziert die Entwicklung der chronischen HFpEF in den NYHA-Stadien II bis IV bis zum Jahr 2027 und geht dabei von einer durchschnittlichen jährlichen Wachstumsrate von 0,748 % aus. Für die Entwicklung der Inzidenz macht der pU keine Angaben.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 22 in Verbindung mit Tabelle 23.

In der Nutzenbewertung wurden Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5.2). Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in die folgenden 4 Teilpopulationen unterteilt:

- Patientinnen und Patienten ohne T2DM und ohne CKD
- Patientinnen und Patienten mit T2DM und mit CKD
- Patientinnen und Patienten ohne T2DM und mit CKD
- Patientinnen und Patienten mit T2DM und ohne CKD

Die geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten je Teilpopulation innerhalb der GKV kann aus der vom pU in Modul 3 A vorgelegten Publikation von Johansson et al. (2018) berechnet werden [31]. Hierbei handelt es sich um eine Beobachtungsstudie, die insgesamt 30 696 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose einer Herzinsuffizienz umfasst, die prospektiv in das sogenannte Swedish Heart Failure Registry aufgenommen wurden. Der Erhebungszeitraum erstreckte sich vom 1. Januar 2003 bis zum 30. September 2011. Die Diagnose einer Herzinsuffizienz musste durch einen Kliniker gestellt werden und wird in der vorliegenden Publikation basierend auf der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) des Jahres 2016 [42] unter anderem sowohl in Patientinnen und Patienten mit einer HFpEF (definiert mit einer LVEF ≥ 50 %) als auch in Patientinnen und Patienten mit einer HFmrEF (definiert mit einer LVEF von 40 % bis 49 %) unterteilt. Diese Unterteilung entspricht der aktuellen Fassung der ESC-Leitlinie aus dem Jahr 2021 [43]. Weiterhin wurde ein T2DM mittels bestätigter Anamnese und / oder einer laufenden blutzuckersenkenden Behandlung identifiziert. Die Nierenfunktion wurde anhand des Serumkreatininwerts ermittelt und als eGFR angegeben. Als Grenzwert für eine CKD wurde eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m² festgelegt.

Die Angaben zu den identifizierten Teilpopulationen, die auf eigenen Berechnungen basieren, werden in Tabelle 23 dargestellt. Für die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit HFpEF oder HFmrEF ergeben sich gemäß der Publikation von Johansson et al. (2018) [31] Anteilswerte von rund 24 % mit T2DM bzw. von rund 76 % ohne T2DM. Von den Patientinnen und Patienten mit T2DM weisen rund 4 % eine CKD und entsprechend rund 96 % keine CKD auf. Von den Patientinnen und Patienten ohne T2DM weisen rund 1 % eine CKD und rund 99 % keine CKD auf.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass die sich aus der Publikation ergebenden Anteilswerte mit Unsicherheit versehen sind. Dies liegt darin begründet, dass die Angaben auf einem schwedischen Kontext beruhen und der Erhebungszeitraum bereits über 10 Jahre zurückliegt. Eine Übertragbarkeit auf die aktuelle deutsche Versorgungssituation ist somit nur eingeschränkt gewährleistet. Weiterhin weisen die Autorinnen und Autoren der Publikation darauf hin, dass die Prävalenz des T2DM möglicherweise unterschätzt sein könnte [31]. Auch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit CKD und T2DM könnte gegebenenfalls abweichen [44,45].

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 die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

Auf eine detaillierte Darstellung der einzelnen Wirkstoffe zur Behandlung der Grunderkrankungen wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome wird vonseiten des pU aufgrund der Vielschichtigkeit und der Vielzahl an möglichen Arzneimitteln und Arzneimittelkombinationen verzichtet. Es wird davon ausgegangen, dass die entstehenden Jahrestherapiekosten der optimierten Standardtherapie patientenindividuell unterschiedlich sind.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Empagliflozin entsprechen der Fachinformation [11].

Der pU geht für Empagliflozin von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [11].

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 01.02.2022 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 ermittelt für Empagliflozin Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 660,03 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel.

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

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Empagliflozin, geht jedoch von einem über die Zeit ansteigenden Versorgungsanteil aus. Weiterhin erwartet der pU eine vorwiegende Versorgung von Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im ambulanten Bereich.

Die Kontraindikationen gibt der pU weitgehend korrekt gemäß der Fachinformation von Empagliflozin wieder [11]. Darüber hinaus wird in der Fachinformation [11] darauf verwiesen, dass Empagliflozin bei Patientinnen und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder bei Dialysepatientinnen und -patienten nicht angewendet werden sollte, was der pU jedoch nicht berücksichtigt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Empagliflozin wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit einer LVEF > 40 % angewendet.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 22 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 22: Empagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)[b, c]		
▪ ohne T2DM und ohne CKD oder ▪ mit / ohne T2DM und mit CKD	Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
▪ mit T2DM und ohne CKD		Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Eine HFpEF ist im Kontext der vorliegenden Bewertung definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %.
c. Die Aussage zum Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen der Studie EMPEROR-Preserved. Um sich für diese Studie zu qualifizieren, mussten die Patientinnen und Patienten bestimmte NT-proBNP-Schwellenwerte überschreiten. Es bleibt unklar, ob sich die beobachteten Effekte auf weitere Patientinnen und Patienten der Zielpopulation übertragen lassen.

CKD: chronische Nierenerkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminal pro-Brain natriuretic Peptide; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus

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 23: 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 erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)[b]	1 269 606–1 399 727	Die Angaben des pU sind aufgrund des Anteilswerts der HFpEF als unsicher einzuschätzen.
	ohne T2DM und ohne CKD	949 701–1 047 036[c]	Der pU macht keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Teilpopulationen, die Angaben beruhen auf eigenen Berechnungen. Die sich aus der Publikation [31] ergebenen Anteilswerte sind mit Unsicherheit versehen.
	mit T2DM und mit CKD	11 649–12 843[c]	
	ohne T2DM und mit CKD	9916–10 932[c]	
	mit T2DM und ohne CKD	298 340–328 917[c]	

a. Angabe des pU
b. Eine HFpEF ist im Kontext der vorliegenden Bewertung definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %.
c. Eigene Berechnung mit gerundeten Angaben.

CKD: chronische Nierenerkrankung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HFmrEF: Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 24: 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 €[a]**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €[a]**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €[a]**	**Jahrestherapiekosten in €[a]**	**Kommentar**
Empagliflozin[b]	Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)[c]	660,03	0	0	660,03	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen[d] sowie der Begleitsymptome	Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)[c]	patientenindividuell unterschiedlich				Die Angaben des pU sind plausibel.

a. Angaben des pU
b. Hinzu kommen Kosten einer optimierten Standardtherapie.
c. Eine HFpEF ist im Kontext der vorliegenden Bewertung definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %.
d. z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HFmrEF: Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie; 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 „Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz“. Die empfohlene Dosis Empagliflozin beträgt einmal täglich 10 mg. Empagliflozin Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten 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 Diabetes mellitus Typ 2 kann eine Therapie mit Empagliflozin 10 mg bis zu einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von 20 ml/min/1,73 m² oder einer Kreatinin-Clearance (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. Eine altersabhängige Dosisanpassung ist nicht erforderlich. 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.

Natriumabhängige Glukose-Cotransporter-2 (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 darstellen könnte, mit Vorsicht anzuwenden. Die Kontrolle der Nierenfunktion wird bei einer Therapie mit Empagliflozin empfohlen ebenso wie eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus und der Elektrolyte bei Patienten mit Erkrankungen, die zu Flüssigkeitsverlust führen können. Bei älteren Patienten ist bei gleich-zeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu Volumenmangel führen können, besonders auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten. Bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen sollte eine Unterbrechung der Jardiance Therapie 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-Anhydroglucitol (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. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 3 [online]. 2019. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-006l_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2021-09_01.pdf.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion); zweckmäßige Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/810/#zweckmaessige-vergleichstherapie].

5. 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.

6. Boehringer Ingelheim Pharma. Clinical Trial Report. 1245.110. 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 preserved Ejection Fraction (HFpEF). Date of report: 04 August 2021 [unveröffentlicht]. 2021.

7. Boehringer Ingelheim. EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Preserved Ejection Fraction (EMPEROR-Preserved) [online]. 2022 [Zugriff: 23.06.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057951.

8. 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 preserved Ejection Fraction (HFpEF) [online]. 2022 [Zugriff: 23.06.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002278-11.

9. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2021; 385(16): 1451-1461. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107038.

10. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report: Jardiance (Empagliflozin); Procedure No. EMEA/H/C/002677/II/0060 [online]. 2021 [Zugriff: 24.05.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0060-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

11. Boehringer Ingelheim Pharma. Fachinformation Jardiance. Stand: März 2022 [online]. URL: https://www.fachinfo.de/.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz) [online]. 2022 [Zugriff: 08.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5282/2022-02-17_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-713_BAnz.pdf.

13. AstraZeneca. Fachinformation Forxiga 5 mg / 10 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 23.05.2022]. URL: https://www.fachinfo.de.

14. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease: assessment and management (NG203) [online]. 2021 [Zugriff: 19.05.2022]. URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng203.

15. National Institute for Health and Care Excellence. Dapagliflozin for treating chronic kidney disease [online]. 2022 [Zugriff: 19.05.2022]. URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ta775.

16. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021 [online]. 2021. URL: https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-2aufl-vers1.pdf

17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin (Niereninsuffizienz); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 08.06.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-109_dapagliflozin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Leitliniensynopse für die Aktualisierung des DMP Herzinsuffizienz; Vorbericht (vorläufige Bewertung) [online]. 2021. URL: https://www.iqwig.de/download/v20-05_dmp-herzinsuffizienz_vorbericht_v1-0.pdf.

19. 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.

20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 18.10.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-93_empagliflozin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf.

22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/dokumentation-und-wuerdigung-der-anhoerung-zum-entwurf-der-allgemeinen-methoden-60.pdf.

23. Andrés AM, Mato AS. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Comput Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1.

24. 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.

25. 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.

26. Brouwers FP, Boer RA, van der Harst P et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. Eur Heart J 2013; 34(19): 1424-1431. https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eht066.

27. 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.

28. Farré N, Lupon J, Roig E et al. Clinical characteristics, one-year change in ejection fraction and long-term outcomes in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: a multicentre prospective observational study in Catalonia (Spain). BMJ open 2017; 7(12): e018719. https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018719.

29. Fröhlich 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.

30. Huusko J, Tuominen S, Studer R et al. Recurrent hospitalizations are associated with increased mortality across the ejection fraction range in heart failure. ESC Heart Fail 2020; 7(5): 2406-2417. https://dx.doi.org/10.1002/ehf2.12792.

31. Johansson I, Dahlström U, Edner M et al. Type 2 diabetes and heart failure: Characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function. Diab Vasc Dis Res 2018; 15(6): 494-503. https://dx.doi.org/10.1177/1479164118794619.

32. Koh AS, Tay WT, Teng THK et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. Eur J Heart Fail 2017; 19(12): 1624-1634. https://dx.doi.org/10.1002/ejhf.945.

33. 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.

34. Owan TE, Hodge DO, Herges RM et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2006; 355(3): 251-259. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa052256.

35. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. Cardiac Failure Review 2017; 3(1): 7. https://dx.doi.org/10.15420/cfr.2016:25:2.

36. Savarese G, Orsini N, Hage C et al. Utilizing NT-proBNP for Eligibility and Enrichment in Trials in HFpEF, HFmrEF, and HFrEF. JACC Heart failure 2018; 6(3): 246-256. https://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2017.12.014.

37. Störk S, Hense HW, Zentgraf C et al. Pharmacotherapy according to treatment guidelines is associated with lower mortality in a community-based sample of patients with chronic heart failure: a prospective cohort study. Eur J Heart Fail 2008; 10(12): 1236-1245. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.09.008.

38. Tavazzi L, Senni M, Metra M et al. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) outcome registry. Circ Heart Fail 2013; 6(3): 473-481. https://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000161.

39. Tiller D, Russ M, Greiser KH et al. Prevalence of symptomatic heart failure with reduced and with normal ejection fraction in an elderly general population-the CARLA study. PLoS One 2013; 8(3): e59225. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0059225.

40. Vasan RS, Xanthakis V, Lyass A et al. Epidemiology of Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure in the Framingham Study: An Echocardiographic Study Over 3 Decades. JACC Cardiovascular imaging 2018; 11(1): 1-11. https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.08.007.

41. Holstiege J, Akmatov MK, Steffen A et al. Prävalenz der Herzinsuffizienz – bundesweite Trends, regionale Variationen und häufige Komorbiditäten [online]. 2018. URL: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/97/VA_18-09_BerichtHerzinsuffizienz_2018-12-20_V2.pdf.

42. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2016; 37: 2129-2200. https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128.

43. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021; 42: 3599-3726. https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368.

44. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter [online]. 2010 [Zugriff: 20.06.2022]. URL: https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/archiv/pdf/diabetes-nephropathie/dm-nierenerkrankungen-1aufl-vers6-lang.pdf.

45. ter Maaten JM, Damman K, Verhaar MC et al. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation. Eur J Heart Fail 2016; 18: 588-598. https://dx.doi.org/10.1002/ejhf.497.

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://trialsearch.who.int
- Eingabeoberfläche: Standard Search

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

Anhang B Kaplan-Meier-Kurven und kumulative Inzidenzkurven

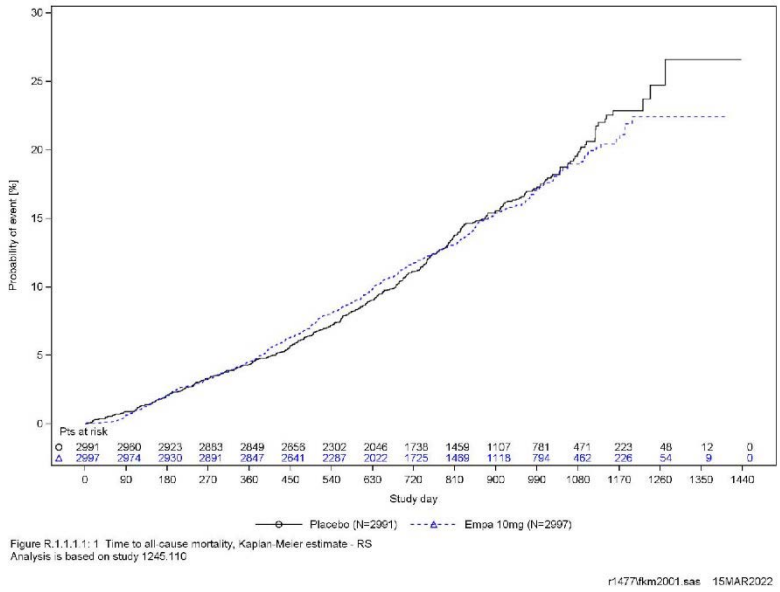

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtmortalität der Studie EMPEROR-Preserved – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

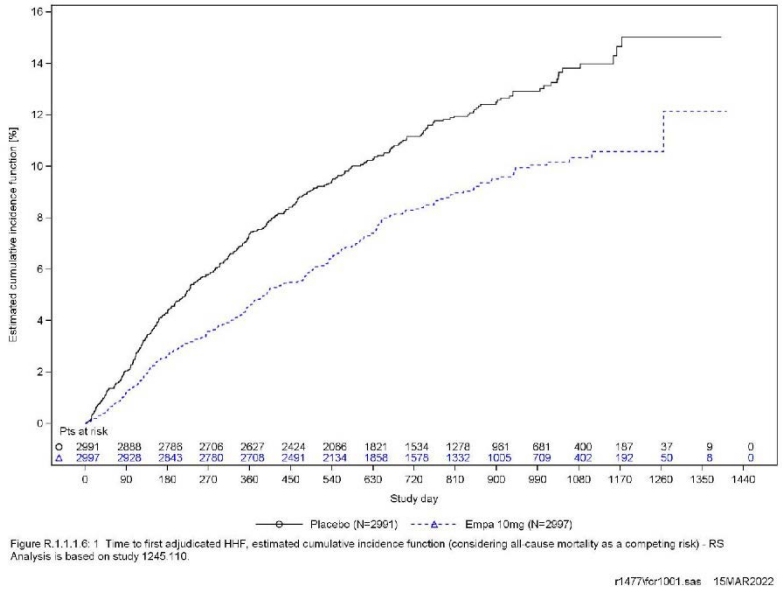

Abbildung 2: Kumulative Inzidenzkurven für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Zeit bis zum ersten Ereignis; Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Ereignis) der Studie EMPEROR-Preserved – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

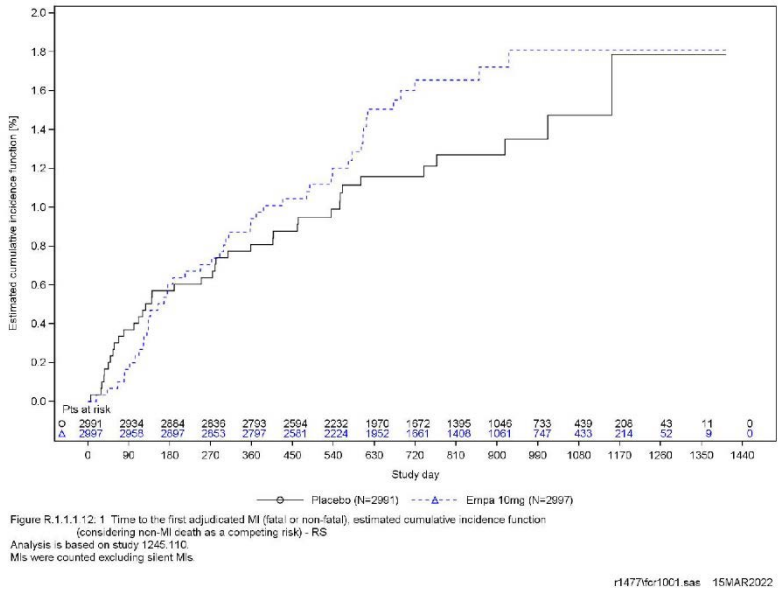

Figure R.1.1.1.12: 1 Time to the first adjudicated MI (fatal or non-fatal), estimated cumulative incidence function (considering non-MI death as a competing risk) - RS
Analysis is based on study 1245.110.
MIs were counted excluding silent MIs.

Abbildung 3: Kumulative Inzidenzkurven für den Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich + nicht tödlich; Tod aus anderer Ursache als Myokardinfarkt als konkurrierendes Ereignis) der Studie EMPEROR-Preserved – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

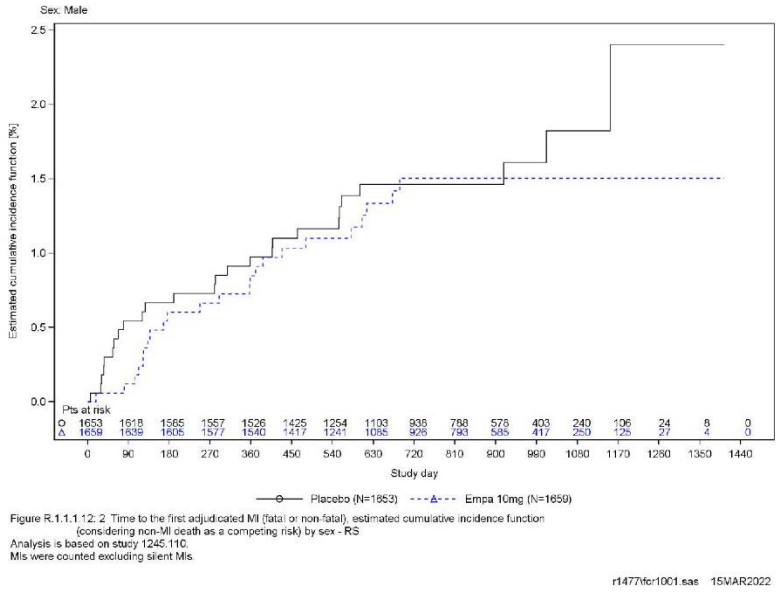

Figure R.1.1.1.12: 2 Time to the first adjudicated MI (fatal or non-fatal), estimated cumulative incidence function (considering non-MI death as a competing risk) by sex - RS
Analysis is based on study 1245.110.
MIs were counted excluding silent MIs.

Abbildung 4: Kumulative Inzidenzkurven für den Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich + nicht tödlich; Tod aus anderer Ursache als Myokardinfarkt als konkurrierendes Ereignis) der Studie EMPEROR-Preserved – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Subgruppe der Männer)

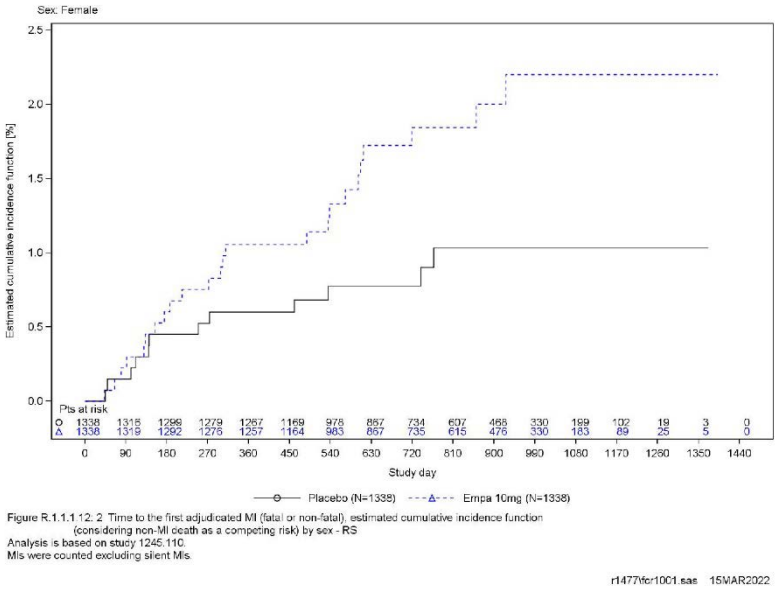

Figure R.1.1.1.12: 2 Time to the first adjudicated MI (fatal or non-fatal), estimated cumulative incidence function (considering non-MI death as a competing risk) by sex - RS
Analysis is based on study 1245.110.
MIs were counted excluding silent MIs.

Abbildung 5: Kumulative Inzidenzkurven für den Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich + nicht tödlich; Tod aus anderer Ursache als Myokardinfarkt als konkurrierendes Ereignis) der Studie EMPEROR-Preserved – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Subgruppe der Frauen)

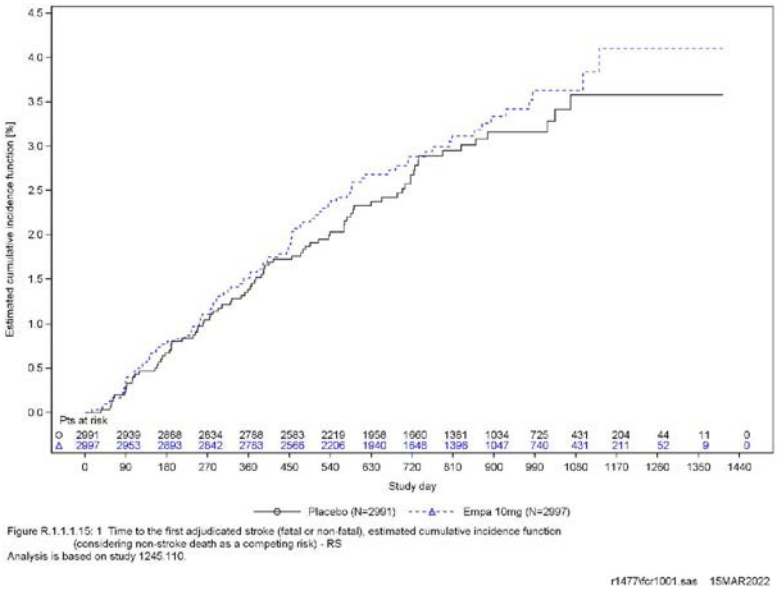

Figure R.1.1.1.15: 1 Time to the first adjudicated stroke (fatal or non-fatal), estimated cumulative incidence function (considering non-stroke death as a competing risk) - RS
Analysis is based on study 1245.110.

Abbildung 6: Kumulative Inzidenzkurven für den Endpunkt Schlaganfall (tödlich + nicht tödlich; Tod aus anderer Ursache als Schlaganfall als konkurrierendes Ereignis) der Studie EMPEROR-Preserved – 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
- Gesamtraten 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 in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.

Tabelle 25: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] PT[b]	**Empagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 2996**	**Placebo + optimierte Standardtherapie N = 2989**
EMPEROR Preserved		
Gesamtrate UEs	2,574 (85,9)	2,585 (86,5)
SOCs		
Infections and infestations	1146 (38,3)	1142 (38,2)
Cardiac disorders	946 (31,6)	1082 (36,2)
Metabolism and nutrition disorders	807 (26,9)	937 (31,3)
Vascular disorders	589 (19,7)	639 (21,4)
Gastrointestinal disorders	625 (20,9)	611 (20,4)
Renal and urinary disorders	610 (20,4)	612 (20,5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	534 (17,8)	607 (20,3)
Nervous system disorders	553 (18,5)	523 (17,5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	434 (14,5)	476 (15,9)
General disorders and administration site conditions	424 (14,2)	411 (13,8)
Injury, poisoning and procedural complications	422 (14,1)	409 (13,7)
Investigations	294 (9,8)	357 (11,9)
Blood and lymphatic system disorders	240 (8,0)	320 (10,7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	298 (9,9)	258 (8,6)
Psychiatric disorders	197 (6,6)	211 (7,1)

Tabelle 25: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Empagliflozin + optimierte Standardtherapie** **N = 2996**	**Placebo + optimierte Standardtherapie** **N = 2989**
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	201 (6,7)	185 (6,2)
Eye disorders	160 (5,3)	154 (5,2)
Hepatobiliary disorders	123 (4,1)	137 (4,6)
Reproductive system and breast disorders	116 (3,9)	117 (3,9)
Ear and labyrinth disorders	108 (3,6)	83 (2,8)
Endocrine disorders	53 (1,8)	72 (2,4)
PTs		
Urinary tract infection	236 (7,9)	181 (6,1)
Pneumonia	158 (5,3)	187 (6,3)
Nasopharyngitis	147 (4,9)	123 (4,1)
Upper respiratory tract infection	113 (3,8)	134 (4,5)
Bronchitis	106 (3,5)	132 (4,4)
COVID-19	105 (3,5)	113 (3,8)
Influenza	63 (2,1)	77 (2,6)
Cystitis	36 (1,2)	52 (1,7)
Cellulitis	47 (1,6)	43 (1,4)
Gastroenteritis	44 (1,5)	28 (0,9)
Herpes zoster	33 (1,1)	35 (1,2)
Cardiac failure	449 (15,0)	594 (19,9)
Atrial fibrillation	210 (7,0)	223 (7,5)
Angina pectoris	70 (2,3)	72 (2,4)
Cardiac failure congestive	58 (1,9)	66 (2,2)
Acute myocardial infarction	50 (1,7)	48 (1,6)
Atrial flutter	31 (1,0)	41 (1,4)
Coronary artery disease	28 (0,9)	39 (1,3)
Cardiac failure chronic	32 (1,1)	37 (1,2)
Myocardial infarction	37 (1,2)	27 (0,9)
Bradycardia	36 (1,2)	30 (1,0)
Palpitations	22 (0,7)	35 (1,2)
Diabetes mellitus	144 (4,8)	214 (7,2)
Hyperkalaemia	179 (6,0)	208 (7,0)
Hyperuricaemia	131 (4,4)	208 (7,0)
Hypoglycaemia	83 (2,8)	93 (3,1)
Gout	56 (1,9)	89 (3,0)
Hypokalaemia	77 (2,6)	67 (2,2)
Dehydration	61 (2,0)	48 (1,6)

Tabelle 25: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] PT[b]	**Empagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 2996**	**Placebo + optimierte Standardtherapie N = 2989**
Type 2 diabetes mellitus	26 (0,9)	43 (1,4)
Decreased appetite	20 (0,7)	36 (1,2)
Hypertriglyceridaemia	33 (1,1)	36 (1,2)
Hyponatraemia	26 (0,9)	35 (1,2)
Hyperglycaemia	35 (1,2)	29 (1,0)
Hypomagnesaemia	8 (0,3)	32 (1,1)
Hypertension	220 (7,3)	256 (8,6)
Hypotension	232 (7,7)	188 (6,3)
Peripheral arterial occlusive disease	35 (1,2)	33 (1,1)
Hypertensive crisis	13 (0,4)	32 (1,1)
Diarrhoea	137 (4,6)	119 (4,0)
Constipation	93 (3,1)	76 (2,5)
Nausea	58 (1,9)	51 (1,7)
Gastritis	38 (1,3)	49 (1,6)
Vomiting	40 (1,3)	40 (1,3)
Gastrooesophageal reflux disease	36 (1,2)	25 (0,8)
Dyspepsia	34 (1,1)	32 (1,1)
Abdominal pain upper	33 (1,1)	31 (1,0)
Abdominal pain	32 (1,1)	25 (0,8)
Renal impairment	209 (7,0)	216 (7,2)
Acute kidney injury	81 (2,7)	107 (3,6)
Renal failure	86 (2,9)	91 (3,0)
Chronic kidney disease	69 (2,3)	73 (2,4)
Microalbuminuria	36 (1,2)	44 (1,5)
Arthralgia	102 (3,4)	108 (3,6)
Back pain	103 (3,4)	101 (3,4)
Osteoarthritis	81 (2,7)	88 (2,9)
Pain in extremity	49 (1,6)	82 (2,7)
Muscle spasms	39 (1,3)	41 (1,4)
Dizziness	114 (3,8)	116 (3,9)
Syncope	63 (2,1)	50 (1,7)
Headache	62 (2,1)	60 (2,0)
Ischaemic stroke	42 (1,4)	35 (1,2)
Chronic obstructive pulmonary disease	58 (1,9)	96 (3,2)
Dyspnoea	96 (3,2)	75 (2,5)
Cough	68 (2,3)	68 (2,3)

Tabelle 25: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] PT[b]	**Empagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 2996**	**Placebo + optimierte Standardtherapie N = 2989**
Epistaxis	44 (1,5)	49 (1,6)
Asthma	19 (0,6)	33 (1,1)
Oedema peripheral	80 (2,7)	88 (2,9)
Death	56 (1,9)	38 (1,3)
Non-cardiac chest pain	56 (1,9)	53 (1,8)
Fatigue	47 (1,6)	50 (1,7)
Chest pain	37 (1,2)	34 (1,1)
Asthenia	31 (1,0)	30 (1,0)
Fall	213 (7,1)	219 (7,3)
Contusion	61 (2,0)	51 (1,7)
Limb injury	29 (1,0)	31 (1,0)
Skin laceration	30 (1,0)	16 (0,5)
Weight decreased	36 (1,2)	25 (0,8)
Anaemia	134 (4,5)	187 (6,3)
Iron deficiency anaemia	26 (0,9)	46 (1,5)
Thrombocytopenia	24 (0,8)	33 (1,1)
Pruritus	57 (1,9)	43 (1,4)
Skin ulcer	31 (1,0)	39 (1,3)
Insomnia	61 (2,0)	63 (2,1)
Depression	50 (1,7)	49 (1,6)
Anxiety	37 (1,2)	46 (1,5)
Basal cell carcinoma	17 (0,6)	32 (1,1)
Cataract	78 (2,6)	66 (2,2)
Cholelithiasis	26 (0,9)	30 (1,0)
Benign prostatic hyperplasia	44 (1,5)	42 (1,4)
Vertigo	49 (1,6)	43 (1,4)
Hypothyroidism	26 (0,9)	38 (1,3)

a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 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

Tabelle 26: Häufige SUEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] PT[b]	**Empagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 2996**	**Placebo + optimierte Standardtherapie N = 2989**
EMPEROR Preserved		
Gesamtrate SUEs	1,436 (47,9)	1,543 (51,6)
SOCs		
Cardiac disorders	740 (24,7)	882 (29,5)
Infections and infestations	327 (10,9)	355 (11,9)
Renal and urinary disorders	165 (5,5)	200 (6,7)
Nervous system disorders	197 (6,6)	184 (6,2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	166 (5,5)	144 (4,8)
Vascular disorders	130 (4,3)	154 (5,2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	113 (3,8)	151 (5,1)
Gastrointestinal disorders	116 (3,9)	131 (4,4)
Injury, poisoning and procedural complications	119 (4,0)	111 (3,7)
General disorders and administration site conditions	116 (3,9)	104 (3,5)
Metabolism and nutrition disorders	84 (2,8)	114 (3,8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	53 (1,8)	76 (2,5)
Blood and lymphatic system disorders	33 (1,1)	60 (2,0)
Hepatobiliary disorders	53 (1,8)	51 (1,7)
Eye disorders	37 (1,2)	45 (1,5)
PTs		
Cardiac failure	448 (15,0)	594 (19,9)
Atrial fibrillation	92 (3,1)	80 (2,7)
Cardiac failure congestive	57 (1,9)	66 (2,2)
Acute myocardial infarction	50 (1,7)	48 (1,6)
Myocardial infarction	37 (1,2)	27 (0,9)
Coronary artery disease	22 (0,7)	32 (1,1)
Cardiac failure chronic	25 (0,8)	30 (1,0)
Pneumonia	100 (3,3)	119 (4,0)
COVID-19	49 (1,6)	47 (1,6)
Urinary tract infection	36 (1,2)	28 (0,9)
Acute kidney injury	81 (2,7)	107 (3,6)
Renal impairment	38 (1,3)	42 (1,4)
Ischaemic stroke	42 (1,4)	35 (1,2)
Basal cell carcinoma	17 (0,6)	32 (1,1)
Hypertensive crisis	13 (0,4)	32 (1,1)
Chronic obstructive pulmonary disease	23 (0,8)	37 (1,2)

Tabelle 26: Häufige SUEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] PT[b]	**Empagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 2996**	**Placebo + optimierte Standardtherapie N = 2989**
Fall	31 (1,0)	30 (1,0)
Death	56 (1,9)	38 (1,3)
Anaemia	19 (0,6)	30 (1,0)

a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 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; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] PT[b]	**Empagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 2996**	**Placebo + optimierte Standardtherapie N = 2989**
EMPEROR Preserved		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	571 (19,1)	551 (18,4)
Cardiac disorders	95 (3,2)	127 (4,2)
Cardiac failure	44 (1,5)	64 (2,1)
Myocardial infarction	8 (0,3)	13 (0,4)
Acute myocardial infarction	8 (0,3)	11 (0,4)
Cardiac failure congestive	7 (0,2)	9 (0,3)
Cardiac arrest	7 (0,2)	5 (0,2)
Cardiac failure acute	2 (0,1)	6 (0,2)
Infections and infestations	107 (3,6)	87 (2,9)
COVID-19	12 (0,4)	18 (0,6)
Pneumonia	15 (0,5)	17 (0,6)
Urinary tract infection	17 (0,6)	8 (0,3)
COVID-19 pneumonia	12 (0,4)	5 (0,2)
Sepsis	6 (0,2)	7 (0,2)
General disorders and administration site conditions	80 (2,7)	65 (2,2)
Death[c]	53 (1,8)	31 (1,0)
Sudden cardiac death	4 (0,1)	9 (0,3)
Sudden death	9 (0,3)	6 (0,2)

Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] PT[b]	**Empagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 2996**	**Placebo + optimierte Standardtherapie N = 2989**
Renal and urinary disorders	61 (2,0)	63 (2,1)
Renal impairment	21 (0,7)	22 (0,7)
Acute kidney injury	14 (0,5)	11 (0,4)
Chronic kidney disease	11 (0,4)	11 (0,4)
Renal failure	4 (0,1)	11 (0,4)
Nervous system disorders	61 (2,0)	52 (1,7)
Ischaemic stroke	15 (0,5)	12 (0,4)
Dizziness	6 (0,2)	10 (0,3)
Cerebrovascular accident	7 (0,2)	6 (0,2)
Gastrointestinal disorders	28 (0,9)	32 (1,1)
Dyspepsia	1 (< 0,1)	6 (0,2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	32 (1,1)	29 (1,0)
Vascular disorders	20 (0,7)	23 (0,8)
Hypotension	9 (0,3)	8 (0,3)
Metabolism and nutrition disorders	12 (0,4)	21 (0,7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	13 (0,4)	20 (0,7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	15 (0,5)	7 (0,2)
Injury, poisoning and procedural complications	14 (0,5)	8 (0,3)
Psychiatric disorders	6 (0,2)	10 (0,3)
Investigations	10 (0,3)	9 (0,3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (< 0,2)	9 (0,3)
Hepatobiliary disorders	9 (0,3)	4 (0,1)
Reproductive system and breast disorders	6 (0,2)	1 (< 0,1)

a. Ereignisse, die bei ≥ 0,2 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus dem Studienbericht der Studie EMPEROR-Preserved übernommen
c. Sterbefälle, die durch den Prüfarzt oder die Prüfärztin keinem anderen PT zugeordnet wurden.

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)

Tabelle 28: 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**
	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 Preserved					
Morbidität					
Gesamthospitalisierung					
1. Ereignis	2997	k. A. 1271 (42,4)	2991	k. A. 1340 (44,8)	0,92 [0,85; 0,99]; 0,032
		Anzahl Ereignisse		Anzahl Ereignisse	HR_{JFM}[b]
inklusive wiederholter Ereignisse	2997	2566	2991	2769	0,93 [0,85;1,01]; 0,101

a. sofern nicht anders angegeben, HR, 95 %-KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell; adjustiert bezüglich Region, Geschlecht, Alter, Diabetesstatus, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn

b. HR_{JFM}, 95 %-KI und p-Wert: Joint-Frailty-Modell; adjustiert bezüglich Region, Geschlecht, Alter, Diabetesstatus, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn; HR_{JFM} kann interpretiert werden als Behandlungseffekt auf die Rate der (wiederkehrenden) Hospitalisierungen

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

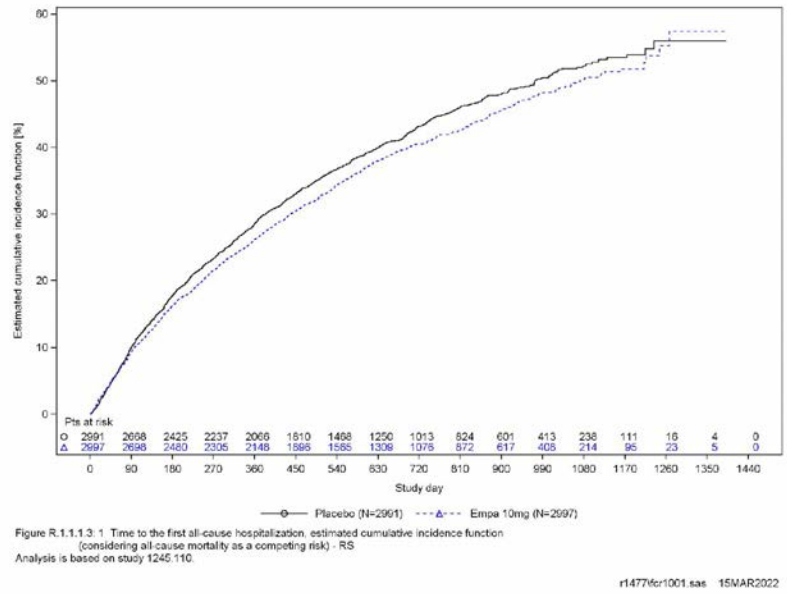

Abbildung 7: Kumulative Inzidenzkurven für den Endpunkt Gesamthospitalisierung (Zeit bis zum ersten Ereignis; Tod jeglicher Ursache als konkurrierendes Ereignis) der Studie EMPEROR-Preserved – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Anhang E Ergänzende Darstellung von Subgruppenergebnissen zur Morbidität (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz in den Subgruppen mit / ohne T2DM bzw. CKD)

Tabelle 29: Subgruppen (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – 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]	p-Wert[a]
EMPEROR-Preserved						
Morbidität						
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, 1. Ereignis						
T2DM						
Ja	1466	k, A, 155 (10,6)	1472	k, A, 215 (14,6)	0,69 [0,56; 0,85]	< 0,001
Nein	1531	k, A, 104 (6,8)	1519	k, A, 137 (9,0)	0,74 [0,57; 0,96]	0,022
Gesamt					Interaktion:	0,655[b]
CKD (eGFR [ml/min/1,73 m²])						
≥ 60	1493	k, A, 92 (6,2)	1505	k, A, 116 (7,7)	0,80 [0,61; 1,05]	0,111
< 60	1504	k, A, 167 (11,1)	1484	k, A, 236 (15,9)	0,67 [0,55; 0,81]	< 0,001
Gesamt						0,290[b]

a. HR [95 %-KI] aus Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Einflussgrößen Behandlung, Region, Diabetesstatus, Alter, Geschlecht, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn und dem Interaktionsterm Subgruppenmerkmal*Behandlung.
b. Wald-Chi-Square-Statistik des Interaktionseffekts Subgruppenmerkmal*Behandlung aus Cox-Proportional-Hazards-Modell

CKD: chronische Nierenerkrankung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2

Anhang F Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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 Satz 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	ja	nein	ja	nein	nein	ja	nein

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 Medizinprodukthersteller 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?