

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Empagliflozin

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

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

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

Ergebnisse

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

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

Studiendesign

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

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

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

Erforderliche Einschlusskriterien führen zu eingeschränkter Studienpopulation

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

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

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

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Umsetzung der Empfehlungen zur Therapieumstellung auf Sacubitril/Valsartan

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

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

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

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

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

Verzerrungspotenzial

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

Einschätzung der Aussagesicherheit

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

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

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

Ergebnisse

Mortalität

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

Morbidität

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

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

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

Myokardinfarkt

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

Schlaganfall

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

Renale Morbidität

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

Gesundheitszustand

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

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

Abbruch wegen UEs

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

Harnwegsinfektion, Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Diabetische Ketoacidose

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

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

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

Vorhofflimmern (PT, SUEs)

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

Tabelle 3: Empagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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