

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 \geq 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
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Eine HFpEF ist im Kontext der vorliegenden Bewertung definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %.</p> <p>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.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

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 Prüferärztin bzw. des Prüferarztes 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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) ^{b, c}		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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
<ul style="list-style-type: none"> ▪ mit T2DM und ohne CKD 		Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Eine HFpEF ist im Kontext der vorliegenden Bewertung definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %.</p> <p>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.</p> <p>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</p>		

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