

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Empagliflozin
Neues Anwendungsgebiet: chronische
Herzinsuffizienz mit erhaltener
Ejektionsfraktion**

Berlin, den 21. Juli 2022

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer
– Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft –
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1382,

Auftrag: A22-39, Version 1.0, Stand: 29.06.2022:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5653/2022-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin-D-799.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2022-04-01-D-799:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/810/>

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----------|
| TEIL 1: Allgemeine Aspekte | 4 |
| Einleitung | 4 |
| Arzneimittel | 4 |
| TEIL 2: Spezifische Aspekte | 5 |
| Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) . | 5 |
| Eingeschlossene Studien..... | 6 |
| Studiendesign und Endpunkte von EMPEROR-Preserved | 6 |
| Studiendesign..... | 6 |
| Studiendauer | 6 |
| Studienpopulation..... | 6 |
| Einschlusskriterien..... | 6 |
| Ausschlusskriterien (Auswahl) | 7 |
| Primärer Endpunkt..... | 7 |
| Patientencharakteristika | 7 |
| Eignung der Studien zur Nutzenbewertung | 8 |
| Endpunkte (Empagliflozin vs. Placebo) | 10 |
| Gesamtmortalität | 10 |
| Kardiovaskuläre Mortalität | 10 |
| Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (erstes Ereignis)..... | 10 |
| Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse) | 10 |
| Gesamthospitalisierung (erstes Ereignis)..... | 10 |
| Gesamthospitalisierung (inklusive wiederholter Ereignisse)..... | 10 |
| Subgruppenanalysen..... | 11 |
| Unerwünschte Ereignisse (UE) | 11 |
| Schwerwiegende UE (SUE)..... | 11 |
| Harnwegsinfektionen | 11 |
| symptomatischer Hypotonus (8) | 11 |
| Genitalinfektionen (8)..... | 12 |
| allergische Hautreaktionen | 12 |
| Bewertung von Effektivität und Sicherheit | 12 |
| Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens..... | 13 |
| Fazit..... | 13 |

Literaturverzeichnis 14

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

In Abhängigkeit von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) werden verschiedene Formen der Herzinsuffizienz unterschieden. Die Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) wird abgegrenzt von der Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF). Eine Zwischenform stellt die Herzinsuffizienz mit geringgradig reduziert LVEF (heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF) dar.

Typische Symptome der Herzinsuffizienz sind Leistungsminderung, Dyspnoe und Flüssigkeitsretention. Zur Einteilung der Herzinsuffizienz in klinische Schweregrade ist die NYHA(New York Heart Association)-Klassifikation entsprechend der Symptomatik der Patienten von NYHA I (asymptomatisch) bis NYHA IV (Symptome in Ruhe) Standard. Ziele der Pharmakotherapie bei Herzinsuffizienz sind insbesondere die Reduktion der Mortalität, die Prävention von Hospitalisierungen sowie die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Linderung von Beschwerden (1).

Arzneimittel

Empagliflozin ist ein Inhibitor des renalen Natrium(Sodium)-Glukose-Cotransporters-2 (SGLT2), der seit 2014 zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen ist. Bei Hyperglykämie bewirkt Empagliflozin eine verstärkte renale Glukoseausscheidung und damit eine insulinunabhängige Blutzuckersenkung.

2021 erhielt Empagliflozin außerdem eine Zulassung zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Die Zulassung wurde im März 2022 erweitert auf Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion. Der genaue Wirkmechanismus bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist noch nicht geklärt. Diskutiert werden neben der diuretischen Wirkung auch Auswirkungen auf den Myokardstoffwechsel und auf kardiale Ionenkanäle.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Empagliflozin wird bewertet bei Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer HFpEF. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 13]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Empagliflozin

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|---|---|
| Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit 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 (ZVT).
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 ZVT. Sofern keine weitere Optimierungsmöglichkeit besteht, ist zu dokumentieren und darzulegen, dass ggf. noch bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet bzw. ausgeschöpft sind.

HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

Der G-BA definiert die HFpEF als Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %. Diese Definition weicht von aktuellen Leitlinien ab. Sowohl die nationale Versorgungsleitlinie (NVL) (1) als auch die ESC-Guideline (2) und AHA/ACC/HFSA-Guideline (3) fordern für die Diagnose einer HFpEF eine LVEF \geq 50 %. Eine Herzinsuffizienz mit einer LVEF von 40 – 49 % wird übereinstimmend als Zwischenform zwischen HFpEF und HFrEF betrachtet und als HFmrEF bezeichnet. Die AHA/ACC/HFSA-Guideline grenzt darüber hinaus noch eine HFimpEF (HF with improved EF) ab, wenn bei einer HFrEF eine Besserung oder Normalisierung der LVEF auftritt.

Die medikamentöse Therapie der HFpEF beinhaltet in erster Linie eine optimierte Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen. Die größte prognostische Relevanz hat dabei die Therapie der arteriellen Hypertonie. Außerdem sollen bei Zeichen einer Flüssigkeitsretention symptomorientiert Diuretika gegeben werden. Laut AHA/ACC/HFSA-Guideline kann zusätzlich bei ausgewählten Patienten – insbesondere bei Patienten im unteren LVEF-Bereich der HFpEF – eine Therapie mit MRA (Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten), ARB (Angiotensinrezeptorblocker) und ARNI (Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren) erwogen werden (Class IIb). Diese Empfehlung stützt sich auf geringe numerische Vorteile im Interventionsarm, die keine Signifikanz erreichten, sowie auf post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen. Nach Einschätzung der NVL-Herzinsuffizienz ist die Verbesserung klinisch relevanter Endpunkte durch ACE(Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer, ARB, MRA, ARNI, Digitalis und Phosphodiesterase-5-Hemmer nicht belegt.

Es gibt nur wenige Daten zur Therapie von Patienten mit HFmrEF. Die NVL-Herzinsuffizienz empfiehlt insbesondere bei symptoma-tischen Patienten eine Behandlung wie bei einer HFrEF. Basis der Herzinsuffizienztherapie bei HFrEF sind ACE-Hemmer bzw. bei Unverträglichkeit ARB sowie ab NYHA-Klasse II Betablocker. MRA werden empfohlen bei persistierender Symptomatik unter ACE-Hemmern/ARB und Betablockern. Im Amendment zur 3. Auflage wird außerdem für die Therapieeskalation mit einem SGLT-2-Inhibitor oder ARNI eine starke Empfehlung ausgesprochen. Auch die ESC-Guideline und die AHA/ACC/HFSA-Guideline geben eine abgeschwächte Empfehlung (Class IIb) für die Therapie mit ACE-Hemmern, ARB, Betablockern, MRA und ARNI bei Patienten mit HFmrEF. Die AHA/ ACC/ HFSA-Guideline empfiehlt für Patienten mit HFimpEF eine Fortsetzung der Therapie wie bei HFrEF.

Zusammenfassend schließt die Definition des G-BA sowohl Patienten mit HFpEF als auch Patienten mit HFmrEF/HFimpEF ein. Die festgelegte ZVT ist aus Sicht der AkdÄ für Patienten mit HFpEF sachgerecht. Dagegen berücksichtigt die ZVT relevante Therapieoptionen für Patienten mit Zwischenformen der Herzinsuffizienz (HFmrEF/HFimpEF) nicht.

Eingeschlossene Studien

Durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurde die Studie EMPEROR-Preserved vorgelegt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 14–21, Dossier pU, Modul 4A, S. 94–121]

Die Studie EMPA-TROPISM (n = 84) wird sowohl vom pU als auch vom IQWiG nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da unklar ist, bei wie vielen Patienten eine LVEF > 40 % vorlag.

Studiendesign und Endpunkte von EMPEROR-Preserved

Studiendesign

- doppelblinde, multizentrische randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Empagliflozin mit Placebo im Verhältnis 1:1, jeweils in Kombination mit einer optimierten Standardtherapie

Studiendauer

- ereignisgesteuerte Studie: Studienende nach 841 Ereignissen des primären Endpunkts bei einer medianen Behandlungsdauer von 23 Monaten
- Screening bis vier Wochen, Nachbeobachtung 30 Tage

Studienpopulation

- 5988 Patientinnen und Patienten

Einschlusskriterien

- LVEF > 40 %

- NT-proBNP(N-terminal pro-Brain natriuretic Peptide)-Werte > 300 pg/ml (Patienten ohne Vorhofflimmern oder -flattern) bzw. > 900 pg/ml (Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern)
- Nachweis einer strukturellen Herzerkrankung (Vergrößerung des linken Vorhofs/linksventrikuläre Hypertrophie) oder Hospitalisierung innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening aufgrund von Herzinsuffizienz
- eGFR ≥ 20 ml/min/1,73m²

Ausschlusskriterien (Auswahl)

- Myokardinfarkt, Schlaganfall/TIA oder größere kardiovaskuläre Eingriffe ≤ 90 Tage vor Studienbeginn
- Vorhofflimmern/Vorhofflattern mit einer Ruheherzfrequenz > 110 Schläge/min
- systolischer Blutdruck ≥ 180 mmHg
- relevante Klappenfehler
- Kardiomyopathie aufgrund von Infiltrationserkrankungen, Akkumulationserkrankungen, Muskeldystrophien
- hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie

Primärer Endpunkt

- kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (jeweils adjudiziert)

Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Armen ausgeglichen (Tabelle 2). 45 % der Patienten kamen aus Europa. Bei der Hälfte der Patienten war ein T2DM (Typ 2 Diabetes mellitus) und/oder eine CKD (chronische Nierenerkrankung) bekannt. Jeder vierte Patient war im Jahr vor dem Studieneinschluss mindestens einmal wegen Herzinsuffizienz im Krankenhaus behandelt worden.

Tabelle 2: Patientencharakteristika in der Studie EMPEROR-Preserved (Baseline)

| | Empagliflozin | Placebo |
|-----------------------------|---------------|---------|
| Alter [Jahre], MW (SD) | 72 (9) | 72 (10) |
| Frauen, % | 45 | 45 |
| ischämische Ätiologie HF, % | 36 | 35 |
| LVEF [%], MW (SD) | 54 (9) | 54 (9) |
| LVEF < 50 %, % | 33 | 33 |
| NYHA II, % | 81 | 82 |

| | Empagliflozin | Placebo |
|---|---------------|-----------|
| NYHA III, % | 18 | 18 |
| NYHA IV, % | < 1 | < 1 |
| Vorhofflimmern/-flattern, % | 53 | 52 |
| Diabetes mellitus Typ 2, % | 49 | 49 |
| HbA1c* [%], MW (SD) | 7,2 (1,5) | 7,3 (1,5) |
| systolischer RR [mmHg], MW (SD) | 132 (16) | 132 (16) |
| eGFR [ml/min/1,73 m ²], MW (SD) | 61 (20) | 61 (20) |
| eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² , % | 50 | 50 |
| NT-proBNP [pg/ml], Median | 994 | 946 |

eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate; HF: Herzinsuffizienz; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MW: Mittelwert; NT-proBNP: N-terminal pro-Brain natriuretic Peptide; NYHA: New York Heart Association; RR: Blutdruck; SD: Standardabweichung
*bei Patienten mit Diabetes mellitus

Bei einem Drittel der eingeschlossenen Patienten lag die LVEF unter 50 %. In der Studie EMPEROR-Preserved wird somit eine gemischte Population aus Patienten mit HFpEF und HFmrEF untersucht. Zudem sind die in EMPEROR-Preserved gewählten NT-proBNP-Schwellenwerte deutlich höher als in aktuellen Leitlinien (1-3): Während diese Leitlinien lediglich einen NT-proBNP-Wert > 125 pg/ml (bzw. > 365 pg/ml bei Vorhofflimmern) für die Diagnose einer Herzinsuffizienz angeben, mussten für den Studieneinschluss die NT-proBNP > 300 pg/ml (Patienten ohne Vorhofflimmern oder -flattern) bzw. > 900 pg/ml (Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern) liegen. In der Studie EMPEROR-Preserved führten die NT-proBNP-Schwellenwerte zu einer hohen Selektion der Studienteilnehmer, da etwa 38 % der gescreenten Patienten allein aufgrund zu niedriger NT-proBNP-Werte von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden. Durch abweichende LVEF- und NT-proBNP-Schwellenwerte gibt es aus Sicht der AkdÄ relevante Unterschiede zwischen der durch die Zulassung abgedeckten Zielpopulation und der Studienpopulation von EMPEROR-Preserved.

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Nach Einschätzung der AkdÄ ist die Studiendauer von im Median 23 Monaten ausreichend für den Endpunkt „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“. Für die Untersuchung der zweiten Komponente des primären Endpunktes – kardiovaskulärer Tod – erscheint eine Studiendauer von fünf Jahren notwendig. [IQWiG Dossierbewertung, S. 18–19, S. 21–29; Dossier pU, Modul 4A, S. 118, S. 121]

Die festgelegte ZVT beinhaltet eine „optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen [...] sowie der Begleitsymptome.“ Aus Sicht des IQWiG wurde die Therapie des T2DM und der CKD aufgrund der Studienkonzeption

inadäquat (T2DM ohne CKD) bzw. fraglich adäquat (CKD mit/ohne T2DM) umgesetzt. Die Umsetzung der symptomatischen Therapie wird durch das IQWiG nicht diskutiert.

Die AkdÄ teilt die Einschätzung des IQWiG, dass aufgrund der Studienkonzeption Zweifel an der adäquaten Umsetzung der ZVT bestehen. Aus Sicht der AkdÄ betrifft dies jedoch alle Patienten mit T2DM, die eine manifeste CVD (kardiovaskuläre Erkrankung) oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko haben, unabhängig von dem Vorliegen einer CKD: Die NVL zu T2DM empfiehlt für Patienten mit komorbider, relevanter CVD die Kombination von Metformin plus SGLT2-Inhibitoren oder GLP-1-RA (Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonist). Bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko soll eine individuelle Therapieentscheidung getroffen werden (4). In der Studie EMPEROR-Preserved durften SGLT2-Inhibitoren im Kontrollarm jedoch nicht eingesetzt werden und nur knapp 1 % der Patienten erhielten einen GLP-1-RA.

Es ist unklar, wie viele Patienten in der Studie EMPEROR-Preserved an T2DM und einer manifesten CVD litten. Im Dossier des pU wird lediglich erwähnt, dass insgesamt bei 36 % der Patienten eine ischämische Genese der Herzinsuffizienz vorliegt. Es ist aufgrund der Patientencharakteristika anzunehmen, dass bei den meisten Patienten mit T2DM weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren vorlagen und somit ein „hohes“ kardiovaskuläres Risiko bestand.

Für die Behandlung des T2DM mit SGLT-2-Inhibitoren liegt aus Sicht des IQWiG bei gleichzeitig bestehender CKD nur begrenzte Evidenz vor. Diese Einschätzung entspricht jedoch nicht der Fachinformation, laut der Empagliflozin erst bei einer GFR < 30 ml/min für Patienten mit T2DM nicht empfohlen wird (5). Auch die aktuelle NVL Typ-2-Diabetes schränkt ihre Empfehlung zu SGLT2-Inhibitoren nicht auf Patienten mit einer GFR > 60ml/min ein. Nach Einschätzung der AkdÄ ist bei Patienten mit T2DM – unabhängig von einer komorbiden CKD – nicht gesichert, dass eine entsprechend dem kardiovaskulären Risiko individuell optimierte Therapie des T2DM erfolgte.

Die medikamentöse Therapie der CKD konzentriert sich auf die Behandlung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen übereinstimmend ACE-Hemmer oder ARB als Mittel der Wahl bei Hypertonus und CKD (6;7). Es liegen keine spezifischen Daten zur Medikation der Teilgruppe mit CKD vor. Der Anteil der Patienten mit ACE-Hemmer/ARB/ARNI in der Gesamtgruppe ist hoch (80 %). Wie auch das IQWiG anmerkt, sind SGLT2-Inhibitoren in der Therapie der CKD noch nicht etabliert. Nach Einschätzung der AkdÄ ist eine insgesamt hinreichende Umsetzung der ZVT bezüglich der CKD anzunehmen.

Weitere Unsicherheiten bezüglich der ZVT bestehen unabhängig davon, dass SGLT2-Inhibitoren im Kontrollarm verboten waren: Bei Studienbeginn war der Blutdruck bei mehr als einem Drittel der Patienten unzureichend eingestellt (systolisch ≥ 140 mmHg oder diastolisch ≥ 90 mmHg). Es ist unklar, weshalb trotzdem laut Einschätzung der Prüfarzte 99,6 % der Patienten bereits zu Studienbeginn „die beste, verträgliche und dabei leitliniengerechte Therapie der Herzinsuffizienz sowie der Begleiterkrankungen bzw. -symptome erhielten“ (Dossier pU, Modul 4A S. 118). Im Studienverlauf waren die mittleren Blutdruckwerte unter Empagliflozin geringfügig niedriger (systolisch $-1,2$ mmHg) (8). Dieser Unterschied erscheint klinisch nicht relevant. Allerdings wären aus

Sicht der AkdÄ Angaben wünschenswert gewesen, ob im Studienverlauf ein größerer Anteil der Patienten eine ausreichende Blutdruckeinstellung erreichte. Zudem fehlen bei der Begleittherapie Angaben zur cholesterinsenkenden Therapie. Weiterhin ist unklar, ob bei Patienten mit HFmrEF/HFimpEF eine leitliniengerechte Therapie der Herzinsuffizienz erfolgte, d. h. beispielsweise eine Intensivierung der Herzinsuffizienztherapie durch einen MRA.

In der Kontrollgruppe erfolgte häufiger eine Intensivierung der diuretischen Therapie als unter Empagliflozin (16 % vs. 20 %), dennoch reduzierte sich das Körpergewicht unter Empagliflozin im Studienverlauf deutlich stärker als in der Kontrollgruppe (–1,4 kg vs. –0,1 kg) ((8), siehe auch (9)). Nach Einschätzung der AkdÄ spricht der unterschiedliche Gewichtsverlauf dafür, dass die diuretische Therapie unter Placebo nicht in dem Maße adaptiert wurde, wie es der diuretischen Wirkung von Empagliflozin im Interventionsarm entsprach.

Endpunkte (Empagliflozin vs. Placebo)

[IQWiG Dossierbewertung, S. 29–46; Dossier pU, Modul 4A, S. 123–278]

Gesamtmortalität

- 14,1 % vs. 14,3 %; relatives Risiko (RR) 1,00 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,87–1,15); p = 0,989

Kardiovaskuläre Mortalität

- 7,3 % vs. 8,2 %; RR 0,91 (95 % CI 0,76–1,09); p = 0,295

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (erstes Ereignis)

- 8,6 % vs. 11,8 %; RR 0,71 (95 % CI 0,60–0,83); p < 0,001

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse)

- 407 vs. 541; RR 0,73 (95 % CI 0,61–0,88); p = 0,001

Gesamthospitalisierung (erstes Ereignis)

- 42,4 % vs. 44,8 %; RR 0,92 (95 % CI 0,85–0,99); p = 0,032

Gesamthospitalisierung (inklusive wiederholter Ereignisse)

- 2566 vs. 2769; RR 0,93 (95 % CI 0,85–1,01); p = 0,101

Bezüglich folgender Endpunkte besteht kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtpopulation der Studie EMPEROR-Preserved:

- Myokardinfarkt
- Schlaganfall

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), jeweils mit Verbesserung ≥ 15 Punkte
- kombinierter renaler Endpunkt (chronische Dialyse, Nierentransplantation, anhaltende Abnahme der eGFR um mehr als 40 % oder eine anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn) bzw. < 10 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn))

Subgruppenanalysen

- keine Effektmodifikation oben genannter Endpunkte durch T2DM oder CKD
- erhöhtes Risiko unter Empagliflozin für Myokardinfarkte bei Frauen (1,8 % vs. 0,9 %, RR 2,13 (95 % CI 1,06–4,26), p = 0,033; p für Interaktion: 0,044)
- tendenziell erhöhte Gesamtmortalität bei Patienten mit NYHA III/IV (23,5% vs. 20,0%, RR 1,26 (95 % CI 0,98–1,63), p = 0,0715; p für Interaktion: 0,0352)
- signifikante Interaktionen zwischen MRA-Therapie bei Studienbeginn und Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen (Erstereignisse, wiederholte Ereignisse und intensivmedizinische Behandlungen)
- überwiegend positive Trendtests sowie einzelne signifikante Interaktionen zwischen Baseline-LVEF und Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen bei der präspezifizierten 3-Kategorien-Einteilung (< 50 % vs. 50 % bis < 60 % vs. ≥ 60 %), beispielsweise negativer Interaktionstest bei alleiniger Berücksichtigung erstmaliger Ereignisse, positiver Interaktionstest bei Berücksichtigung wiederholter Ereignisse
- keine signifikanten Interaktionen zwischen Baseline-LVEF und Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen bei Unterteilung der LVEF gemäß dem Stratifizierungsfaktor (LVEF < 50 % vs. ≥ 50 %)
- kein Trend (p = 0,0751) für eine Beeinflussung Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierungen bei der 7-Kategorien-Einteilung der Baseline-LVEF (5 %-Cut-offs von 45 % bis 70 %) mit inkonsistenten Ergebnissen in der Subgruppe mit LVEF 65 % bis < 70 %

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Schwerwiegende UE (SUE)

- 38,6 % vs. 41,6 %; RR 0,93 (95 % CI 0,87–0,99); p = 0,019

Harnwegsinfektionen

- 7,9 % vs. 6,1 %; RR 1,30 (95 % CI 1,08–1,57); p = 0,006

symptomatischer Hypotonus (8)

- 6,6 % vs. 5,2 %; RR 1,26 (95 % CI 1,03–1,54); p = 0,026

Genitalinfektionen (8)

- 2,2 % vs. 0,7 %; RR 3,04 (95 % CI 1,88–4,90); $p < 0,001$

allergische Hautreaktionen

- • 2,6 % vs. 1,8 %; RR 1,44 (95 % CI 1,02–2,03); $p = 0,036$

Ketoazidosen waren selten und unter Empagliflozin nicht gehäuft (0,1 % in beiden Studienarmen).

Bewertung von Effektivität und Sicherheit

Unter Empagliflozin bestand keine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität oder der kardiovaskulären Mortalität. Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz wurden über den Behandlungszeitraum von 23 Monaten um absolut 3,2 % reduziert. Dieser Effekt ist aus Sicht der AkdÄ von eher geringer klinischer Relevanz, zumal die Anzahl der Gesamthospitalisierungen nicht signifikant beeinflusst wurde. Die Symptomreduktion ist zumindest teilweise durch den diuretischen Effekt von Empagliflozin und die hierdurch insgesamt intensivere diuretische Therapie im Interventionsarm erklärbar (siehe oben: unterschiedlicher Gewichtsverlauf und unterschiedliche Anpassungen der diuretischen Begleittherapie in Kontroll- und Interventionsgruppe). Zudem ist auffällig, dass sich die reduzierte Symptomlast nicht in einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität widerspiegelt.

Subgruppenanalysen zeigen eine ähnliche Effektivität von Empagliflozin bei Patienten mit und ohne T2DM oder CKD. Aus Sicht der AkdÄ kann deshalb die Effektivität von Empagliflozin in der Gesamtpopulation der Studie EMPEROR-Preserved bewertet werden.

Bei einer 3-Kategorien-Einteilung der Baseline-LVEF (< 50 % vs. 50 % bis < 60 % vs. ≥ 60 %) bestehen einzelne signifikante Interaktionen zwischen LVEF und Hospitalisierungshäufigkeit, nicht aber bei einer dichotomen (< 50 % vs. ≥ 50 %) oder 7-Kategorien-Einteilung. Insgesamt scheint sich allerdings die Effektivität von Empagliflozin mit zunehmender LVEF zu verringern. So besteht ein positiver Trendtest nicht nur bei der Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung (sowohl Erstereignisse als auch wiederholte Ereignisse), sondern auch bei Gesamthospitalisierungen und Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Ursache (siehe auch (9)).

Subgruppenanalysen legen nahe, dass mit MRA vorbehandelte Patienten deutlich weniger von Empagliflozin hinsichtlich Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierungen profitieren als Patienten ohne MRA-Therapie. Es ist unklar, ob Empagliflozin auch bei leitliniengerechter Therapie der HFmrEF/HFimpEF zu einer Reduktion Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierungen geführt hätte.

Unter den spezifischen UE waren Genitalinfektionen, Harnwegsinfektionen, (symptomatische) Hypotonien und allergische Hautreaktionen unter Empagliflozin signifikant gehäuft. Die Reduktion von SUE dürfte zumindest teilweise auf der symptomatischen Besserung der Herzinsuffizienz beruhen. Patienten < 70 Jahre profitierten in einer Subgruppenanalyse nicht von Empagliflozin hinsichtlich der Reduktion von SUE der Atemwege

und des Brustraums (4,5 % vs. 3,9 %; RR 1,16 (95 % CI 0,77–1,74), $p = 0,467$; p für Interaktion: 0,008). Ein höheres Patientenalter war bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte kein Effektmodifikator. Pathophysiologisch erscheint eine Beeinflussung von Atemwegserkrankungen durch Empagliflozin nicht plausibel. Bei einer insgesamt kleinen Fallzahl von SUE der Atemwege und des Brustraums ($n = 90$ Ereignisse bei Patienten < 70 Jahre) ist der positive Interaktionstest am ehesten zufallsbedingt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Nach Einschätzung der AkdÄ lässt sich aus den vorliegenden Daten allenfalls ein geringer Zusatznutzen ableiten. Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität wurden durch Empagliflozin nicht beeinflusst. Die gezeigte Reduktion von Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen ist aus Sicht der AkdÄ klinisch von eher geringer Relevanz, zumal keine Verbesserung von Lebensqualität und Gesundheitszustand gezeigt wurde und ein signifikanter Effekt nur bei Patienten ohne MRA-Vorbehandlung bestand. Außerdem gibt es Hinweise, dass die Gesamtmortalität bei NYHA III/IV unter Empagliflozin erhöht sein könnte, sowie Hinweise auf eine eventuell erhöhte Rate an Myokardinfarkten bei Frauen.

Aus Sicht der AkdÄ besteht lediglich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, da die Aussagesicherheit der Studie EMPEROR-Preserved eingeschränkt ist durch oben beschriebene Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit von Studien- und Zielpopulation (hohe Selektion durch strenge NT-proBNP Schwellenwerte, Einbezug von Patienten mit HFmrEF) und der Umsetzung der Begleittherapie (inadäquate Behandlung des T2DM bei Patienten mit CVD oder hohem kardiovaskulärem Risiko, relevanter Anteil von Patienten mit unzureichend eingestelltem Hypertonus, intensivere diuretische Behandlung der Patienten im Interventionsarm).

Fazit

Laut aktuellen Leitlinien besteht abweichend von der Festlegung des G-BA eine HFpEF erst bei einer LVEF > 50 %. Die AkdÄ sieht einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Empagliflozin bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit einer LVEF > 40 %.

Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Nationale Versorgungsleitlinie: Chronische Herzinsuffizienz <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/pdf/herzinsuffizienz-3aufl-vers3.pdf> (letzter Zugriff: 11. Juli 2022). AWMF-Reg-Nr.: nvl-006. – Langfassung. 3. Auflage, Version 3: ÄZQ 2021.
2. 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.
3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D et al.: 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145: e895-e1032.
4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Nationale Versorgungsleitlinie: Typ-2-Diabetes: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-2aufl-vers1.pdf> (letzter Zugriff: 11. Juli 2022). AWMF-Reg-Nr.: nvl-001. – Langfassung. 2. Auflage, Version 1: ÄZQ 2021.
5. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, GmbH LD: Fachinformation "Jardiance® 10 mg, 20 mg Filmtabletten". Stand: März 2022.
6. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM): DEGAM Leitlinie Nr. 22: Versorgung von Patienten mit chronischer nichtdialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-048l_S3_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz__2021-01.pdf (letzter Zugriff: 11. Juli 2022). S3-Leitlinie, AWMF-Register-Nr. 053-048, Stand: Juni 2019.
7. Tomson CRV, Cheung AK, Mann JFE et al.: Management of blood pressure in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis: synopsis of the 2021 KDIGO clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2021; 174: 1270-1281.
8. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al.: Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction (Supplementary appendix). *N Engl J Med* 2021; 385: 1451-1461.
9. Packer M, Butler J, Zannad F et al.: Effect of Empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: EMPEROR-preserved trial (Supplemental material). *Circulation* 2021; 144: 1284-1294.