

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**

Berlin, den 5. November 2021

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

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

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Empagliflozin (nAWG chronische Herzinsuffizienz) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1217,

Auftrag: A21-93, Version 1.0, Stand: 13.10.2021:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4933/2021-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin_D-704.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2021-07-15-D-704:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/716/>

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	6
Dosierung	6
Studiendauer	6
Behandlungsdauer	6
Studienpopulation	6
Einschlusskriterien	6
Ausschlusskriterien (Auswahl)	7
Primärer Endpunkt	7
Patientencharakteristika	7
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung	9
Endpunkte	10
Gesamtmortalität	10
Kardiovaskuläre Mortalität	10
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	10
Anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$	10
Gesundheitszustand	10
Körpergewicht	10
Sicherheit	11
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	11
Vorhofflimmern (schwerwiegend)	11
Erkrankungen der Niere und Harnwege	11
Leber- und Gallenerkrankungen	11
Ventrikuläre Tachykardie	11
Bewertung von Effektivität und Sicherheit	11
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	13
Fazit	14

Literaturverzeichnis..... 14

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Pharmakologische Therapieprinzipien der Herzinsuffizienz beinhalten ACE(Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer, ARB (Angiotensinrezeptorblocker), Betarezeptorenblocker, MRA (Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten) sowie eine kombinierte RAAS-Blockade und Nephilysin-Inhibierung durch ARNI (Angiotensin-Rezeptor-Nephilysin-Inhibitoren). Außerdem werden bei einer Flüssigkeitsretention Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika, eingesetzt.

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. 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 (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. Empagliflozin bewirkt eine verstärkte renale Glukose-Ausscheidung und damit eine insulinunabhängige Blutzuckersenkung.

2021 erhielt Empagliflozin außerdem eine Zulassung zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Der genaue Wirkmechanismus bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist noch nicht geklärt. Diskutiert werden neben der vorwiegend diuretischen Wirkung auch Effekte auf den Myokardstoffwechsel sowie auf kardiale Ionenkanäle (Dossier pU Modul 2).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Empagliflozin wird bewertet bei Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. [IQWiG Dossierbewertung, S. 3, S. 12]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Empagliflozin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome ^b

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).
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 ZVT. Sofern keine weitere Optimierungsmöglichkeit besteht, ist zu dokumentieren und darzulegen, dass ggf. noch bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet bzw. ausgeschöpft sind.

Als ZVT wird eine „leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung“ gefordert. Basis der Herzinsuffizienztherapie sind laut aktueller Nationaler Versorgungsleitlinie (NVL) Herzinsuffizienz ACE-Hemmer bzw. bei Unverträglichkeit ARB sowie ab NYHA-Klasse II Betablocker. MRA werden empfohlen bei persistierender Symptomatik unter ACE-Hemmern/ARB und Betablockern. Zusätzlich sollen Patienten mit Zeichen einer Flüssigkeitsretention Diuretika erhalten. Für diese Basistherapie werden in der NVL starke Empfehlungen ausgesprochen.

Vor dem Amendment zur 3. Auflage der NVL hatte die Therapieeskalation mit ARNI lediglich einen abgeschwächten Empfehlungsgrad. In der aktuellen 3. Version der NVL wird jedoch auch für die Eskalation mit einem SGLT-2-Inhibitor oder ARNI eine starke Empfehlung ausgesprochen: SGLT-2-Inhibitoren oder Sacubitril/Valsartan sollen erwogen werden, wenn die korrekt eingestellte Basismedikation die Beschwerden nicht ausreichend lindert. Da bislang keine direkt vergleichenden Studien zwischen SGLT-2-Inhibitoren und ARNI vorliegen, soll laut NVL die Auswahl der Eskalationstherapie in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Nebenwirkungsprofil und Erfahrung der Behandelnden erfolgen (1).

Die Verordnungszahlen der vergangenen Jahre zeigen, dass im deutschen Versorgungskontext die Eskalation auf ARNI bisher nicht regelhaft erfolgt. Die Umstellung auf ARNI ist aufwendig, da sie engmaschige Blutdruck- und Laborkontrollen und eine hohe Compliance des Patienten erfordert. Insbesondere Patienten mit hypotonen Blutdruckwerten tolerieren nur eine sehr langsame Dosissteigerung.

Eingeschlossene Studien

Zwei kleinere Studien, SUGAR-DM-HF (n = 105) und EMPA-TROPISM (n = 84), sind sowohl nach Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers (pU) als auch des IQWiG ungeeignet zur Nutzenbewertung, unter anderem weil die Begleittherapie unzureichend dokumentiert wurde. In die Nutzenbewertung eingeschlossen wird deshalb nur die Studie **EMPEROR-Reduced**. [IQWiG Dossierbewertung, S. 3–5, S. 14.–21; Dossier pU, Modul 4A, S. 91–114]

Studiendesign

- doppelblinde, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Empagliflozin mit Placebo jeweils zusätzlich zur Standardtherapie im Verhältnis 1:1

Dosierung

- Empagliflozin 10 mg oder Placebo einmal täglich oral

Studiendauer

- Screening 4–28 Tage
- Studienende nach 841 Ereignissen im primären Endpunkt
- Nachbeobachtung 30 Tage

Behandlungsdauer

- Median 16 Monate

Studienpopulation

- 3730 Patienten

Einschlusskriterien

- LVEF \leq 40 %
- symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II–IV)
- stabile Therapie der Herzinsuffizienz entsprechend lokalen Leitlinien \geq 1 Woche vor Screening
- Erhöhung von N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP)
 - LVEF 36–40 %: NT-proBNP \geq 2500 pg/ml
 - LVEF 31–35 %: NT-proBNP \geq 1000 pg/ml
 - LVEF \leq 30 % oder Hospitalisierung aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz in den vorausgegangenen zwölf Monaten: NT-proBNP \geq 600 pg/mlBei Patienten mit Vorhofflimmern galten jeweils doppelt so hohe NT-proBNP-Schwellenwerte.

Ausschlusskriterien (Auswahl)

- symptomatischer Hypotonus oder systolischer Blutdruck < 100 mmHg
- Myokardinfarkt, Insult oder koronare Revaskularisation in den vorausgegangenen 90 Tagen
- infiltrative Kardiomyopathien
- eGFR < 20 ml/min
- Transaminasen > 3-fach ULN

Primärer Endpunkt

- kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Patientencharakteristika

36 % der Patienten kommen aus Europa. Das mittlere Alter der Patienten ist in der Studie EMPEROR-Reduced mit 67 Jahren etwas geringer als das Alter der Zielgruppe in der deutschen Versorgung (laut Kassendatenanalyse 71 Jahre). Frauen sind mit 24 % nur leicht unterrepräsentiert, da HFrEF (Heart Failure with reduced Ejection Fraction) häufiger Männer betrifft. Etwas auffallend ist die überwiegend geringe Symptomschwere (75 % der Patienten NYHA II) trotz deutlicher Reduktion der LVEF auf im Mittel 28 %, was die nicht sehr enge Assoziation dieser Parameter zum Ausdruck bringt.

In der Placebo-Gruppe hatten mehr Patienten eine stark (≤ 30 %) reduzierte LVEF bei Studienbeginn (74,6 % vs. 71,8 %); auch der mediane Wert für NT-proBNP lag höher als im Interventionsarm (1926 vs. 1887 pg/ml) ((2), Table 1). Konsistent hierzu erhielten zu Studienbeginn mehr Patienten im Placebo-Arm eine intensiviertere Therapie der Herzinsuffizienz mit MRA und ARNI (siehe Tabelle 3). Außerdem hatten anamnestisch etwas mehr Patienten in der Placebo-Gruppe Vorhofflimmern bzw. -flattern (40 % vs. 38 %). Insgesamt fällt im Vergleich zur Empagliflozin-Gruppe eine leichte Häufung ungünstiger Prognoseparameter in der Placebo-Gruppe auf.

Aus Sicht des IQWiG besteht durch die NT-proBNP-Schwellenwerte eine hohe Selektion der Studienteilnehmer, da etwa 36 % der gescreenten Patienten allein aufgrund zu niedriger NT-proBNP-Werte von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden. Die AkdÄ teilt die Einschätzung des IQWiG, dass die Studie EMPEROR-Reduced aufgrund ihrer strengen Ein- und Ausschlusskriterien nicht den gesamten Bereich der Zulassung abdeckt. Dies muss bei der Nutzenbewertung von Empagliflozin aus Sicht der AkdÄ berücksichtigt werden.

NT-proBNP-Werte können im klinischen Verlauf auch intraindividuell erheblich schwanken. NT-proBNP-Werte in die Entscheidung über eine Therapieintensivierung miteinzubeziehen, wäre gut vereinbar mit den aktuellen Empfehlungen der NVL Herzinsuffizienz: Die NVL Herzinsuffizienz rät von einer routinemäßigen Bestimmung von NT-proBNP ab, schätzt jedoch dessen Bestimmung bei klinischen Zeichen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz als hilfreich ein ((1), Empfehlung 3-15).

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

	Empagliflozin	Placebo
Diabetes mellitus Typ 2 [%]	50	50
ischämische Ätiologie HF [%]	53	51
LVEF [%], MW (SD)	28 (6)	27 (6)
NYHA II [%]	75	75
NYHA III [%]	24	24
NYHA IV [%]	< 1	< 1
Vorhofflimmern/-flattern [%]	38	40
systolischer RR [mmHg], MW (SD)	123 (16)	121 (15)
Herzfrequenz [Schläge/min], MW (SD) (2)	71 (12)	72 (12)
eGFR ≥ 60 (ml/min/1,73 m ²) [%]	52	51
NT-proBNP [pg/ml], Median	1887	1926
ICD [%] (2)	31	32
CRT [%] (2)	12	12

CRT: Cardiac resynchronization therapy; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HF: Herzinsuffizienz ICD: implantable cardioverter-defibrillator; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MW: Mittelwert; NT-proBNP: N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide; NYHA: New York Heart Association; RR: Blutdruck; SD: Standardabweichung

Zu Studienbeginn erhielten 90 % der Patienten eine Kombination aus ACE-Hemmern bzw. ARB mit Betablockern und Diuretika. In der Placebo-Gruppe erfolgte im Studienverlauf etwas häufiger eine Therapie mit MRA und ARNI als unter Empagliflozin (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Therapie der Herzinsuffizienz in der Studie EMPEROR-Reduced (Baseline und im Studienverlauf)

	Empagliflozin		Placebo	
	Baseline	Verlauf	Baseline	Verlauf
ACE-Hemmer/ARB [%]	71	73	69	73
Betablocker [%]	95	96	95	97

	Empagliflozin		Placebo	
	Baseline	Verlauf	Baseline	Verlauf
MRA [%]	70	75	73	79
Diuretika [%]	94	96	96	98
ARNI [%]	18	25	21	28

ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
*zu jeglichem Zeitpunkt im Studienverlauf

Die Therapie der Herzinsuffizienz wurde im Studienverlauf bei 32 % der Patienten unter Empagliflozin und bei 39 % der Patienten unter Placebo geändert. Am häufigsten wurden Diuretika in ihrer Dosierung angepasst. Dabei erfolgte eine Therapieänderung von Diuretika häufiger unter Placebo (24 %) als unter Empagliflozin (18 %). Im Studienverlauf erhöhte sich die Anzahl der Patienten mit MRA um 5 % und der Patienten mit ARNI um 7 %.

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Laut IQWiG wurde in der Studie EMPEROR-Reduced die ZVT eingeschränkt umgesetzt, da bei 65 % der Patienten im Studienverlauf keinerlei Anpassung der Herzinsuffizienztherapie erfolgte. Zudem kritisiert das IQWiG unter Bezugnahme auf die NVL Herzinsuffizienz den geringen Einsatz von ARNI. [IQWiG Dossierbewertung, S. 3–5, S. 14.–21; Dossier pU, Modul 4A, S. 91–114]

Laut aktueller NVL Herzinsuffizienz soll eine Eskalation mit ARNI oder SGLT-2-Inhibitor erfolgen, wenn die Symptomatik unter der Basistherapie unzureichend kontrolliert ist. Der pU macht keine Angaben zur Symptomkontrolle oder zu gegebenenfalls vorliegenden Kontraindikationen für ARNI. Im Studienverlauf erhalten 25 % (Empagliflozin) bzw. 28 % (Placebo) der Patienten eine Therapie mit ARNI. Aus Sicht der AkdÄ ist die Eskalation mit ARNI in Hinblick auf die hohe Anzahl gering symptomatischer Patienten (75 % der Patienten mit NYHA II) in einem Maße umgesetzt, das der deutschen Versorgungsrealität entspricht. Aufgrund der schwierigen Eindosierung von ARNI mit häufig auftretenden Hypotonien erfolgt die Eskalation mit ARNI in der Versorgung – vor allem bei gering symptomatischen Patienten – nicht regelhaft.

Entscheidend für die grundsätzliche Eignung der Studie EMPEROR-Reduced zur Bewertung des Zusatznutzens ist aus Sicht der AkdÄ die bezogen auf die Versorgungsrealität insgesamt ausreichende Umsetzung der Basistherapie. Nahezu alle Patienten erhielten in der Studie EMPEROR-Reduced eine Kombinationstherapie aus einem ACE-Hemmer bzw. ARB, einem Betablocker und Diuretikum, mehr als 75 % zusätzlich einen MRA. Gewisse Unsicherheiten ergeben sich dadurch, dass die Gründe für die Nichtbehandlung mit einem MRA nicht beschrieben sind und keine Angaben zu den Dosierun-

gen der Medikation vorliegen. Aufgrund der bekannten diuretischen Wirkung von Empagliflozin wären insbesondere Angaben zur Dosierung der Diuretika und zu ihrer Modifikation im Studienverlauf relevant. Herzfrequenz und Blutdruck sprechen für eine bei Studienbeginn gut vorbehandelte Patientengruppe. Allerdings nimmt das Körpergewicht unter Placebo geringgradig, aber signifikant stärker zu als unter Empagliflozin, was auf eine weniger intensive diuretische Behandlung in der Kontrollgruppe hinweisen könnte (siehe unten).

Endpunkte

(Empagliflozin vs. Placebo) [IQWiG Dossierbewertung, S.7–10, S. 26–49; Dossier pU, Modul 4A, S. 128–378]

Gesamtmortalität

- 13,4 % vs. 14,2 %; relatives Risiko [RR] 0,92 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,77–1,10); p = 0,354

Kardiovaskuläre Mortalität

- 10,0 % vs. 10,8 %; RR 0,92 (95 % CI 0,75–1,12); p = 0,413

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (erstes Ereignis)

- 13,2 % vs. 18,3 %; RR 0,69 (95 % CI 0,59–0,81); p < 0,001

Es besteht eine signifikante Effektmodifikation für den Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klasse (Interaktionstest: p = 0,0190) bei gleich gerichtetem Punktschätzer:

- NYHA II: 10,2 % vs. 16,4 %; RR 0,59 (95 % CI 0,48–0,73); p < 0,001
- NYHA III/IV: 22,4 % vs. 24,0 %; RR 0,89 (95 % CI 0,68–1,16); p = 0,393

Anhaltende Reduktion der eGFR um ≥ 40 %

(klinisch nicht per se relevante Einzelkomponente des kombinierten renalen Endpunktes)

- 2,7 % vs. 1,4 %; RR 0,52 (95 % CI 0,33–0,83); p = 0,006

Gesundheitszustand

(EQ-5D VAS mit Verbesserung ≥ 15 Punkte)

- 28,6 % vs. 24,6 %; RR 1,13 (95 % CI 1,02–1,25); p = 0,021

Körpergewicht

(Veränderung Baseline zu Woche 52), Mittelwert

- $-0,73\text{kg}$ vs. $+0,08\text{ kg}$; HR $-0,82$, 95 % CI $(-1,18; -0,45)$ ((2), Table 2)

Bezüglich der folgenden Ereignisse bzw. Endpunkte besteht kein statistisch signifikanter Unterschied:

- Myokardinfarkt

- Schlaganfall
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS mit Verbesserung ≥ 15 Punkte)
- weitere, klinisch relevante Einzelkomponenten des kombinierten renalen Endpunktes (chronische Dialyse, Nierentransplantation, anhaltende eGFR < 15 ml/min bei Patienten mit einer Baseline eGFR ≥ 30 ml/min bzw. anhaltende eGFR < 10 ml/min bei Patienten mit einer Baseline eGFR < 30 ml/min)

Sicherheit

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

- 29,0 % vs. 32,5 %; RR 0,89 (95 % CI 0,81–0,98); p = 0,023

Es besteht eine signifikante Effektmodifikation für den Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klasse (Interaktionstest: p = 0,038) mit gegensätzlich gerichtetem Punktschätzer:

- NYHA II: 25,7 % vs. 30,9 %; RR 0,83 (95 % CI 0,74–0,94); p = 0,002
- NYHA III/IV: 39,0 % vs. 37,3 %; RR 1,05 (95 % CI 0,89–1,23); p = 0,683

Vorhofflimmern (schwerwiegend)

- 1,3 % vs. 2,4 %; RR 0,55 (95 % CI 0,33–0,89); p = 0,014

Es besteht eine signifikante Effektmodifikation für den Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klasse (Interaktionstest: p = 0,026) mit gegensätzlich gerichtetem Punktschätzer:

- NYHA II: 1,1 % vs. 2,8 %; RR 0,41 (95 % CI 0,23–0,73); p = 0,002
- NYHA III/IV: 1,7 % vs. 1,1 %; RR 1,60 (95 % CI 0,53–4,85); p = 0,530

Erkrankungen der Niere und Harnwege

- 3,8 % vs. 5,7 %; RR 0,66 (95 % CI 0,49–0,89); p = 0,006

Leber- und Gallenerkrankungen

- 0,9 % vs. 1,6 %; RR 0,53 (95 % CI 0,29–0,98); p = 0,040

Ventrikuläre Tachykardie

- 3,0 % vs. 2,0 %; RR 1,51 (95 % CI 1,00–2,28); p = 0,046

Bewertung von Effektivität und Sicherheit

Die Behandlung mit Empagliflozin führte nicht zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität oder der kardiovaskulären Mortalität. Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz wurden über den Behandlungszeitraum von 16 Monaten um absolut 5 % reduziert. Dieser Effekt ist aus Sicht der AkdÄ allenfalls von moderater klinischer Relevanz.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mittels European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D), besteht ein hohes Verzerrungspotenzial. Der geringfügige Behandlungsunterschied bezüglich des EQ-5D erscheint klinisch nicht relevant.

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass eine relative Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$ bei hohen Ausgangswerten der eGFR (in der Studie EMPEROR-Reduced im Median 62 ml/min) nicht zwangsläufig patientenrelevant ist. Die absoluten Fallzahlen der übrigen Einzelkomponenten des kombinierten renalen Endpunktes sind zu niedrig, um diesbezüglich die Effektivität von Empagliflozin zu beurteilen (Placebo 13 vs. Empagliflozin 6). Aufgrund der engen Interaktion zwischen Herz- und Nierenfunktion ist unklar, ob die geringfügig verbesserte Nierenfunktion Folge der verbesserten Herzfunktion war oder auf eine eigene nephroprotektive Wirkung von Empagliflozin hinweist.

Den vorliegenden Unterlagen lässt sich nicht entnehmen, welche Leber- und Gallenerkrankungen im Einzelnen unter Empagliflozin vermindert auftraten. Pathophysiologisch erscheint ein Schutz vor Leber- und Gallenerkrankungen durch Empagliflozin nicht plausibel.

Unter den spezifischen unerwünschten Ereignissen (UE) waren Genitalinfektionen unter Empagliflozin signifikant gehäuft (1,7 % vs. 0,6 %, $p = 0,004$). Symptome von Hypotonie und Volumenmangel (einschließlich Präsynkope/Synkope und Stürze) traten in beiden Studienarmen etwa gleich häufig auf. Im Studienverlauf ereigneten sich keine Fälle von Ketoazidose.

Relevant, da potenziell lebensbedrohlich, erscheint die signifikant höhere Rate an ventrikulären Tachykardien unter Empagliflozin. Sofern von einem Klasseneffekt ausgegangen wird, steht dieses Ergebnis allerdings im Widerspruch zu der Studie DAPA-HF, in welcher unter Dapagliflozin bei einem ähnlichen Patientenkollektiv das Risiko für ventrikuläre Tachykardien nicht signifikant reduziert war (1,9 % vs. 2,7 %; RR 0,69; 95 % CI 0,48–1,01; $p = 0,055$). Arrhythmogene Mechanismen der SGLT-2-Inhibitoren (beispielsweise gehäufte Hypokaliämien) und konkrete Risikosignale für ventrikuläre Tachykardien unter Empagliflozin sind aktuell nicht bekannt. Vielmehr wäre von der diskutierten Hemmung des späten Natriumeinstroms eine Protektion gegenüber Arrhythmien zu erwarten. Die AkdÄ sieht derzeit keinen ausreichenden Hinweis für einen Kausalzusammenhang, hält eine weitere Beobachtung dieses Risikosignals aber für dringend notwendig.

Subgruppenanalysen legen nahe, dass Patienten mit NYHA II stärker von Empagliflozin profitieren als Patienten mit NYHA III/IV. Eine signifikante Effektmodifikation zeigt sich sowohl bezüglich der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz als auch bezüglich der Reduktion von Vorhofflimmern und der Häufigkeit von SUE. Da letztere am ehesten Ausdruck der klinischen Effektivität von Empagliflozin sind, erscheinen diese Ergebnisse konsistent. Unter der Annahme eines Klasseneffekts von SGLT-2-Inhibitoren wäre der größere Nutzen bei NYHA II zudem durch die Studie DAPA-HF gestützt: Patienten mit NYHA III/IV hatten unter Dapagliflozin tendenziell eine geringere Risikoreduktion bezüglich der Hospitalisierungen als Patienten mit NYHA II und es bestand eine signifikante Effektmodifikation bezüglich der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität. Allerdings war der Effektschätzer bezüglich der Hospitalisierung sowohl in der Studie

EMPAREG-Reduced als auch in der Studie DAPA-HF in den unterschiedlichen NYHA-Klassen gleichgerichtet, sodass lediglich eine quantitative Heterogenität anzunehmen ist. Außerdem erscheint es als gewisser Widerspruch, dass Patienten mit NYHA II stärker von Empagliflozin profitieren, Patienten mit einer LVEF > 30 % dagegen hinsichtlich des primären Endpunktes keinen Nutzen von Empagliflozin haben (HR 0,99; 95 % CI 0,76–1,31) ((2), Figure 2).

Der Interaktionstest für unterschiedliche Regionen (Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Asien, andere) war positiv ($p = 0,0418$). Diesem Subgruppenergebnis kommt aufgrund der nach Regionen stratifizierten Randomisierung eine besondere Bedeutung zu. In Europa zeigte sich auch numerisch nahezu kein Vorteil von Empagliflozin bezüglich der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (14,5 % vs. 15,2 %; Hazard Ratio (HR) 0,95; 95 % CI 0,72–1,25; $p = 0,718$). Eine mögliche Ursache könnte eine von den übrigen Regionen abweichende Begleittherapie und eine stringenter Überwachung der Herzinsuffizienz sein. Für eine relevante Beeinflussung durch die Basistherapie spricht auch die deutlich höhere Effektivität von Empagliflozin in Nicht-OECD-Mitgliedsstaaten (HR 0,53 vs. 0,80; p für Interaktion: 0,022). Anhand der vorliegenden Daten lässt sich diese Hypothese nicht überprüfen, da regionale Unterschiede in der Begleittherapie durch den pU nicht dargestellt werden.

Subgruppenanalysen zeigen eine ähnliche Effektivität von Empagliflozin bezüglich des Hospitalisierungsrisikos bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus Typ 2. Auch die Interaktionstests bezüglich Alter, Geschlecht und einer Therapie mit MRA oder ARNI zu Studienbeginn waren negativ.

Das Studiendesign von EMPEROR-Reduced ermöglicht keinen direkten Vergleich von Empagliflozin mit ARNI als potenzielle Alternativen bei Patienten mit HFrEF, die trotz optimierter Basistherapie symptomatisch bleiben. Aus klinischer Sicht erscheint Empagliflozin zumindest vorteilhaft bei gleichzeitig vorliegendem Diabetes mellitus Typ 2 und bei Patienten mit hypotonen Blutdruckwerten. Weitere Studien müssten neben einem direkten Vergleich von Empagliflozin und ARNI auch klären, ob (und wenn ja in welcher Reihenfolge) eine Eskalation mit beiden Medikamentengruppen patientenrelevante Endpunkte positiv beeinflusst.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die AkdÄ bewertet wie das IQWiG den Zusatznutzen von Empagliflozin in der Gesamtpopulation der Patienten mit HFrEF. Unter den Endpunkten, die signifikant beeinflusst wurden, ist insbesondere die Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz klinisch relevant. Hier besteht bei gleichgerichtetem Effektschätzer lediglich eine quantitative Heterogenität. Die gezeigte höhere Effektivität bei Patienten mit NYHA II steht in gewissem Widerspruch zu einer anderen Subgruppenanalyse, nach welcher lediglich Patienten mit einer LVEF < 30 % bezüglich des primären Endpunktes profitieren. Eine separate Bewertung nach NYHA-Klasse erscheint deshalb in der Gesamtschau nicht sinnvoll.

Nach Einschätzung der AkdÄ lässt sich aus den vorliegenden Daten bezogen auf die Gesamtpopulation lediglich ein geringer Zusatznutzen ableiten. Gesamtmortalität und

kardiovaskuläre Mortalität wurden durch Empagliflozin nicht beeinflusst. Die gezeigte Reduktion von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz ist aus Sicht der AkdÄ klinisch relevant, aber von moderatem Ausmaß. Da Subgruppenanalysen auf eine fehlende Effektivität bei europäischen Patienten hinweisen, lässt die gegenwärtige Datenlage offen, ob für Deutschland überhaupt ein Zusatznutzen besteht.

Aus Sicht der AkdÄ besteht lediglich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, da die Aussagesicherheit der Studie EMPEROR-Reduced eingeschränkt ist durch oben beschriebene Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse (hohe Selektion durch strenge NT-proBNP-Schwellenwerte) und der Umsetzung der Begleittherapie (keine Angaben zu den Dosierungen und keine Begründung der Nicht-Behandlung mit MRA oder ARNI).

Fazit

Die AkdÄ sieht einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Empagliflozin bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (LVEF \leq 40 %), die unter einer optimierten Basistherapie der Herzinsuffizienz und der Komorbiditäten (Diabetes mellitus, Hypertonie etc.) weiterhin symptomatisch sind. Die optimierte Basistherapie der Herzinsuffizienz beinhaltet mindestens eine Kombination aus ACE-Hemmer/ARB mit Betablockern und MRA sowie eine suffiziente Therapie mit Diuretika.

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-3auf-vers3.pdf> (letzter Zugriff: 26.10.2021). AWMF-Reg-Nr.: nvl-006. – Langfassung. 3. Auflage, Version 3: ÄZQ 2021.
2. Packer M, Anker SD, Butler J et al.: Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med 2020; 383: 1413-1424.