

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Empagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische
Herzinsuffizienz)

Vom 6. Januar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Januar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Januar 2022 (BAnz AT 14.02.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Empagliflozin gemäß dem Beschluss vom 1. September 2016 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Empagliflozin

Beschluss vom: 6. Januar 2022

In Kraft getreten am: 6. Januar 2022

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Juni 2021):

Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Januar 2022):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine 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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber der optimierten Standardtherapie der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
Morbidität	↑	statistisch signifikanter Vorteil bei der Gesamthospitalisierung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS; kein statistisch signifikanter Unterschied für eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte (entspricht 15 %)
Nebenwirkungen	↑	statistisch signifikanter Vorteil bei SUE sowie im Detail bei spezifischen UE
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie EMPEROR-Reduced: Empagliflozin vs. Placebo (jeweils zusätzlich zur optimierten Standardtherapie²)

Mortalität

Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamt mortalität	1863	k. A. 249 (13,4)	1867	k. A. 266 (14,2)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD)
Kardiovaskulärer Tod	1863	k. A. 187 (10,0)	1867	k. A. 202 (10,8)	0,92 [0,77; 1,10]; 0,354
					0,92 [0,75; 1,12]; 0,413

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-93) und dem Addendum (A21-93) sofern nicht anders indiziert.

² Im Sinne einer patientenindividuellen Therapie der Herzinsuffizienz durch den Einsatz von ACE-Hemmern, Angiotensin II Rezeptorblockern (ARB), Sacubitril/Valsartan, Betablockern, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA), Diuretika, einschließlich der Behandlung weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten

Morbidität

Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamthospitalisierung					
1. Ereignis	1863	k. A. 688 (36,9)	1867	k. A. 796 (42,6)	0,82 [0,74; 0,90]; < 0,001 AD = 5,7 %
<i>ergänzend dargestellt</i>					
<i>inklusive wiederholter Ereignisse</i>	1863	<i>Anzahl Ereignisse 1364</i>	1867	<i>Anzahl Ereignisse 1570</i>	<i>HR_{JFM}^b [0,75; 1,12]; 0,413</i>
Myokardinfarkt (kombinierter Endpunkt)	1863	k. A. 19 (1,0)	1867	k. A. 18 (1,0)	1,04 [0,54; 1,98]; 0,917
nicht tödlich	1863	k. A. 16 (0,9)	1867	k. A. 16 (0,9)	0,98 [0,49; 1,96]; 0,945
tödlich	1863	k. A. 3 (0,2)	1867	k. A. 2 (0,1)	1,51 [0,25; 9,10]; 0,650
Schlaganfall (kombinierter Endpunkt)	1863	k. A. 40 (2,1)	1867	k. A. 35 (1,9)	1,13 [0,72; 1,78]; 0,591
nicht tödlich	1863	k. A. 34 (1,8)	1867	k. A. 24 (1,3)	1,40 [0,83; 2,37]; 0,206
tödlich	1863	k. A. 6 (0,3)	1867	k. A. 12 (0,6)	0,50 [0,19; 1,35]; 0,172
<i>ergänzend dargestellt</i>					
Renale Morbidi- tät (kombinierter Endpunkt) ^c	1863	k. A. 18 (1,0)	1867	k. A. 33 (1,8)	0,52 [0,29; 0,92]; < 0,05 AD = 0,8 %
Anhaltende Reduktion der eGFR ≥ 50 %	1863	k. A. 18 (1,0)	1867	k. A. 22 (1,2)	k. A.
ESRD	1863	k. A. 4 (0,2)	1867	k. A. 9 (0,5)	k. A.

<i>renaler Tod</i>	1863	k. A. 1 (0,1)	1867	k. A. 2 (0,1)	k. A.
Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^e Absolute Differenz (AD)
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ 15 Punkte ^{f, g}	1733	495 (28,6)	1710	420 (24,6)	1,13 [1,02; 1,25]; 0,021 AD = 4,0 %

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD)
KCCQ-OSS Verbesserung ≥ 15 Punkte ^f	1740	445 (25,6)	1709	402 (23,5)	1,06 [0,95; 1,19]; 0,264
<i>Domänen (ergänzend dargestellt)</i>					
<i>körperliche Einschränkung</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Symptome (KCCQ-TSS)</i>	1740	466 (26,8)	1709	396 (23,2)	1,11 [0,99; 1,23]
<i>soziale Einschränkung</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>psychische Einschränkung</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
KCCQ-OSS Verbesserung ≥ 5 Punkte ^h	1740	876 (50,3)	1709	800 (46,8)	1,07 [1,01; 1,14]; 0,035 AD = 3,5 %
<i>Domänen (ergänzend dargestellt)</i>					
<i>körperliche Einschränkung</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Symptome (KCCQ-TSS)</i>	1740	812 (46,7)	1709	751 (43,9)	1,04 [0,98; 1,12]; 0,217

<i>soziale Einschränkung</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
<i>psychische Einschränkung</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>

Nebenwirkungen

Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI]; p-Wert ^b Absolute Differenz (AD)
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtraten					
<i>UE (ergänzend dargestellt)ⁱ</i>	1863	1325 (71,1)	1863	1362 (73,1)	–
SUE ⁱ	1863	540 (29,0)	1863	605 (32,5)	0,89 [0,81; 0,98]; 0,023 AD = 3,5 %
NYHA II	1399	359 (25,7)	1399	432 (30,9)	0,83 [0,74; 0,94]; 0,002 AD = 5,2 %
NYHA III/IV	464	181 (39,0)	464	173 (37,3)	1,05 [0,89; 1,23] 0,683
Gesamt	Interaktion:				0,038 ^k
Abbruch wegen UE	1863	322 (17,3)	1863	328 (17,6)	0,98 [0,85; 1,13]; 0,855
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Harnwegs- infektion (PT, UE)	1863	69 (3,7)	1863	72 (3,9)	0,96 [0,69; 1,32]; 0,866
Erkrankung der Geschlechtsorga- ne und der Brust- drüse (SOC, UE)	1863	57 (3,1)	1863	49 (2,6)	1,16 [0,80; 1,69]; 0,533
Diabetische Ketoacidose (PT, UE) ^j	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>

Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs)	1863	71 (3,8)	1863	107 (5,7)	0,66 [0,49; 0,89]; 0,006 <i>AD = 1,9 %</i>
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, SUEs)	1863	16 (0,9)	1863	30 (1,6)	0,53 [0,29; 0,98]; 0,040 <i>AD = 0,7 %</i>
Vorhofflimmern (PT, SUEs)	1863	24 (1,3)	1863	44 (2,4)	0,55 [0,33; 0,89]; 0,015 <i>AD = 1,1 %</i>
NYHA II	1399	16 (1,1)	1399	39 (2,8)	0,41 [0,23; 0,73]; 0,002 <i>AD = 1,7 %</i>
NYHA III/IV	464	8 (1,7)	464	5 (1,1)	1,60 [0,53; 4,85]; 0,530
Gesamt	Interaktion:				0,026 ^k

- sofern nicht anders angegeben, HR, 95 %-KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell; adjustiert bezüglich Region, Geschlecht, Alter, Diabetesstatus, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn
- HR_{JFM}, 95 %-KI und p-Wert: Joint-Frailty-Modell; adjustiert bezüglich Region, Geschlecht, Alter, Diabetesstatus, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn; HR_{JFM} kann interpretiert werden als Behandlungseffekt auf die Rate der (wiederkehrenden) Hospitalisierungen
- Der kombinierte Endpunkt umfasst anhaltende eGFR-Reduktion um $\geq 50\%$, ESRD und renaler Tod. Die Einzelkomponente ESRD umfasst chronische Dialyse oder Nierentransplantation oder anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m².
- Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: fehlende Werte wurden mittels LOCF ersetzt (jeweils 27 % vs. 26 %)
- Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Log-Link-Poisson-Modell mit „robusten Varianzschätzern“; adjustiert bezüglich Region, Geschlecht, Alter, Diabetesstatus, LVEF, eGFR-Wert und dem Ausgangswert zu Studienbeginn; Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen: p-Wert: Berechnung des IQWiG (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994]).
- definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 52 (Skalenspannweite: 0-100 Punkte)
- Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zum EQ-5D VAS mit einem Responsekriterium von 10 Punkten bzw. 7 Punkten sind in Anhang der Nutzenbewertung des IQWiG ergänzend dargestellt
- definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 5 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 52 (Skalenspannweite: 0-100 Punkte)

- i. ohne Berücksichtigung folgender (erkrankungsbezogener) Ereignisse: Tod jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von einer Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall, nicht tödliche transitorische ischämische Attacke, Vorhofflimmern (schwerwiegend), Akutes Nierenversagen (schwerwiegend), Instabile Angina Pectoris
- j. In Modul 4 A liegen für diesen Endpunkt keine Daten vor, da das Ereignis bei weniger als 1 % der Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm aufgetreten ist
- k. Breslow-Day-Test auf Homogenität der Odds Ratios

AD: Absolute Differenz; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; HR: Hazard Ratio; JFM: Joint-Frailty-Modell; k. A.: keine Angabe; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OSS: Overall Summary Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TSS: Total Symptom Score; VAS: visuelle Analogskala

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

ca. 2.061.700 bis 2.273.000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Jardiance (Wirkstoff: Empagliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. November 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Empagliflozin	659,15 €
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Dezember 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Januar 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken