

# Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische  
Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion  
LVEF > 40 %)

Vom 15. September 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. September 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 zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. September 2022 (BAnz AT 19.10.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Empagliflozin gemäß dem Beschluss vom 06. Januar 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## Empagliflozin

Beschluss vom: 15. September 2022  
In Kraft getreten am: 15. September 2022  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. März 2022):

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

### Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. September 2022):

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)

#### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie für Empagliflozin:

Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber der optimierten Standardtherapie der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen:**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

#### Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-39) und dem Addendum (A22-86), sofern nicht anders indiziert.

		Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil jeweils bei Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Gesamthospitalisierung und akuter Nierenschädigung.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↑	Vorteil bei SUE. Im Detail Vorteile bei spezifischen UE.
<p>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</p>		

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF 40 bis 49 %)

**Studie EMPEROR-Preserved: Empagliflozin vs. Placebo (jeweils zusätzlich zur optimierten Standardtherapie<sup>2</sup>)**

**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 (%)	
Gesamtmortalität	2997	k. A. 422 (14,1)	2991	k. A. 427 (14,3)	HR [0,87; 1,15]; p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) 0,989
Kardiovaskulärer Tod (ergänzend dargestellt)	2997	k. A. 219 (7,3)	2991	k. A. 244 (8,2)	0,91 [0,76; 1,09]; 0,295

<sup>2</sup> Im Sinne einer patientenindividuellen Behandlung der Grunderkrankungen sowie der Begleitsymptome nach dem Therapiestandard gemäß lokalen Leitlinien und Empfehlungen für Herzinsuffizienz und ggf. Diabetes mellitus durch den Einsatz von Antihypertensiva, Antithrombotika, Antidiabetika und Lipidsenkern.

## 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 (%)	
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz 1. Ereignis	2997	k. A. 259 (8,6)	2991	k. A. 352 (11,8)	0,71 [0,60; 0,83]; < 0,001 AD = 3,2 %
<i>inklusive wiederholter Ereignisse (ergänzend dargestellt)</i>	2997	Anzahl Ereignisse 407	2991	Anzahl Ereignisse 541	$HR_{JFM}^b$ 0,73 [0,61; 0,88]; 0,001
Gesamthospitali- sierung 1. Ereignis	2997	k. A. 1271 (42,4)	2991	k. A. 1340 (44,8)	0,92 [0,85; 0,99]; 0,032 AD = 2,4 %
<i>inklusive wiederholter Ereignisse (ergänzend dargestellt)</i>	2997	Anzahl Ereignisse 2566	2991	Anzahl Ereignisse 2769	$HR_{JFM}^b$ 0,93 [0,85; 1,01]; 0,101
Myokardinfarkt (kombinierter Endpunkt)	2997	k. A. 49 (1,6)	2991	k. A. 40 (1,3)	1,23 [0,81; 1,86]; 0,338
nicht tödlich	2997	k. A. 42 (1,4)	2991	k. A. 36 (1,2)	1,17 [0,75; 1,83]; 0,487
tödlich	2997	k. A. 5 (0,2)	2991	k. A. 3 (0,1)	1,71 [0,41; 7,16]; 0,463
Schlaganfall (kombinierter Endpunkt)	2997	k. A. 92 (3,1)	2991	k. A. 84 (2,8)	1,10 [0,82; 1,47]; 0,539
nicht tödlich	2997	k. A. 78 (2,6)	2991	k. A. 69 (2,3)	1,13 [0,82; 1,56]; 0,463
tödlich	2997	k. A. 16 (0,6)	2991	k. A. 17 (0,6)	0,95 [0,48; 1,89]; 0,893

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 (%)	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD)
Renale Morbidität (kombinierter Endpunkt) (ergänzend dargestellt)	2997	k. A. 108 (3,6)	2991	k. A. 112 (3,7)	0,95 [0,73; 1,24]; 0,724
Chronische Dialyse	2997	k. A. 11 (0,4)	2991	k. A. 11 (0,4)	0,92 [0,40; 2,13]; 0,849
Nierentransplantation	2997	k. A. 0 (0)	2991	k. A. 0 (0)	1,00 [n. b.; n. b.]; n. b.
anhaltende eGFR <sup>c</sup> < 15 / < 10 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	2997	k. A. 10 (0,3)	2991	k. A. 8 (0,3)	1,01 [0,39; 2,61]; 0,990
Anhaltende Reduktion der eGFR ≥ 40 %	2997	k. A. 99 (3,3)	2991	k. A. 107 (3,6)	0,92 [0,70; 1,21]; 0,547
Akute Nierenschädigung PT (sekundärer Endpunkt) <sup>i</sup>	2997	k. A. 97 (3,2)	2991	k. A. 131 (4,4)	0,73 [0,56; 0,95]; 0,019 <sup>j</sup> AD = 1,2 %
PT, UE (ergänzend dargestellt) <sup>k</sup>	2996	k. A. 81 (2,7)	2989	k. A. 107 (3,6)	RR: 0,76 [0,57; 1,00] <sup>l</sup> ; 0,053 <sup>m</sup>
PT, SUE (ergänzend dargestellt) <sup>k</sup>	2996	k. A. 81 (2,7)	2989	k. A. 107 (3,6)	RR: 0,76 [0,57; 1,00] <sup>l</sup> ; 0,053 <sup>m</sup>
Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>d</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>d</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>e</sup>
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ 15 Punkte <sup>f</sup>	2886	668 (23,1)	2868	604 (21,1)	1,05 [0,96; 1,15]; 0,270

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>d</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>d</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
KCCQ-OSS Verbesserung $\geq 15$ Punkte <sup>f</sup>	2884	642 (22,3)	2867	576 (20,1)	1,05 [0,96; 1,15]; 0,296
<i>Domänen (ergänzend dargestellt)</i>					
<i>körperliche Einschränkung</i>	2829	669 (23,6)	2823	652 (23,1)	1,01 [0,92; 1,10]; 0,840
<i>psychische Lebensqualität</i>	2884	964 (33,4)	2867	896 (31,3)	1,03 [0,96; 1,11]; 0,360
<i>soziale Einschränkung</i>	2686	765 (28,5)	2700	726 (26,9)	1,02 [0,94; 1,11]; 0,584
<i>Symptome (KCCQ-TSS)<sup>f</sup></i>	2884	754 (26,1)	2867	648 (22,6)	1,08 [0,99; 1,18] 0,066

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>d</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>d</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Gesamtraten</b>					
<i>UE (ergänzend dargestellt)<sup>g</sup></i>	2996	2512 (83,8)	2989	2507 (83,9)	–
SUE <sup>g</sup>	2996	1157 (38,6)	2989	1243 (41,6)	0,93 [0,87; 0,99]; 0,019 <sup>h</sup> AD = 3,0 %
Abbruch wegen UE	2996	571 (19,1)	2989	551 (18,4)	1,03 [0,93; 1,15]; 0,536 <sup>h</sup>
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Harnwegs-	2996	236 (7,9)	2989	181 (6,1)	1,30

Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>e</sup> Absolute Differenz (AD)
	N <sup>d</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>d</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
infektion (PT, UE)					[1,08; 1,57]; 0,006 <sup>h</sup> AD = 1,8 %
Erkrankung der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UE)	2996	116 (3,9)	2989	117 (3,9)	0,99 [0,77; 1,27]; 0,932 <sup>h</sup>
Diabetische Ketoazidose (PT, UE)	2996	3 (0,1)	2989	2 (0,1)	1,50 [0,25; 8,95]; 0,753
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, SUE)	2996	84 (2,8)	2989	114 (3,8)	0,74 [0,56; 0,97]; 0,029 AD = 1,0 %
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, SUE)	2996	53 (1,8)	2989	76 (2,5)	0,70 [0,49; 0,98]; 0,040 AD = 0,7 %
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUE)	2996	33 (1,1)	2989	60 (2,0)	0,55 [0,36; 0,84]; 0,005 AD = 0,9 %
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE)	2996	113 (3,8)	2989	151 (5,1)	0,75 [0,59; 0,95]; 0,016 AD = 1,3 %
Hypertensive Krise (PT, SUE)	2996	13 (0,4)	2989	32 (1,1)	0,41 [0,21; 0,77]; 0,004 AD = 0,7 %
Basalzellkarzinom (PT, SUE)	2996	17 (0,6)	2989	32 (1,1)	0,53 [0,29; 0,95]; 0,031 AD = 0,5 %

a. 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

b. HR<sub>JFM</sub>, 95 %-KI und p-Wert: Joint-Frailty-Modell; adjustiert bezüglich Region, Geschlecht, Alter, Diabetesstatus, LVEF und eGFR-Wert zu Studienbeginn; HR<sub>JFM</sub> kann interpretiert werden als Behandlungseffekt auf die Rate der (wiederkehrenden) Hospitalisierungen

c. anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bei Patientinnen und Patienten mit einer eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zu Studienbeginn oder anhaltende eGFR < 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bei Patientinnen und Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zu Studienbeginn

Endpunkt	Empagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>e</sup> Absolute Differenz (AD)
	N <sup>d</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>d</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>d. Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: fehlende Werte wurden mittels LOCF ersetzt (KCCQ-OSS: jeweils 14,3 %; EQ-5D VAS: 13,9 % vs. 13,7 %)</p> <p>e. 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 jeweiligen Ausgangswert zu Studienbeginn; Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen: RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach Andrés et al.,1994]), jeweils Berechnung des IQWiG.</p> <p>f. definiert als eine Zunahme des Scores um <math>\geq 15</math> Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 52 (Skalenspannweite: 0-100 Punkte). Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung des Gesundheitszustands / der Symptomatik / der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>g. ohne Berücksichtigung folgender (erkrankungsbezogener) Ereignisse: Tod jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von einer Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Vorhofflimmern (schwerwiegend), akutes Nierenversagen (schwerwiegend), instabile Angina pectoris.</p> <p>h. Chi-Quadrat-Test</p> <p>i. erhoben als sekundärer Endpunkt über das PT akute Nierenschädigung gemäß MedDRA; es wird von einer Nachbeobachtung von 30 Tagen ausgegangen.</p> <p>j. Ergebnis der IQWiG-Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach Andrés]): 0,74 [0,57; 0,96]; 0,021</p> <p>k. erhoben als UE bzw. SUE über das PT akute Nierenschädigung gemäß MedDRA; Nachbeobachtung 7 Tage</p> <p>l. Cochran-Mantel-Haenszel-Methode</p> <p>m. IQWiG-Berechnung: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés)</p> <p><u>Abkürzungen:</u>  AD: Absolute Differenz; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; 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; n. b.: nicht berechenbar; OSS: Overall Summary Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TSS: Total Symptom Score; VAS: visuelle Analogskala</p>					

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

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)

ca. 1 270 000 bis 1 400 000 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: 9. August 2022):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_de.pdf)

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Empagliflozin	660,03 €
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. September 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken