

# Tragende Gründe

zum 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

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> <b>3</b>	
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Empagliflozin (Jardiance) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	14
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>14</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>15</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>15</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>17</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>17</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Empagliflozin (Jardiance) wurde am 15. August 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 17. Juni 2021 hat Empagliflozin die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 12. Juli 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Empagliflozin mit dem neuen Anwendungsgebiet (chronische Herzinsuffizienz) eingereicht. Der G-BA hat

das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Oktober 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Empagliflozin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Empagliflozin (Jardiance) gemäß Fachinformation**

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

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Empagliflozin:**

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

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Zur Behandlung der Herzinsuffizienz sind grundsätzlich folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffe aus folgenden Wirkstoffklassen zugelassen:

- Angiotensin-converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer): Captopril, Cilazapril, Enalapril, Lisinopril, Perindopril und Ramipril
- AT1-Rezeptorblocker (ARB): Candesartan, Losartan und Valsartan
- Beta-Adrenozeptor-Antagonisten: Bisoprolol, Carvedilol, Metoprololsuccinat und Nebivolol
- Digitalisglykoside
- Diuretika: z. B. Thiazide (Hydrochlorothiazid)
- Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist (MRA): z. B. Spironolacton, Eplerenon
- Ivabradin
- Sacubitril/Valsartan
- der SGLT-2-Inhibitor Dapagliflozin

Dabei gelten folgende Einschränkungen: AT1-Rezeptorenblocker sind nur zugelassen zur Behandlung der Herzinsuffizienz, wenn Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer nicht vertragen werden oder ggf. als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern. Beta-Adrenozeptor-Antagonisten sind zugelassen zur Behandlung der stabilen chronischen gering bis mäßig ausgeprägten Herzinsuffizienz bei eingeschränkter systolischer Ventrikelfunktion (Ejektionsfraktion  $\leq 40\%$ ), zusätzlich zur üblichen Standardtherapie mit ACE-Hemmern und/oder Diuretika und ggf. Digitalisglykosiden. Digitalisglykoside sind lediglich für die Behandlung der manifesten chronischen Herzinsuffizienz (aufgrund einer systolischen Dysfunktion) zugelassen. Diuretika sind bei der Behandlung der Herzinsuffizienz nur indiziert, sofern Ödeme aufgrund einer Herzinsuffizienz auftreten oder, wie beispielsweise der Wirkstoff Hydrochlorothiazid, als adjuvante symptomatische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu ACE-Hemmern.

zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft in Betracht.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

*Richtlinie des G-BA zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL)*

- Es liegen Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz vor ([https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2574/DMP-A-RL\\_2021-03-18\\_iK-2021-10-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2574/DMP-A-RL_2021-03-18_iK-2021-10-01.pdf)).

*Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (Anlage XII der AM-RL)*

- Sacubitril/Valsartan (Beschluss vom 16. Juni 2016)
- Dapagliflozin (Beschluss vom 20. Mai 2021)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Vorliegend wird davon ausgegangen, dass Empagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion eingesetzt wird.

In den Leitlinien werden sowohl ACE-Hemmer als auch Beta-Adrenozeptor-Antagonisten für Patienten mit Herzinsuffizienz aller NYHA-Klassen empfohlen. AT1-Rezeptorenblocker (ARB) werden entsprechend der Zulassung bei ACE-Hemmer Intoleranz empfohlen. Gemäß Leitlinien wird der Einsatz von Diuretika bei NYHA-Klasse II - additiv zur Standardtherapie - nur empfohlen, sofern auch Anzeichen einer Flüssigkeitsretention vorliegen. Mineralkortikoid-Rezeptorantagonist (MRA) werden bei Patienten der NYHA-Klasse II-IV, die trotz Therapie mit einem ACE-Hemmer und Beta-Adrenozeptor-Antagonisten symptomatisch bleiben sowie bei Patienten der NYHA-Klasse II nach Myokardinfarkt empfohlen. Digitalisglykoside werden aufgrund des eingeschränkten Sicherheitsprofils vorwiegend in der Zweitlinie empfohlen, sofern eine Standardtherapie nicht ausreichend ansprechen sollte. Diese Wirkstoffklasse kommt daher im vorliegenden Anwendungsgebiet ebenfalls nicht regelhaft als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Gleiches trifft auf Ivabradin zu, da es nur bei Beta-Adrenozeptor-Antagonisten-Intoleranz oder nur additiv bei Patienten mit Herzfrequenz  $\geq 75/\text{min}$  empfohlen wird. Gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>2</sup> sollte den Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, Beta-Adrenozeptor-Antagonisten und MRA symptomatisch sind, ein Wechsel von ACE-Hemmern auf Sacubitril/Valsartan empfohlen werden. Aufgrund der derzeit bestehenden Unsicherheiten bei Sacubitril/Valsartan bezüglich der Schwierigkeiten in der Umstellungsphase und des Nebenwirkungsprofils ist jedoch bei diesen Patienten besonders auf Kontraindikationen und Unverträglichkeiten zu achten.

---

<sup>2</sup> <https://www.leitlinien.de/nvl/html/nvl-chronische-herzinsuffizienz/3-auflage/kapitel-6#section-1>

Vor diesem Hintergrund wird für Empagliflozin zur Behandlung von Erwachsenen mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion 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 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Da die Gabe von Empagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie erfolgt, wird davon ausgegangen, 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. Die adäquate Behandlung der Grunderkrankung sollte dabei im Dossier anhand der Patientencharakteristika (beispielsweise HbA1c-Wert, Ödeme, Herzrhythmusstörungen, etc.) nachvollziehbar dokumentiert werden. Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel sind zu beachten; Abweichungen sind gesondert zu begründen.

Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse des Patienten soll in beiden Studienarmen erfolgen. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapieinitiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome sowie bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen. Die Begleit- und Basismedikation bei Studieneintritt sowie Änderungen bezüglich der Begleit- bzw. Basismedikation sind zu dokumentieren.

Der Zusatznutzen wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. 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.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Empagliflozin wie folgt bewertet:

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin legt der pharmazeutische Unternehmer die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Reduced vor, in der Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF)  $\leq 40\%$  untersucht

wurden. Für eine Aufnahme in die Studie mussten die Teilnehmer außerdem erhöhte NT-proBNP<sup>3</sup>-Werte bei der ersten Visite aufweisen, die gemäß Einschlusskriterien wie folgt definiert wurden:

- NT-proBNP  $\geq$  2500 pg/ml ( $\geq$  5000 pg/ml bei VHF<sup>4</sup>), wenn LVEF 36 %  $\leq$  bis  $\leq$  40 %
- NT-proBNP  $\geq$  1000 pg/ml ( $\geq$  2000 pg/ml bei VHF), wenn LVEF 31 %  $\leq$  bis  $\leq$  35 %:
- NT-proBNP  $\geq$  600 pg/ml ( $\geq$  1200 pg/ml bei VHF), wenn LVEF  $\leq$  30 %, oder wenn LVEF  $\leq$  40 % und eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 12 Monate dokumentiert wurde.

Die verabreichte medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz bestand aus Kombinationen der Wirkstoffklassen ACE-Hemmer, ARB<sup>5</sup>, Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, orale Diuretika, MRA<sup>6</sup>, Sacubitril/Valsartan sowie Ivabradin, und sollte den nationalen und internationalen Empfehlungen entsprechen. Bei Bedarf sollte auch die Versorgung mit Defibrillatoren (ICD<sup>7</sup>) und kardialen Resynchronisationstherapien (CRT) sichergestellt sein.

Insgesamt wurden 3730 Studienteilnehmer eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme Empagliflozin versus Placebo randomisiert. Es wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfasst. Die Studie wurde ereignisgesteuert durchgeführt, dabei betrug die mediane Behandlungsdauer 1,2 Jahre.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend dargestellten Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM werden nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.<sup>8</sup>

#### Einschränkung der untersuchten Studienpopulation

Durch die oben genannten Einschlusskriterien in Bezug erhöhte NT-ProBNP-Werte fand eine Selektion der infrage kommenden Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion statt, die bereits die Screeningphase durchlaufen hatten. Dies führte zu einer Einschränkung der Studienpopulation. Demnach wurden 36 % der gescreenten Studienteilnehmer aufgrund der erforderlichen erhöhten NT-ProBNP-Werte von einer Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, obwohl das zugelassene Anwendungsgebiet keine Limitationen in Bezug auf NT-proBNP-Werte vorsieht, so dass Empagliflozin auch für diese Teilpopulation angezeigt gewesen wäre. In der Studie EMPEROR-Reduced wurden insbesondere Patientinnen und Patienten untersucht, die stark reduzierte LVEF und erhöhte NT-proBNP-Werte aufwiesen, bzw. die bereits wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden. Dies deutet auf eine Patientenselektion mit prognostisch relevanten Faktoren für einen ungünstigen Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz hin.

#### Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Studie sollte eine adäquate, patientenindividuelle Therapie sowohl der Herzinsuffizienz also auch weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten (insbesondere Diabetes mellitus Typ 2) gemäß nationalen und internationalen Empfehlungen gewährleistet sein. Während der Studie konnten Anpassungen in der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz vorgenommen werden. Allerdings musste die Therapie mindestens für eine

---

<sup>3</sup> NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

<sup>4</sup> VHF: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern

<sup>5</sup> ARB: AT1-Rezeptorblocker

<sup>6</sup> Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist

<sup>7</sup> ICD: implantierbarer Kardioverter / Defibrillator)

<sup>8</sup> Die Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM werden in der Dossierbewertung des IQWiG (A21-93) beschrieben

Woche vor der ersten Visite sowie während der Screeningphase bis zur Randomisierung stabil sein.

In der Studie EMPEROR-Reduced bekamen insgesamt 73 % der Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARB, ca. 96 % erhielten Betablocker und 77 % zusätzlich MRA. Hinsichtlich der durchgeführten Therapieanpassungen während der Studie wurde bei 32 % Studienteilnehmern im Interventionsarm versus 39 % im Vergleichsarm eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz neu begonnen bzw. verändert. Hierbei betraf die häufigste Anpassung die Behandlung mit Diuretika. Beispielsweise bestand zu Studienbeginn bei ca. 30 % der Patientinnen und Patienten keine Therapie mit MRA. Im weiteren Studienverlauf wurde bei 7 % im Interventions- und 9 % im Vergleichsarm, jeweils eine neue Therapie mit MRA begonnen oder verändert.

Detaillierte Informationen über die Art der durchgeführten Therapieanpassungen sowie detaillierte Angaben über die Therapien zur Behandlung der Komorbiditäten und deren Anpassungen liegen nicht vor.

Gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>2</sup> wird bei Patientinnen und Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern oder ARB, Betablockern und MRA Symptome zeigen, ein Wechsel auf Sacubitril/Valsartan (Angiotensinrezeptor-Neprilysin-Inhibitor, ARNI) empfohlen. Dabei ist jedoch aufgrund der derzeit bestehenden Unsicherheiten bezüglich der Schwierigkeiten in der Umstellungsphase und des Nebenwirkungsprofils bei diesen Patienten besonders auf Kontraindikationen und Unverträglichkeiten zu achten. In Bezug auf die Anwendung von Sacubitril/Valsartan wird festgestellt, dass 19 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn mit Sacubitril/Valsartan vorbehandelt waren und im Studienverlauf bei 7 % eine Anpassung bzw. ein Neubeginn der Therapie mit Sacubitril/Valsartan erfolgte. Es wird davon ausgegangen, dass die Eskalation mit Sacubitril/Valsartan in der Studie weitgehend der Versorgungsrealität in Deutschland entspricht.

Insgesamt ist mit ca. 65 % von einem relativ hohen Anteil an Studienteilnehmern auszugehen, die keine Therapieanpassung während der Studie erfahren haben. Im Vergleichsarm erhielten weit weniger als die Hälfte der Studienteilnehmer im Vergleichsarm Therapieanpassungen. In Anbetracht der Tatsache, dass wegen der Einschlusskriterien vorwiegend Erwachsene mit prognostisch relevanten Faktoren für einen ungünstigen Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz untersucht wurden, und weniger als 50 % der Patientinnen und Patienten eine Therapieanpassung im Studienverlauf erfahren haben, kann nicht abschließend beurteilt werden, ob tatsächlich alle Optimierungsmöglichkeiten in der Studie ausgeschöpft wurden.

In der Gesamtschau lässt sich nicht eindeutig beurteilen, ob im Rahmen der in der Studie durchgeführten patientenindividuellen Therapie alle Optimierungsmöglichkeiten im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern eine weitere Anpassung angezeigt war, tatsächlich ausgeschöpft wurden. Trotz dieser Unsicherheiten wird von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

#### *Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Tod*

Weder für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ noch für den Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

## Morbidität

### *Gesamthospitalisierung*

Beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ zeigt sich in der Studie EMPEROR-Reduced ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm.

### *Myokardinfarkt*

Für den kombinierten Endpunkt „Myokardinfarkt“, bestehend aus den Einzelkomponenten „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „tödlicher Myokardinfarkt“ ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch für die jeweils Einzelkomponenten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

### *Schlaganfall*

Für den kombinierten Endpunkt „Schlaganfall“, bestehend aus den Einzelkomponenten „nicht tödlicher Schlaganfall“ und „tödlicher Schlaganfall“ ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch für die jeweils Einzelkomponenten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

### *Renale Morbidität*

Der Endpunkt „renale Morbidität“ wurde im Rahmen eines kombinierten Endpunkts erhoben. Zudem lagen im Dossier Daten für die Einzelkomponenten „chronische Dialyse“, „Nierentransplantation“ und „anhaltende Reduktion der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)“ vor. Letztere wurde operationalisiert entweder als anhaltende eGFR-Reduktion um  $\geq 40\%$  bzw. anhaltende  $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (sofern eine  $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  zu Studienbeginn vorlag) oder anhaltende  $eGFR < 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (sofern eine  $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  zu Studienbeginn vorlag).

Die Einzelkomponenten „chronische Dialyse“, „Nierentransplantation“, und anhaltende  $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  bzw.  $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  sind patientenrelevant und vom Ausmaß der Schwere her vergleichbar. Eine relative Reduktion der eGFR um  $\geq 40\%$  hingegen ist nicht vor vergleichbarer Schwere wie die übrigen Endpunkte. Aus diesem Grund ist eine Zusammenfassung der drei Einzelkomponenten nicht sinnvoll und kann nicht interpretiert werden.

Im Stellungnahmeverfahren wurden Daten mit einer weiteren Operationalisierung des kombinierten renalen Morbiditätsendpunkts, die wie folgt definiert wurden:

- anhaltende Reduktion der eGFR um  $\geq 50\%$
- Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) mit der Operationalisierung:
  - chronische Dialyse,
  - Nierentransplantation, oder
  - Anhaltende  $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
- renaler Tod.

Bei gut der Hälfte der Studienteilnehmer der Studie EMPEROR-Reduced betrug die  $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Eine relative „Reduktion der eGFR um  $\geq 50\%$ “ bei solch hohen Ausgangswerten der eGFR ist weiterhin hinsichtlich des Schweregrads nicht vergleichbar mit den anderen Einzelkomponenten wie z.B. „Nierenerkrankung im Endstadium“ oder „renalem Tod“. Eine Zusammenfassung aller drei Einzelkomponenten in einem kombinierten Endpunkt ist daher nicht sinnvoll und kann nicht interpretiert werden. Der Endpunkt wird deshalb nicht herangezogen. Darüber hinaus wurden mit den vom pharmazeutischen Unternehmer

nachgereichten Daten keine Angaben zur statistischen Signifikanz, sowie keine Effektschätzer und keine Kaplan-Meier-Kurven der Einzelkomponenten vorgelegt.

In einem kürzlich gefassten Beschluss im selben Anwendungsgebiet wurde dieser kombinierte Endpunkt in der bewerteten Studie ebenfalls untersucht. Die Ergebnisse waren aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz nicht bewertungsrelevant, so dass die entsprechende inhaltliche Auseinandersetzung nicht veröffentlicht wurde.

### *Gesundheitszustand*

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Für die Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte zu Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig.

### Lebensqualität

#### *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)*

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der Fragebogen KCCQ eingesetzt.

Der KCCQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Kardiomyopathie, der durch die betroffenen Patienten selbst ausgefüllt wird. Es werden 6 Domänen abgefragt: Körperliche Einschränkungen, Symptome (Symptommhäufigkeit und -schwere), Symptomstabilität, Soziale Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit und Lebensqualität. Zur Auswertung werden die Items der jeweiligen Domänen aufsummiert und auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte entsprechen dabei einem besseren Zustand. Für die frühe Nutzenbewertung wird der klinische Summenscore KCCQ-OSS (Overall Summary Score) herangezogen.

Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden.

Für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS operationalisiert als Verbesserung um  $\geq 15$  % ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen von Responderanalysen unter Verwendung des Kriteriums Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte vor. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Fall berücksichtigt.

### Nebenwirkungen

In der Kategorie Nebenwirkungen liegen Ergebnisse für die Gesamtrate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse sowie Daten zu spezifischen unerwünschten Ereignissen vor.

### *Gesamtraten*

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin im Vergleich zur Kontrollgruppe. Hierbei

liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA Klasse vor. Für Patientinnen und Patienten der NYHA Klasse II ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Empagliflozin vor. Hingegen zeigt sich für Patientinnen und Patienten der NYHA Klassen III/IV kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)*

Beim Endpunkt Abbruch wegen UE werden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

#### *Spezifische UE*

##### *Harnwegsinfektion, Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Diabetische Ketoacidose*

Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE Harnwegsinfektion (PT<sup>9</sup>) und Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC<sup>10</sup>) jeweils keine statistischen Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Diabetische Ketoacidose (PT, UE) liegen keine Daten vor, weil dieses Ereignis bei weniger als 1 % der Studienteilnehmer pro Behandlungsarm aufgetreten ist.

##### *Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Leber- und Gallenerkrankungen*

Für die Endpunkte Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUE) und Leber und Gallenerkrankungen (SOC, SUE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin.

#### *Vorhofflimmern*

Für den Endpunkt Vorhofflimmern (PT, SUE) ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin. Es wird jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA Klasse bei diesem Endpunkt festgestellt. Für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klasse II zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klassen III/IV zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### Gesamtbewertung / Fazit

Für die frühe Nutzenbewertung vom Empagliflozin für das neue Anwendungsgebiet zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion legt der pharmazeutische Unternehmer die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Reduced vor. Es wurden Patientinnen und Patienten der NYHA-Klassen II bis IV mit einem LVEF<sup>11</sup>-Wert  $\leq 40$  % untersucht, die zusätzlich erhöhte NT-proBNP-Werte aufweisen mussten (bis  $\geq 2500$  pg/ml bzw.  $\geq 5000$  pg/ml bei VHF<sup>12</sup>).

Die Studienmedikation Empagliflozin, bzw. Placebo, wurde zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren

---

<sup>9</sup> PT: bevorzugter Begriff

<sup>10</sup> SOC: Systemorganklasse

<sup>11</sup> LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

<sup>12</sup> VHF: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern

und Komorbiditäten verabreicht. Diese musste gemäß nationalen und internationalen Empfehlungen erfolgen. Die in der Studie durchgeführten Therapie im Vergleichsarm entspricht weitgehend einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, die als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmt wurde. Die mediane Behandlungsdauer der Studie betrug 1,2 Jahre.

Für die Kategorie Mortalität, bei den Endpunkten „Gesamtmortalität“ und „kardiovaskuläre Mortalität“, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie Morbidität wird ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ festgestellt.

Hinsichtlich des Gesundheitszustands erhoben anhand des EQ-5D VAS zeigt sich für die Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm, der jedoch nicht mehr als geringfügig ist.

Für die weiteren kombinierten Endpunkte der Kategorie Morbidität, Myokardinfarkt, jeweils in den Einzelkomponenten tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkt, sowie Schlaganfall, auch jeweils in den Einzelkomponenten tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfall, ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Der kombinierte Endpunkt „renale Morbidität“ kann nicht bewertet werden, da die Einzelkomponenten in ihrem Schweregrad nicht miteinander vergleichbar sind, und eine Interpretation des Endpunkts daher nicht möglich ist. Dieser Endpunkt wird vorliegend nicht herangezogen.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Daten für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS in zwei Operationalisierungen vor, die je nach Operationalisierung unterschiedliche Effekte zeigen. Für die Operationalisierung als Verbesserung um  $\geq 15$  % ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für die Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin.

In der Kategorie Nebenwirkungen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied für die Gesamtrate der SUE vor, die jedoch aufgrund einer Effektmodifikation durch die NYHA-Klasse nur bei Patientinnen und Patienten der NYHA Klasse II als statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm festgestellt wurde. Für Patientinnen und Patienten der NYHA Klassen III/IV zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Bei den spezifischen UE ergab sich beim Endpunkt „Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Leber- und Gallenerkrankungen“ für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Für den Endpunkt „Vorhofflimmern“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin; aufgrund einer Effektmodifikation zeigte sich hier nur bei Studienteilnehmern der NYHA Klasse II ein statistisch signifikanter Unterschied für Empagliflozin im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei Patienten der NYHA Klassen III/IV wurde kein statistisch signifikanter Vorteil festgestellt. Bei den übrigen Endpunkten, einschließlich „Abbruch wegen UE“, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte von Empagliflozin bei der Vermeidung von Gesamthospitalisierungen, der Verbesserung der Lebensqualität sowie bei den Vorteilen in der Kategorie Nebenwirkungen, jeweils unter Berücksichtigung, dass die Vorteile bei SUE und Vorhofflimmern nur bei Patienten der NYHA-Klasse II gezeigt wurden, wird insgesamt ein geringer Zusatznutzen für Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken.

Für eine Aufnahme in die Studie mussten die Patientinnen und Patienten erhöhte NT-proBNP-Werte aufweisen. So musste beispielsweise bei Patienten mit einem LVEF  $36\% \leq$  bis  $\leq 40\%$  der NT-proBNP-Wert  $\geq 2500$  pg/ml bzw.  $\geq 5000$  pg/ml bei VHF liegen. Dies führte zu einer Einschränkung und Selektion der Studienpopulation, obwohl das zugelassene Anwendungsgebiet diesbezüglich keine Limitationen vorsieht. Aus diesem Grund wurden 36 % der gescreenten Studienteilnehmer von einer Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Insgesamt ist daher unklar, inwiefern die beobachteten Effekte sich auf die Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet und damit auf den deutschen Versorgungskontext uneingeschränkt übertragen lassen, auch auf diejenigen Patientinnen und Patienten, bei denen die in der Studie geforderten NT-proBNP-Werte nicht erreicht werden.

Darüber hinaus wird bei den positiven Effekten von Empagliflozin in der Kategorie Nebenwirkungen in der Gesamtrate von SUE und beim spezifischen UE „Vorhofflimmern“ eine Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA Klasse festgestellt. Demzufolge zeigt sich ein statisch signifikanter Vorteil jeweils nur für Patientinnen und Patienten der NYHA Klasse II, nicht jedoch der NYHA Klassen III/IV. Insofern sind die beobachteten Effekte in der Kategorie Nebenwirkungen und die damit resultierenden Auswirkungen für die Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet nicht abschließend beurteilbar.

Bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen. Allerdings bestehend teilweise Unsicherheiten, inwiefern alle Optimierungsmöglichkeiten in der Studie ausgeschöpft wurden, sofern eine Therapieanpassung angezeigt war.

Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die frühe Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Empagliflozin: „zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion“.

Für die hier zu betrachtende Patientenpopulation: Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, wurde als 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 vom G-BA bestimmt.

Vorgelegt wurde die doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Reduced. In dieser Studie wurde die Gabe von Empagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur einer Standardtherapie der Herzinsuffizienz bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV, mit reduzierter LVEF  $\leq 40\%$  und erhöhten NT-proBNP-Werten untersucht ( $\geq 600$  bis  $\geq 2500$  pg/ml bzw. bei VHF  $\geq 1200$  bis  $\geq 5000$  pg/ml).

In der Kategorie Mortalität zeigten sich keine statistischen signifikanten Unterschiede bei der Vermeidung von Todesfällen.

Statisch signifikante Vorteile für Empagliflozin gegenüber dem Kontrollarm ergaben sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt „Gesamthospitalisierung“. Bei den kardiovaskulären Morbiditätsendpunkten „Myokardinfarkt“ und „Schlaganfall“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich ein Vorteil für Empagliflozin für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS, operationalisiert als Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte, der als geringfügig eingeschätzt wird. Für die Operationalisierung als Verbesserung um  $\geq 15\%$  der KCCQ-OSS-Skalenweite zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin in der Gesamtrate der SUE, wobei aufgrund einer Effektmodifikation durch die NYHA-Klasse nur für Studienteilnehmer der NYHA Klasse II statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Empagliflozin gegenüber dem Kontrollarm festgestellt wurden. Gleiches trifft auf die Ereignisse zu „Vorhofflimmern“ zu; hierbei wurde ebenfalls eine Effektmodifikation festgestellt und es zeigte sich nur für Patienten der NYHA Klasse II ein statistisch signifikanter Vorteil bei diesem Endpunkt. Für die „Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Leber- und Gallenerkrankungen“ ergab sich für die Gesamtpopulation ein Vorteil für Empagliflozin im Vergleich zum Placeboarm.

Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten insbesondere bezüglich der eingeschränkten Studienpopulation aufgrund der geforderten Einschlusskriterien mit erhöhten NT-proBNP-Werten auf. In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.

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

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA berücksichtigt für die Bestimmung der Patientenzahlen die zugrundeliegenden Angaben im vorangegangenen Beschluss im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion<sup>13</sup>.

### **2.3 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](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_de.pdf)

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt. Die empfohlene Dosis von Empagliflozin beträgt 1 x täglich 10 mg.

Von der zweckmäßigen 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“ sind viele und in ihrer Art sehr unterschiedliche Behandlungsoptionen umfasst. Die Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz erfolgt insbesondere mit Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer, AT1-Rezeptorblocker (ARB), Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) und Diuretika.

Da die optimierte Standardtherapie der Herzinsuffizienz patientenindividuell erfolgt, können vorliegend keine konkreten Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie benannt werden. Darüber hinaus erfolgt optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen sowohl im Rahmen des zu bewertenden Arzneimittels Empagliflozin als auch im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

---

<sup>13</sup> Beschluss zu Dapagliflozin vom 20. Mai 2021 <https://www.g-ba.de/beschluesse/4846/>

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Empagliflozin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich			

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Empagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

## Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Empagliflozin 10 mg	100 FTA	192,40 €	1,77 €	10,04 €	180,59 €
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2021

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Juni 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Mai 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 12. Juli 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Empagliflozin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. Juli 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Empagliflozin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Oktober 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Oktober 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. November 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 22. November 2021 statt.

Mit Schreiben vom 23. November 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 10. Dezember 2021 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 21. Dezember 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Januar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. Mai 2020	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. November 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen

AG § 35a	30. November 2021 14. Dezember 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Januar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken