

Tragende Gründe

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
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
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	15
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	15
2.4	Therapiekosten	15
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	17

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 die 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-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 3. März 2022 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 30. März 2022, 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 mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2022 auf den Internetseiten des G-BA (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 Methoden¹ 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 angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.09.2022):

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. 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. Derzeit sind keine Arzneimittel spezifisch für die gezielte Behandlung der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) sowie geringgradig reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF) zugelassen.

Für das Anwendungsgebiet „chronische Herzinsuffizienz“, insbesondere bei der „chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)“, sind grundsätzlich folgende Wirkstoffklassen bzw. Wirkstoffe zugelassen:

- Angiotensin-converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer)
- Beta-Adrenozeptor-Antagonisten (Betarezeptorenblocker)
- AT1-Rezeptorblocker (ARB)
- Diuretika
- Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA)
- Sacubitril/Valsartan (*nur bei HFrEF*)
- Dapagliflozin (*nur bei HFrEF*)
- Vericiguat (*nur bei HFrEF*)

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

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

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

Für das Anwendungsgebiet chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) bzw. geringgradig reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF) liegen keine Beschlüsse vor.

Für das Anwendungsgebiet chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion liegen folgende Beschlüsse vor:

- Sacubitril/Valsartan (Beschluss vom 16. Juni 2016)
- Dapagliflozin (Beschluss vom 20. Mai 2021)
- Empagliflozin (Beschluss vom 6. Januar 2022)
- Vericiguat (Beschluss vom 3. März 2022)

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.

Es werden verschiedene Formen der chronischen Herzinsuffizienz unterschieden^{2, 3}. Empagliflozin wurde bereits für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zugelassen und im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet⁴. Mit der nun vorliegenden Anwendungsgebietserweiterung ist Empagliflozin zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) zugelassen, und somit auch bei erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) und bei geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF), indiziert. Demzufolge werden für das vorliegend neue Anwendungsgebiet von Empagliflozin Erwachsene mit chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion sowie HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %), und damit insgesamt mit einem LVEF > 40 % betrachtet.

Während für die Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) verschiedene Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen zugelassen sind, wie z. B. ACE-Hemmer, ARB, Betarezeptorenblocker, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) u.a., sind derzeit keine Arzneimittel zur gezielten Behandlung der Herzinsuffizienz mit erhaltener Reduktionsfraktion (HFpEF) sowie mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF), spezifisch zugelassen.

Insgesamt ist die Evidenzlage für die Behandlung von Patientinnen und Patienten sowohl mit HFpEF als auch mit HFmrEF limitiert. Laut Leitlinienempfehlungen³ sollen bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF insbesondere die relevanten Komorbiditäten behandelt werden, und bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit HFmrEF wird eine Behandlung analog wie bei Patientinnen und Patienten mit HFrEF empfohlen.

In Übereinstimmung mit nationalen und internationalen Leitlinien erachtet der G-BA es als angezeigt, patientenindividuell und unter Berücksichtigung der Art und der Ausprägung der vorliegenden Komorbiditäten zu behandeln. Demnach wird als zweckmäßige Vergleichstherapie 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 bestimmt.

² Jardiance EPAR Scientific Conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0060-epar-assessment-report-variation_en.pdf

³ Nationale Versorgungsleitlinie Herzinsuffizienz (2019): <https://www.leitlinien.de/nvl/html/nvl-chronische-herzinsuffizienz/3-auflage/kapitel-6#section-1>

⁴ Beschluss über die frühe Nutzenbewertung von Empagliflozin (chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion mit LVEF ≤ 40 %) vom 06.01.2022 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/716/#beschluesse>

In der zulassungsbegründenden Studie für das neue Anwendungsgebiet wurde Empagliflozin als Zusatz zur Standardtherapie verabreicht. Daher wird davon ausgegangen, dass Empagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz bei HFpEF sowie HFmrEF eingesetzt wird. Es 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, Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt. Die adäquate Behandlung der Grunderkrankung sollte dabei 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 erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin legt der pharmazeutische Unternehmer die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Preserved vor, in der Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit erhaltener Ejektionsfraktion, definiert als LVEF > 40 %, untersucht wurden. Für eine Aufnahme in die Studie mussten die Teilnehmer außerdem erhöhte NT-proBNP⁵-Werte aufweisen, die gemäß Einschlusskriterien wie folgt festgelegt wurden:

⁵ NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

- NT-proBNP > 300 pg/ml, sofern weder Vorhofflimmern noch Vorhofflattern vorlag
- NT-proBNP > 900 pg/ml bei Vorliegen von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern.

Zudem mussten die Patientinnen und Patienten entweder an einer strukturellen Herzerkrankung leiden, wie Vergrößerung des linken Vorhofs und/oder linksventrikuläre Hypertrophie, oder innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening aufgrund der Herzinsuffizienz hospitalisiert worden sein.

Insgesamt wurden 5988 Studienteilnehmer eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme Empagliflozin versus Placebo randomisiert und nach den folgenden Kriterien stratifiziert:

- geographische Region (Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien, Andere)
- eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (<60 ml/min/1,73 m², ≥60 ml/min/1,73 m²)
- LVEF (< 50 %; ≥ 50 %).

Ein Drittel der Erwachsenen in der Studie hatte eine LVEF < 50 %, zwei Drittel eine LVEF ≥ 50 %.

Jeweils bei der Hälfte der Teilnehmer lag bei Studieneinschluss ein Diabetes mellitus Typ 2 bzw. eine chronische Nierenerkrankung (CKD), definiert als eGFR < 60 ml/min/1,73 m², vor. Inwieweit sich diese Teilpopulationen überlappen, ist unklar. Bei etwa 13 % der Studienpopulation wurde nur ein Diabetes mellitus Typ 2 – ohne CKD diagnostiziert.

Die Behandlung mit Empagliflozin erfolgte gemäß Empfehlungen der Fachinformation. In der Studie wurde neben der Studienmedikation eine medikamentöse Hintergrundtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus sowie weiterer Grunderkrankungen verabreicht, die laut Studienprotokoll nach dem besten Standard gemäß lokalen Leitlinien und Empfehlungen erfolgen sollte.

Die Studie EMPEROR-Preserved wurde ereignisgesteuert durchgeführt; dabei betrug die mediane Behandlungsdauer etwa 2 Jahre. Es wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfasst.

Unsicherheit der Studienpopulation

Durch die oben genannten Einschlusskriterien bezüglich der erhöhten NT-proBNP-Werte fand eine Selektion der infrage kommenden Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und LVEF > 40 % statt, die bereits die Screeningphase durchlaufen hatten. Dies führte zu einer Einschränkung der Studienpopulation. Demnach wurden 38 % 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-Preserved wurden insbesondere Patientinnen und Patienten untersucht, die 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

Derzeit existieren keine Arzneimittel zur gezielten Behandlung der Herzinsuffizienz mit erhaltener Reduktionsfraktion (HFpEF) sowie mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF). Laut Leitlinien soll insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF eine adäquate Behandlung der relevanten Komorbiditäten – wie z. B. Hypertonie,

Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus Typ 2, chronische Nierenerkrankung und Dyslipoproteinämien – sowie der Begleitsymptome sichergestellt werden. Bei Vorliegen einer HFmrEF wird von den Leitlinien eine Behandlung gemäß Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion empfohlen.

Hinsichtlich der Grunderkrankungen handelt es sich bei der Studienpopulation um eine heterogene Population. Der als Hintergrundtherapie durchgeführten medikamentösen Therapie der Grunderkrankungen kommt bei der Bewertung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine besondere Bedeutung zu.

Zu Studienbeginn erhielt die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Antihypertensiva. So wurde bei etwa 80 % eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARB verabreicht; bei ca. 86 % wurden jeweils Betarezeptorenblocker bzw. Diuretika eingesetzt. Eine Therapie mit MRA erhielten etwa 37 % und mit ARNI⁶ wurden etwa 2 % der Patientinnen und Patienten behandelt, je zu Studienbeginn.

Über eine Abfrage im elektronischen Case Report Form bei den Prüffärztinnen und -ärzten wurde zudem berichtet, dass fast alle Studienteilnehmer zu Studienbeginn eine bestmögliche oder besttolerierbare Behandlung für die Herzinsuffizienz sowie Begleitbehandlung erhielten. Dennoch war bereits zum Studieneinschluss bei mehr als einem Drittel der Patientinnen und Patienten der Blutdruck unzureichend eingestellt (systolisch ≥ 140 mmHg oder diastolisch ≥ 90 mmHg).

Grundsätzlich waren Anpassungen der Therapie im Studienverlauf möglich, jedoch sollten orale Diuretika mindestens eine Woche vor der Randomisierung auf einer stabilen Dosis sein. Anpassungen durch neu begonnene oder veränderte Therapien während der Studie erfolgten in Bezug auf ACE-Hemmer oder ARB bei 3,8 % im Interventions- gegenüber 4,3 % im Vergleichsarm, während dies in Bezug auf MRA bei 8,0 % im Interventions- gegenüber 9,0 % im Vergleichsarm der Fall war. Eine Anpassung der Therapie mit ARNI erfuhren 1,7 % der Teilnehmer im Interventions- gegenüber 2,6 % im Vergleichsarm während der Studie.

Mit Ausnahme der Studienmedikation im Interventionsarm war der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren in der Studie ausgeschlossen. Darüber hinaus gab es keine Einschränkungen bezüglich der medikamentösen Begleitbehandlungen.

Hinsichtlich der antidiabetischen Begleitbehandlung während der Studie wird festgestellt, dass bereits zu Studienbeginn knapp 40 % der Studienteilnehmer eine medikamentöse antidiabetische Therapie erhalten haben. Der HbA1c-Wert bei den Patientinnen und Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn lag im Mittel bei 7,2 %. Im Studienverlauf erfuhren 13,1 % der Personen im Interventions- respektive 15,8 % im Vergleichsarm eine Anpassung der antidiabetischen Therapie. Es liegen jedoch keine Angaben zu den Gründen für eine erfolgte oder nicht erfolgte Therapieanpassung bzw. -umstellung vor, sowie dazu, ob es sich um eine Neuintiierung, Dosissteigerung oder Dosisreduktion handelte. Aufgrund des Ausschlusses des Einsatzes von SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm wurden diese in der Kontrolle nicht eingesetzt. Der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten blieb während der Studie unter 5 %.

Insgesamt deuten die in der Studie verabreichten medikamentösen Begleittherapien darauf hin, dass bei den untersuchten Personen die Komorbiditäten weitgehend angemessen behandelt wurden. Es verbleiben insbesondere Unsicherheiten, inwiefern bei mehr als einem Drittel der Studienteilnehmern, bei denen bereits zu Studienbeginn der Blutdruck

⁶ ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor bestehend aus der Fixkombination mit Sacubitril und Valsartan

unzureichend eingestellt war, eine optimale Einstellung des Blutdrucks im Studienverlauf insbesondere im Vergleichsarm erreicht werden konnte.

Des Weiteren konnte jegliche Begleitbehandlung im ärztlichen Ermessen bis auf den Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm durchgeführt werden. Der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten blieb während der Studie unter 5 %.

Angesichts der Tatsache, dass aufgrund der manifesten Herzinsuffizienzerkrankung ein sehr hohes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bestand, und demzufolge eine hinreichende Hypertoniebehandlung sowie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten laut Leitlinienempfehlungen angezeigt gewesen wäre, ist die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie mit Unsicherheiten behaftet. Trotz dieser Unsicherheiten wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, sodass die vorliegende Studie für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtmortalität und ergänzend dargestellt kardiovaskulärer Tod

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

Morbidität

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ wurde als Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Auftreten von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (erste und wiederholte) sowie Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz mit intensivmedizinischer Behandlung erhoben. Für die frühe Nutzenbewertung ist die Operationalisierung über die Zeit bis zum ersten Ereignis führend.

Bei den Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz in der Regel bei einer Verschlechterung der Symptomatik wegen ihrer Herzinsuffizienzerkrankung. Daher kann eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz im vorliegenden Fall als Annäherung an den klinischen Zustand einer Symptomverschlechterung angesehen werden. Damit gibt der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ Rückschlüsse auf die krankheitsspezifische Morbidität und wird in diesem speziellen Fall herangezogen.

Für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ für die Zeit bis zum ersten Ereignis zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Für die Operationalisierung „inklusive wiederholter Ereignisse“ zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.

Gesamthospitalisierung

Der Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ wurde als Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung jeglicher Ursache und als Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (erste und wiederholte) erhoben. Für die frühe Nutzenbewertung ist die Operationalisierung über die Zeit bis zum ersten Ereignis herangezogen führend.

Beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ für die Zeit bis zum ersten Ereignis zeigt sich in der Studie EMPEROR-Preserved ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm. Für die Operationalisierung „inklusive wiederholter Ereignisse“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.

Myokardinfarkt und Schlaganfall

Bei den Endpunkten „Myokardinfarkt“ und „Schlaganfall“ zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt „Myokardinfarkt“ ergibt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Bei Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Empagliflozin. Bei Männern zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Renale Morbidität

Der Endpunkt „renale Morbidität“ wurde im Rahmen eines kombinierten Endpunkts erhoben, der sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammensetzt:

- „chronische Dialyse“,
- „Nierentransplantation“,
- „anhaltende $eGFR^7 < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ “ (sofern eine $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Studienbeginn vorlag) bzw. „anhaltende $eGFR < 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ “ (sofern eine $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Studienbeginn vorlag), oder
- „anhaltende Reduktion der $eGFR$ um $\geq 40 \%$ “.

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.

Bei der Hälfte der Studienteilnehmer der Studie EMPEROR-Preserved betrug die $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Eine relative „Reduktion der $eGFR$ um $\geq 40 \%$ “ bei solch hohen Ausgangswerten der $eGFR$ ist hinsichtlich des Schweregrads nicht vergleichbar mit den übrigen Einzelkomponenten wie z.B. „chronische Dialyse“ oder „Nierentransplantation“. Eine Zusammenfassung aller drei Einzelkomponenten in einem kombinierten Endpunkt ist daher nicht sinnvoll und kann nicht interpretiert werden. Der Endpunkt wird deshalb nicht herangezogen und lediglich ergänzend dargestellt.

Weder für den kombinierten renalen Endpunkt, noch für die jeweiligen Einzelkomponenten ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Akute Nierenschädigung

In der Studie EMPEROR-Preserved wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten einer akuten Nierenschädigung (erhoben als PT akute Nierenschädigung gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung⁸) als sekundärer Endpunkt (Wirksamkeit) untersucht. Dieser Endpunkt wird zur frühen Nutzenbewertung herangezogen, er bildet jedoch nur einen Teilaspekt der patientenrelevanten Ereignisse der renalen

⁷ eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

⁸ MedDRA

Morbidität ab. Für eine umfassende Abbildung der renalen Morbidität (unter Berücksichtigung von z. B. chronische Niereninsuffizienz und Dialyse) liegen keine geeigneten Daten vor.

Für den Endpunkt akute Nierenschädigung (PT) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.

Gesundheitszustand

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Für die Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

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 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.

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

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.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

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

Spezifische UE

Harnwegsinfektion / Hypertensive Krise / Basalzellkarzinom

Im Detail zeigt sich bei den spezifischen UE Harnwegsinfektion (PT⁹, UE), Hypertensive Krise (PT, SUE) und Basalzellkarzinom (PT, SUE) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied

⁹ PT: bevorzugter Begriff

zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen / Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen / Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems / Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Im Detail zeigt sich bei den spezifischen UE Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC¹⁰, SUE), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC; SUE), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUE) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Empagliflozin im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse / Diabetische Ketoazidose

Im Detail zeigt sich bei den spezifischen UE Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UE) und Diabetische Ketoazidose (PT, UE) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung

Für die frühe Nutzenbewertung von Empagliflozin für das neue Anwendungsgebiet zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) sowie bei geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF) legt der pharmazeutische Unternehmer die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Preserved vor. Es wurden Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit einem LVEF¹¹-Wert ≥ 40 % untersucht, die zusätzlich erhöhte NT-proBNP-Werte aufweisen mussten (bis ≥ 300 pg/ml bzw. ≥ 900 pg/ml bei VHF¹²). Ein Drittel der Erwachsenen in der Studie hatte eine LVEF < 50 %, zwei Drittel eine LVEF ≥ 50 %. Für das Merkmal LVEF < 50 % gegenüber LVEF ≥ 50 % zu Studienbeginn ergab sich keine statistisch signifikante und relevante Effektmodifikation.

Die Studienmedikation Empagliflozin bzw. Placebo wurde zusätzlich zu einer medikamentösen Hintergrundtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz sowie weiterer Grunderkrankungen verabreicht, die laut Studienprotokoll nach dem besten Standard gemäß lokalen Leitlinien erfolgen sollte.

Die mediane Behandlungsdauer der Studie betrug circa 2 Jahre.

Die in der Studie durchgeführte Therapie im Vergleichsarm entspricht weitgehend einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz sowie der zugrundeliegenden Erkrankungen, die als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmt wurde. Trotz bestehender Unsicherheiten wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, sodass die vorliegende Studie zur Bewertung der Gesamtpopulation herangezogen werden kann.

Für die Kategorie Mortalität, beim Endpunkt „Gesamtmortalität“ und beim ergänzend dargestellten Endpunkt „kardiovaskuläre Mortalität“, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

¹⁰ SOC: Systemorganklasse

¹¹ LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

¹² VHF: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern

In der Kategorie Morbidität wird ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm jeweils beim Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“, „Gesamthospitalisierung“ und „akute Nierenschädigung“ (erhoben als PT) festgestellt.

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, sowie für den „Gesundheitszustand, erhoben anhand des EQ-5D VAS“, ergeben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Daten für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS vor. Für die Operationalisierung als Verbesserung um ≥ 15 % ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Kategorie Nebenwirkungen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied für die Gesamtrate der SUE zum Vorteil von Empagliflozin vor. Für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. Bei einigen spezifischen UE ergaben sich positive Effekte von Empagliflozin.

In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte von Empagliflozin bei der Vermeidung von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Vermeidung von Gesamthospitalisierungen, beim Endpunkt akute Nierenschädigung sowie bei den Vorteilen in der Kategorie Nebenwirkungen bei SUE 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.

Es bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Studienpopulation aufgrund des Einschlusskriteriums in Bezug auf erhöhte NT-proBNP-Werte als Bedingung für den Studieneinschluss. Es wurden 38 % der gescreenten Studienteilnehmer aufgrund zu niedriger NT-proBNP-Werte ausgeschlossen, obwohl das zugelassene Anwendungsgebiet keine Limitationen in Bezug auf NT-proBNP-Werte vorsieht.

Darüber hinaus sollte die Studienmedikation, Empagliflozin versus Placebo, zusätzlich zu einer medikamentösen Hintergrundtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz sowie weiterer Grunderkrankungen verabreicht werden, die laut Studienprotokoll nach dem besten Standard gemäß Leitlinien erfolgen sollte.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird der Behandlung der Komorbiditäten eine besondere Bedeutung beigemessen. Bereits zu Studienbeginn bestand bei mehr als einem Drittel der Patientinnen und Patienten ein unzureichend eingestellter Blutdruck. Es ist unklar, inwiefern bei diesen Personen eine optimale Einstellung des Blutdrucks im Studienverlauf insbesondere im Vergleichsarm erreicht werden konnte.

Hinsichtlich der antidiabetischen Behandlung während der Studie wird festgestellt, dass aufgrund des Ausschlusses von SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm und des Einsatzes von GLP-1-Rezeptoragonisten mit < 5 % auch die leitliniengerechte Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 während der Studie mit Unsicherheiten behaftet ist. Insgesamt wird bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen.

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 einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) > 40 %“.

Für die hier zu betrachtende Patientenpopulation Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50%) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %) wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie 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 vom G-BA bestimmt.

Vorgelegt wurde die doppelblinde, randomisierte Studie EMPEROR-Preserved. Es wurde die Gabe von Empagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur einer Standardtherapie der Herzinsuffizienz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit LVEF > 40 % und erhöhten NT-proBNP-Werten untersucht.

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

In der Kategorie Morbidität für die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Gesamthospitalisierung und akute Nierenschädigung (erhoben als PT) ergibt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin gegenüber dem Kontrollarm. Bei den kardiovaskulären Morbiditätsendpunkten Myokardinfarkt und Schlaganfall zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Empagliflozin in der Gesamtrate der SUE. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt. Bei einigen spezifischen UE ergaben sich positive Effekte von Empagliflozin.

Es bestehen Unsicherheiten bei der Selektion der Patienten mit erhöhten NT-proBNP-Werten. Insgesamt wird bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, allerdings verbleiben auch diesbezüglich Unsicherheiten. Daher wird die Aussagesicherheit in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte von Empagliflozin bei der Vermeidung von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Gesamthospitalisierungen, beim PT akute Nierenschädigung sowie bei den Vorteilen in der Kategorie Nebenwirkungen wird unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Empagliflozin abgeleitet.

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

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

Insgesamt sind die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers mit Unsicherheiten behaftet, werden dennoch trotz der Unsicherheiten vorliegend berücksichtigt.

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: 9. August 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/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: 15. August 2022).

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 mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und zur Behandlung 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 die 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.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. 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/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. 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	Packungsg röße	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Empagliflozin 10 mg	100 FTA	192,04 €	1,77 €	10,04 €	180,83 €
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzung: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2022

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.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie am 15.02.2022 statt.

Am 30. März 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Empagliflozin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. März 2022 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 29. Juni 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 8. August 2022 statt.

Mit Schreiben vom 9. August 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. August 2022 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 6. September 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. September 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. Februar 2022	Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive Opinion
AG § 35a	3. August 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. August 2022 31. August 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. September 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken