

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Empagliflozin/Metformin (Synjardy®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 1

*Empagliflozin/Metformin-Kombinationspräparat zur
Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus*

**Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier**

Stand: 26.02.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	4
1.1 Administrative Informationen.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	40

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	5
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	5
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	5
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zu Glimperid in der Zweifachtherapie mit Metformin \geq 1.700 mg.....	15
Tabelle 1-9: Ergebnisse für patientenrelevante makro- und mikrovaskuläre Endpunkte der Studie 1245.25.....	21
Tabelle 1-10: Ergebnisse zu Sicherheit und Verträglichkeit von Empagliflozin aus Studie 1245.25.....	23
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-12: Endpunkte mit einem Zusatznutzen von Empagliflozin/Metformin \geq 1.700 mg/d im Vergleich zu Glimperid und Metformin \geq 1.700 mg/ in der Zweifachtherapie	26
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	34
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	36
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	37
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
BMI	Body mass index
DBP	Diastolic blood pressure (Diastolischer Blutdruck)
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DPP	Dipeptidylpeptidase
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
GLP-1-RA	Glucagon-like Peptide-1-Rezeptoragonist
HbA1c	Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins
KI	Konfidenzintervall
MACE	Major adverse cardiovascular events
OAD	Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika
PG	Plasmaglukose
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SBP	Systolic blood pressure (Systolischer Blutdruck)
SGLT-2	Sodium-glucose linked transporter 2 (Natriumabhängiger Glukose-Cotransporter 2)
SoC	Standard of Care
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
UE	Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse
UESI	Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Anschrift:	Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein Deutschland

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Matthias Pfannkuche
Position:	Leiter Marktzugang und Gesundheitsökonomie
Adresse:	Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein Deutschland
Telefon:	06132 / 77-8453
Fax:	06132 / 77-6600
E-Mail:	matthias.pfannkuche@boehringer-ingelheim.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Boehringer Ingelheim International GmbH
Anschrift:	Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein Deutschland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Empagliflozin/Metformin
Handelsname:	Synjardy®
ATC-Code:	A10BD20

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

In der Niere gelangt Glukose durch glomeruläre Filtration in den Primärharn. Von den Zellen des proximalen Tubulus wird der Großteil dieser Glukose aktiv durch SGLT-2 reabsorbiert und gelangt zurück in den Blutkreislauf. Die Wirkung von Empagliflozin führt zur selektiven Hemmung des SGLT-2 und damit der Glukose-Rückresorption, wodurch die Glukose im Harn verbleibt und ausgeschieden wird. Empagliflozin bewirkt dadurch eine Senkung von erhöhtem Blutzucker. Aufgrund dieses insulinunabhängigen Mechanismus von SGLT-2-Inhibitoren hat Empagliflozin kein substanzeigenes Hypoglykämierisiko. Zudem bedingt die Glukoseausscheidung eine Reduktion von Körpergewicht (die mit einer Abnahme des Körperfetts einhergeht) und Bluthochdruck und führt damit zu einer Verbesserung kardiovaskulärer Risikofaktoren.

Empagliflozin und andere SGLT-2-Inhibitoren weisen einen neuen Wirkmechanismus auf, der unabhängig von Betazellfunktion und Insulinresistenz ist. Dadurch besteht ein Unterschied zu anderen gebräuchlichen OAD, die eine Blutzuckersenkung bei T2DM bewirken, indem sie die Insulinsensitivität erhöhen (Metformin, Pioglitazon), die Insulinsekretion steigern (Sulfonylharnstoffe, Glinide) oder den Inkretineffekt erhöhen (DPP-4-Inhibitoren). Neben diesen OAD kommen zu injizierende GLP-1-Analoga zum Einsatz, die als Inkretinmimetika wirken (d.h. glukoseabhängig die Insulinsekretion fördern) sowie kurz-, intermediär- oder langwirkende Insuline.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Infolge der verschiedenen Wirkmechanismen treten unterschiedliche zusätzliche Wirkungen und Nebenwirkungen auf, die in Modul 2 beschrieben sind.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden **Tabelle 1-5** die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Synjardy® ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt		
bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind.	28.05.2015	A
bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1 für zurzeit vorliegende Daten zu verschiedenen Kombinationen).	28.05.2015	B1/B2
bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.	28.05.2015	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Die Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko wird gesondert in den Modulen 3C und 4C beschrieben.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden **Tabelle 1-6** die weiteren in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	–

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden **Tabelle 1-7** die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zweifachtherapie mit Empagliflozin/Metformin	Metformin+Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimpirid)
B	Dreifachtherapie ¹ mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin (B1) Kombinationstherapie mit Insulin (±andere blutzuckersenkende Arzneimittel) (B2)	Metformin+Humaninsulin ²
C	Standard of Care definiert als Hintergrundtherapie zur Behandlung des T2DM und anderer kardiovaskulärer Risiken gemäß relevanter Leitlinien	Patientenindividuelle Hintergrundtherapie (Standard of Care) + Placebo

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1: Die wörtliche Formulierung in der Fachinformation lautet: „In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin (...)“. Die Therapie mit ≥ 4 OAD/GLP-1-RA betrifft $<0,1\%$ der T2DM-Patienten in Deutschland (Modul 3B, Tab. 3-C), diese werden daher im Folgenden der „Dreifachtherapie“ zugerechnet.

2: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist, stellt allein Humaninsulin die ZVT dar.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Am 14.10.2015 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt, bei dem der G-BA die in der Tabelle 1-7 (Kodierung A und B) dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) zur Behandlung des T2DM mit Empagliflozin empfohlen hat.

Im vorliegenden Dossier wird den seitens des G-BA empfohlenen Vergleichstherapien für die Anwendungsgebiete A und B gefolgt.

Im Anwendungsgebiet C wird ein Vergleich gegen eine alternative ZVT vorgenommen, da Typ-2 Diabetiker mit hohem kardiovaskulärem Risiko sich von Typ-2 Diabetikern ohne ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses zu versterben oder ein mikro- oder makrovaskuläres Ereignis zu erleiden, unterscheiden. In der Versorgung werden Typ-2 Diabetiker mit bzw. ohne hohes kardiovaskuläres Risiko unterschiedlich behandelt. Die Therapie von Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko orientiert sich in Deutschland nicht mehr ausschließlich an der NVL zur Therapie des Typ-2 Diabetes mellitus, sondern auch an weiteren relevanten Leitlinien wie beispielsweise der NVL KHK oder der S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der pAVK. Sulfonylharnstoffe scheiden bei diesen Patienten als zweckmäßige Vergleichstherapie aus, da für sie bislang kein Vorteil hinsichtlich der Reduktion von makrovaskulären Ereignissen gezeigt wurde. Aus diesem Grund sind sie bei Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko keine zweckmäßige Therapie und damit auch keine ZVT im Sinne des AMNOG. Typ-2 Diabetiker mit einem hohen kardiovaskulären Risiko müssen aber bereits bzgl. ihrer kardiovaskulären Risikofaktoren patientenindividuell optimiert versorgt werden, um kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern. Bei der Behandlung von T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko werden für diese Patienten bereits die unter Berücksichtigung des individuellen Gesamtzustandes zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten genutzt, so dass vor dem Hintergrund einer optimierten Behandlung nur Placebo + Standard of Care als ZVT in Frage kommt. Dies deckt sich auch mit anderen Entscheidungen des G-BA in Indikationsgebieten außerhalb des Typ-2 Diabetes.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Im vorliegenden Dossier wird die Datenlage zu den drei Indikationsgebieten (Kodierungen A, B1 und B2) von Empagliflozin/Metformin dargelegt. Zusätzlich wird die Datenlage für die Subpopulation der Typ-2-Diabetiker mit hohem kardiovaskulärem Risiko dargestellt (Kodierung C).

Bioäquivalenzstudien zeigten übereinstimmende pharmakokinetische Eigenschaften von einzeln verabreichtem Empagliflozin+Metformin und des Kombinationspräparates Empagliflozin/Metformin. Diese Übereinstimmung ermöglicht die Verwendung von pivotalen Zulassungsstudien mit Empagliflozin+Metformin als Einzeltabletten für die Darstellung des Nutzens und Zusatznutzens der Fixkombination.

Die Ergebnisse von Empagliflozin/Metformin zum medizinischen Nutzen (Kodierungen B1 und B2) und Zusatznutzen (Kodierungen A und C) sind im Folgenden zusammengefasst.

Zweifachtherapie (Kodierung A)

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin/Metformin im Anwendungsgebiet A wurden alle Studien post-hoc für die Zielpopulation der Patienten mit einer Metformin-Dosierung ≥ 1.700 mg/d ausgewertet.

Für die Bestimmung des Zusatznutzens von Empagliflozin vs. Glimperid in der Zweifachtherapie mit Metformin wurde die direkt vergleichende Zulassungsstudie 1245.28 verwendet, in der 1.549 Patienten entweder Empagliflozin 25 mg oder Glimperid 1-4 mg zusätzlich zur Metformin-Hintergrundtherapie (≥ 1.500 mg/d oder maximal tolerierte Dosis) erhielten (104 Wochen Behandlungsdauer plus 104-wöchige Verlängerungsstudie). Zur Bewertung der Empagliflozin 10 mg-Dosierung wurden vier adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher durchgeführt, von denen zwei in Modul 4A und zwei in Modul 5 dargestellt werden. Der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Indirekte Vergleich I über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin wurde anhand der kombinierten Analyse der Studien 1275.1 und 1245.23/1245.31 und der Studie 1245.28 durchgeführt (in weiteren indirekten Vergleichen erfolgte der Vergleich der Studie 1275.1 und der Studie 1245.28 bzw. der Studie 1245.23/1245.31 und der Studie 1245.28). Der Indirekte Vergleich II über den Brückenkomparator Linagliptin 5 mg+Metformin erfolgte über die Studien 1275.1 und 1218.20 (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.2.5.6 für Details). Nachdem alle für die indirekten Vergleiche verwendeten Studien von Boehringer Ingelheim ein vergleichbares Studiendesign aufweisen, im gleichen Zeitraum mit vergleichbaren Studienpopulationen durchgeführt wurden und die indirekten Vergleiche auf Basis der individuellen Patienten-Daten nach einer akzeptierten Methodik berechnet wurden, weisen diese indirekten Vergleiche den bestmöglichen Validitätsgrad auf.

Die Ergebnisse für die indirekten Vergleiche und den direkten Vergleich sind in Tabelle 1-8 getrennt dargestellt. Zusätzlich erfolgt darin eine Bewertung der Konsistenz der Ergebnisse, die die Grundlage für die Einstufung der Ergebnissicherheit bzgl. der Zusatznutzeneinstufung im 2. Teil von Abschnitt 1.5 ist.

Empagliflozin 10 mg und 25 mg senken den HbA1c-Wert (absolute Veränderung und Responder-Rate bzgl. HbA1c <7 %) über 52 und 208 Wochen in vergleichbarem Maß wie Glimepirid. Nach 104-wöchiger Behandlung war Empagliflozin 25 mg bzgl. der absoluten HbA1c-Veränderung Glimepirid überlegen.

Einheitlich über die indirekten Vergleiche und den direkten Vergleich traten statistisch signifikante Verbesserungen durch Empagliflozin im Vergleich zu Glimepirid bzgl. Körpergewicht und Hypoglykämien auf. Dabei zeigten sich sowohl bei den bestätigten Hypoglykämien (auch nach der 16-wöchigen Titrationsphase) als auch bei den symptomatischen Hypoglykämien (PG <54 mg/dl und $54 \text{ mg/dl} \leq \text{PG} \leq 70 \text{ mg/dl}$) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Empagliflozin. Im Gegensatz zu Glimepirid traten bei Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit Metformin keine schweren Hypoglykämien auf.

Bei den Endpunkten Gesamtrate UE, Harnwegsinfektionen, kardiovaskuläre Ereignisse [MACE-3], Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE, SUE sowie UESI (verminderte Nierenfunktion, Leberschädigung, Volumenmangel, Knochenbrüche, Maligne Tumore, Hypersensitivität, Venoembolische und thrombotische Ereignisse, Diabetische Ketoazidose; nicht in Tabelle 1-8 dargestellt) war während 208 Wochen einheitlich kein Unterschied zwischen Empagliflozin und Glimepirid vorhanden.

Bei zwei Endpunkten (Erreichung eines kontrollierten Blutdrucks und Genitalinfektionen) waren die Ergebnisse der indirekten Vergleiche und des direkten Vergleichs uneinheitlich. Die Zahl der Patienten, die einen SBP/DBP <140/<85 erreichten, war beim direkten Vergleich bei Empagliflozin im Vergleich zu Glimepirid statistisch signifikant größer. Dies wird als Anhaltspunkt für eine klinisch relevante Blutdrucksenkung durch Empagliflozin gewertet. Die Zahl der Patienten mit Genitalinfektionen war unter Empagliflozin vs. Glimepirid bei einem indirekten Vergleich und dem direkten Vergleich erhöht. Dies steht im Einklang mit den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnissen der im Dossier dargestellten Placebo-kontrollierten Studien und stellt eine durch den Wirkmechanismus bedingte Nebenwirkung der SGLT-2-Inhibitoren dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zu Glimperid in der Zweifachtherapie mit Metformin \geq 1.700 mg

Patientenrelevanter Endpunkt	Empagliflozin 10 mg vs. Glimperid (+Metformin \geq 1.700 mg)	Empagliflozin 25 mg vs. Glimperid (+Metformin \geq 1.700 mg)	Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT
	Indirekter Vergleich I Studien 1275.1 (52 Wo.) +1245.23/1245.31 (76 Wo.) vs. 1245.28 (104 Wo.) Indirekter Vergleich II Studien 1275.1 und 1218.20 (jeweils 52 Wochen)	Direkter Vergleich Studie 1245.28 104 Wochen (Wirksamkeitseendpunkte inkl. Hypoglykämien) ^[*] bzw. 208 Wochen (Sicherheits- und Verträglichkeitseendpunkte) ^[**]	Konsistenz der Ergebnisse der indirekten Vergleiche und des direkten Vergleichs
Veränderung im HbA1c * Absolute Veränderung im HbA1c im Vergleich zu <i>Baseline</i> <i>Responder</i> -Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit HbA1c-Zielwert-Erreichung <7%	Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: MWD: -0,12 [-0,30; 0,06] II: MWD: -0,07 [-0,34; 0,20]	Statistisch signifikant höhere Reduktion: adj. MWD: -0,13 [-0,23; -0,02]	Kein Zusatznutzen belegt.
	Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: RR: 0,82 [0,62; 1,09] II: RR: 0,90 [0,54; 1,50]	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 1,08 [0,91; 1,29]	
Gewichtsveränderung * (Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion >5% [BMI >27 und <35 kg/m ² zu <i>Baseline</i>] und >10% [BMI \geq 35 kg/m ² zu <i>Baseline</i>])	Statistisch signifikant höhere Responder-Rate: I: RR: 14,42 [5,36; 38,76] II: RR: 24,29 [6,31; 93,48]	Statistisch signifikant höhere Responder-Rate: RR: 9,12 [4,82; 17,29]	Beträchtlicher Zusatznutzen ¹ Wahrscheinlichkeit: Beleg Eine signifikant höhere Responder-Rate kann konsistent für alle Vergleiche gezeigt werden.
Blutdruckänderung * (Anteil der Patienten mit SBP/DBP <140/<85 mmHg bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu <i>Baseline</i>)	Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: RR: 1,75 [0,88; 3,49] II: RR: 0,46 [0,21; >1,00]	Statistisch signifikant höhere Responder-Rate: RR: 1,61 [1,10; 2,35]	Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt Das Ergebnis des direkten Vergleichs ist nicht konsistent mit den Ergebnissen der beiden indirekten Vergleiche.
Gesamtrate UE ** (Anteil der Patienten)	Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: RR: 1,01 [0,77; 1,31] II: RR: 0,86 [0,70; 1,05]	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 0,99 [0,96; 1,03]	Kein Zusatznutzen belegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientenrelevanter Endpunkt	Empagliflozin 10 mg vs. Glimperid (+Metformin ≥1.700 mg) Indirekter Vergleich I Studien 1275.1 (52 Wo.) +1245.23/1245.31 (76 Wo.) vs. 1245.28 (104 Wo.) Indirekter Vergleich II Studien 1275.1 und 1218.20 (jeweils 52 Wochen)	Empagliflozin 25 mg vs. Glimperid (+Metformin ≥1.700 mg) Direkter Vergleich Studie 1245.28 104 Wochen (Wirksamkeitsendpunkte inkl. Hypoglykämien) ^[*] bzw. 208 Wochen (Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte) ^[**]	Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT Konsistenz der Ergebnisse der indirekten Vergleiche und des direkten Vergleichs
Harnwegsinfektionen ** (Anteil der Patienten)	Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: RR: 0,95 [0,49; 1,85] II: RR: 0,95 [0,40; 2,28]	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 1,13 [0,89; 1,44]	Kein Zusatznutzen belegt.
Genitalinfektionen ** (Anteil der Patienten)	Statistisch signifikant höhere Rate beim Indirekten Vergleich I: I: RR: 5,93 [2,25; 15,65] II: RR: 1,13 [0,19; 6,86]	Statistisch signifikant höhere Rate: RR: 3,37 [2,15; 5,29]	Geringerer Nutzen als die ZVT Wahrscheinlichkeit: Hinweis Das Ergebnis des direkten Vergleichs ist konsistent mit dem Ergebnis des Indirekten Vergleichs I und inkonsistent mit dem Indirekten Vergleich II.
Kardiovaskuläre Ereignisse ** (Anteil der Patienten mit MACE-3 ²)	Statistisch signifikanter Unterschied für den Indirekten Vergleich II: I: RD: -0,54 [-2,32; 1,25] II: RD: -3,02 [-5,48; -0,56]	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 0,67 [0,30; 1,48]	Kein Zusatznutzen belegt.
Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE ** (Anteil der Patienten)	Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: RR: 2,04 [0,22; 19,24] II: RR: 1,01 [0,28; 3,61]	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 0,94 [0,62; 1,42]	Kein Zusatznutzen belegt.
SUE ** (Anteil der Patienten)	Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: RR: 0,74 [0,31; 1,76] II: RR: 0,21 [0,04; 1,03]	Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 1,00 [0,79; 1,26]	Kein Zusatznutzen belegt.
Bestätigte Hypoglykämien * (Anteil der Patienten)	Statistisch signifikant niedrigere Rate: I: RR: 0,07 [0,02; 0,27] II: RR: 0,09 [0,01; 0,64]	Statistisch signifikant niedrigere Rate: RR: 0,08 [0,05; 0,15]	Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg Das Ergebnis des direkten Vergleichs ist konsistent mit den Ergebnissen der beiden indirekten Vergleiche.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientenrelevanter Endpunkt	Empagliflozin 10 mg vs. Glimperid (+Metformin \geq1.700 mg) Indirekter Vergleich I Studien 1275.1 (52 Wo.) +1245.23/1245.31 (76 Wo.) vs. 1245.28 (104 Wo.) Indirekter Vergleich II Studien 1275.1 und 1218.20 (jeweils 52 Wochen)	Empagliflozin 25 mg vs. Glimperid (+Metformin \geq1.700 mg) Direkter Vergleich Studie 1245.28 104 Wochen (Wirksamkeitsendpunkte inkl. Hypoglykämien) ^[*] bzw. 208 Wochen (Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte) ^[**]	Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT Konsistenz der Ergebnisse der indirekten Vergleiche und des direkten Vergleichs
Bestätigte Hypoglykämien nach Woche 16 * (Anteil der Patienten)	Statistisch signifikant niedrigere Rate ³ RD: -16,50 [-20,50; -12,60] RD: -17,40 [-21,30; -13,50]	Statistisch signifikant niedrigere Rate: RR: 0,08 [0,04; 0,17]	Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg Das Ergebnis des direkten Vergleichs ist konsistent mit den Ergebnissen der beiden indirekten Vergleiche.
Symptomatische Hypoglykämien * (54 mg/dl \leq PG \leq 70 mg/dl; Anteil der Patienten)	Statistisch signifikant niedrigere Rate RR: 0,06 [0,01; 0,42] RR: 0,08 [0,01; 0,63]	Statistisch signifikant niedrigere Rate: RR: 0,06 [0,03; 0,13]	Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg Das Ergebnis des direkten Vergleichs ist konsistent mit den Ergebnissen der beiden indirekten Vergleiche.
Symptomatische Hypoglykämien * (<54 mg/dl; Anteil der Patienten)	Statistisch signifikant niedrigere Rate ³ RD: -8,45 [-11,30; -5,59] RD: -9,74 [-12,30; -7,17]	Statistisch signifikant niedrigere Rate: RR: 0,04 [0,01; 0,17]	Erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg Das Ergebnis des direkten Vergleichs ist konsistent mit den Ergebnissen der beiden indirekten Vergleiche.
Schwere Hypoglykämien * (Anteil der Patienten)	Wegen der geringen Anzahl an Ereignissen in allen Gruppen konnten keine indirekten Vergleiche berechnet werden.	Unter Empagliflozin trat keine schwere Hypoglykämie auf (ein Ereignis unter Glimperid).	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientenrelevanter Endpunkt	Empagliflozin 10 mg vs. Glimperid (+Metformin ≥ 1.700 mg)	Empagliflozin 25 mg vs. Glimperid (+Metformin ≥ 1.700 mg)	Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT Konsistenz der Ergebnisse der indirekten Vergleiche und des direkten Vergleichs
	Indirekter Vergleich I Studien 1275.1 (52 Wo.) +1245.23/1245.31 (76 Wo.) vs. 1245.28 (104 Wo.) Indirekter Vergleich II Studien 1275.1 und 1218.20 (jeweils 52 Wochen)	Direkter Vergleich Studie 1245.28 104 Wochen (Wirksamkeitsendpunkte inkl. Hypoglykämien) [[*]] bzw. 208 Wochen (Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte) [^{**}]	
<p>adj.: Adjustiert; DBP: Diastolischer Blutdruck; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MWD: Mittelwertdifferenz; PG: Plasmaglukose; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SBP: Systolischer Blutdruck; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse</p> <p>* Wirksamkeitsendpunkte inkl. Hypoglykämien</p> <p>** Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte</p> <p>1: Aufgrund des großen RR liegt für diesen Endpunkt eine bedeutsame Vermeidung einer nicht-schwerwiegenden Nebenwirkung vor und bedingt die Einstufung „beträchtlicher“ Zusatznutzen.</p> <p>2: MACE-3: Kombiniertes kardiovaskulärer Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall</p> <p>3: Wegen der geringen Anzahl an Ereignissen in der Empagliflozin-Gruppe konnte für den Indirekten Vergleich II kein RR und OR berechnet werden. Im Indirekten Vergleich I war das RR nicht statistisch signifikant unterschiedlich.</p>			

Dreifachtherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin („Dreifachtherapie“¹, Kodierung B1) und Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne andere blutzuckersenkende Arzneimittel („Add-on-Therapie zu Insulin“, Kodierung B2)

Infolge des Fehlens direkt vergleichender Studien bzw. geeigneter Studien für einen indirekten Vergleich ist sowohl für die Dreifachtherapie als auch für die Add-on-Therapie mit Insulin kein Vergleich mit der vom G-BA vorgegebenen ZVT Metformin+Humaninsulin² möglich.

Dreifachtherapie (Kodierung B1)

Der Nutzen von Empagliflozin/Metformin in der Dreifachtherapie wird durch die Zulassungsstudie 1245.23 und ihre Verlängerungsstudie 1245.31 beschrieben. In der 24-wöchigen, Placebo-kontrollierten Studie 1245.23 erhielten 666 Patienten mit T2DM Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg oder Placebo zusätzlich zu ihrer aus Metformin+Sulfonylharnstoff bestehenden Hintergrundtherapie. In der Verlängerungsstudie 1245.31 wurden die Studienteilnehmer weitere 52 Wochen im ursprünglich randomisierten Arm weiterbehandelt.

Die Studie 1245.23/1245.31 zeigt, dass Empagliflozin in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo den HbA1c-Wert statistisch signifikant stärker senkt. Darüber hinaus werden im Vergleich zu Placebo das Körpergewicht und der systolische Blutdruck statistisch signifikant positiv beeinflusst. In Bezug auf die Gesamtrate von UE sowie den Anteil der Patienten mit Harnwegsinfektionen, kardiovaskulären Ereignissen, Studienabbrüchen aufgrund von UE sowie Patienten mit SUE bestand kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Empagliflozin-Behandlungsgruppen und Placebo.

Bestätigte und symptomatische (PG <54 md/dl) Hypoglykämien treten in den Empagliflozin-Gruppen häufiger auf, wobei dies auf die Behandlung mit Sulfonylharnstoff in Verbindung mit der stärkeren HbA1c-Absenkung zurückführbar ist. Schwere Hypoglykämien traten in keinem Behandlungsarm auf. Patienten beider Studienarme mit Empagliflozin hatten häufiger Genitalinfektionen, die mehrheitlich milder Intensität waren.

¹ Die wörtliche Formulierung in der Fachinformation lautet: „In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin (...)“. Die Therapie mit ≥ 4 OAD/GLP-1-RA betrifft <0,1% der T2DM-Patienten in Deutschland (Modul 3B, Tab. 3-C), diese werden daher im Folgenden der „Dreifachtherapie“ zugerechnet.

² Bei Metforminunverträglichkeit/-kontraindikation stellt allein Humaninsulin die ZVT dar.

Add-on-Therapie zu Insulin (Kodierung B2)

Für die Beschreibung des therapeutischen Nutzens von Empagliflozin/Metformin in Kombination mit Insulin (\pm andere blutzuckersenkende Arzneimittel) wurden die Zulassungsstudien 1245.33 und 1245.49 verwendet.

In der Studie 1245.33 mit 78-wöchiger Behandlungsdauer erhielten 494 T2DM-Patienten Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg oder Placebo zusätzlich zu ihrer aus Basalinsulin (\pm Metformin \pm Sulfonylharnstoff) bestehenden Hintergrundtherapie.

In der Studie 1245.49 mit 52-wöchiger Behandlungsdauer erhielten 563 Patienten mit T2DM Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg oder Placebo zusätzlich zu ihrer aus mehrfach täglichen Insulininjektionen (\pm Metformin) bestehenden Hintergrundtherapie.

Die Studien 1245.33 und 1245.49 zeigen, dass die Anwendung von Empagliflozin bei unterschiedlichen Insulin-Regimen (\pm andere blutzuckersenkende Arzneimittel) im Vergleich zu Placebo in beiden Studien zu einer statistisch signifikanten Senkung des HbA_{1c} und des Körpergewichts führte. Im Vergleich zu Placebo hatten mehr Patienten mit Empagliflozin Genitalinfektionen in dieser *add-on* Therapiesituation. Bzgl. systolischem Blutdruck, Harnwegsinfektionen, kardiovaskulären Ereignissen [MACE-4] und Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE waren die Ergebnisse der beiden Studien inkonsistent. Unter Einbeziehung der Ergebnisse der oben beschriebenen Studien und der gesamten Evidenzlage zu Empagliflozin wird von einem positiven Effekt auf den systolischen Blutdruck und keinem Effekt auf Harnwegsinfektionen, kardiovaskuläre Ereignisse (MACE-4) und Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE durch Empagliflozin im Vergleich zu Placebo ausgegangen. Bzgl. Gesamtrate von UE, SUE und Hypoglykämien [bestätigte, symptomatische, schwere] gab es in beiden Studien keinen unterschiedlichen Effekt von Empagliflozin vs. Placebo bei einer Hintergrundtherapie mit Insulin (\pm andere blutzuckersenkende Arzneimittel).

Empagliflozin zusätzlich zu Standard of Care bei Typ-2-Diabetikern mit hohem kardiovaskulärem Risiko (Kodierung C)

Für die Darstellung des Zusatznutzens von Empagliflozin bei Typ-2-Diabetikern mit hohem kardiovaskulärem Risiko liegt die randomisierte kontrollierte Studie EMPA-REG OUT-COME[®] (1245.25) vor. Diese Langzeitstudie mit harten Endpunkten vergleicht Empagliflozin 10 mg und 25 mg gegenüber Placebo, jeweils zusammen mit Standard of Care (SoC) als Hintergrundtherapie.

Die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie 1245.25 werden auf die Zielpopulation für Empagliflozin/Metformin ≥ 1.700 mg übertragen, da sich in den Subgruppenanalysen für die Merkmale Baseline-Metformintherapie (mit oder ohne weitere antidiabetische Therapie) und Metformin ≥ 1.700 mg bei Patienten mit Baseline-Metformintherapie keine relevante Interaktion ergibt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte der Studie sind in Tabelle 1-9 zusammengefasst.

Gepoolte Daten beider Empagliflozin-Behandlungsgruppen zeigen gegenüber Placebo eine signifikante Senkung der kardiovaskulären Mortalität, der Gesamtmortalität, des Eintretens von MACE-3-Ereignissen, der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, mikrovaskulärer Ereignisse und des Auftretens neuer oder sich verschlechternder Nephropathien.

Bzgl. MACE-4, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris war einheitlich kein Unterschied zwischen Empagliflozin und Placebo vorhanden.

Tabelle 1-9: Ergebnisse für patientenrelevante makro- und mikrovaskuläre Endpunkte der Studie 1245.25

Endpunkt	Empagliflozin ¹ vs. Placebo, jeweils mit Standard of Care als Hintergrundtherapie	
	Hazard Ratio ² [95 %-KI]	p-Wert ²
Mortalität		
Kardiovaskulärer Tod	0,62 [0,49; 0,77]	<0,0001
Gesamtmortalität	0,68 [0,57; 0,82]	<0,0001
Kombinierte Endpunkte (Mortalität/Morbidität)		
MACE-3	0,86 [0,74; 0,99]	0,0382
MACE-4	0,89 [0,78; 1,01]	0,0795
Morbidität		
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	0,87 [0,70; 1,09]	0,2189
Nicht-tödlicher Schlaganfall	1,24 [0,92; 1,67]	0,1638
Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris	0,99 [0,74; 1,34]	0,9706
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	0,65 [0,50; 0,85]	0,0017
Kombinierter mikrovaskulärer Endpunkt	0,62 [0,54; 0,70]	<0,0001
Neue oder sich verschlechternde Nephropathie	0,61 [0,53; 0,70]	<0,0001
MACE: Major Adverse Cardiovascular Events		
1: Gepoolte Behandlungsgruppe der Primäranalyse, zusammengesetzt aus Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg.		
2: Berechnung mittels Cox-Regressionsmodell adjustiert nach Behandlung, Alter, Geschlecht, Baseline-BMI, Baseline-eGFR und geographischer Region.		

Empagliflozin ist das erste Antidiabetikum, das in einer designierten kardiovaskulären Outcome-Studie zusätzlich zu Behandlung mit SoC eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber Placebo + SoC gezeigt hat. Die unmittelbare klinische Relevanz für

den deutschen Versorgungsalltag ergibt sich aus dem Studienprotokoll, das eine leitliniengerechte Hintergrundtherapie (SoC) des T2DM und der kardiovaskulären Begleiterkrankungen für alle Patienten vorschrieb, so dass die positiven Effekte von Empagliflozin vor dem Hintergrund einer bereits optimierten Behandlung erzielt wurden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Ergebnisse zu Sicherheit und Verträglichkeit von Empagliflozin aus Studie 1245.25

Endpunkt	Patienten mit Zielereignis ¹ n (%)		Empagliflozin ² vs. Placebo Relatives Risiko [95 %-KI]
	Empagliflozin ² (N=4.687)	Placebo (N=2.333)	
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse (UE)	4.230 (90,2)	2.139 (91,7)	0,984 [0,969; >1,000]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	1.789 (38,2)	988 (42,3)	0,901 [0,849; 0,957]
Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE	813 (17,3)	453 (19,4)	0,893 [0,805; 0,991]
Bestätigte hypoglykämische UE	1.303 (27,8)	650 (27,9)	0,998 [0,921; 1,081]
Verminderte Nierenfunktion	246 (5,2)	155 (6,6)	0,790 [0,650; 0,960]
Leberschädigung	168 (3,6)	108 (4,6)	0,774 [0,611; 0,981]
Harnwegsinfektionen	842 (18,0)	423 (18,1)	0,993 [0,893; 1,104]
Genitalinfektionen	301 (6,4)	42 (1,8)	3,567 [2,593; 4,908]
Volumenmangel	239 (5,1)	115 (4,9)	1,034 [0,833; 1,285]
Knochenbrüche	179 (3,8)	91 (3,9)	0,979 [0,765; 1,254]
Maligne Tumore	227 (4,8)	103 (4,4)	1,097 [0,874; 1,377]
Hypersensitivität	339 (7,2)	197 (8,4)	0,857 [0,724; 1,014]
Venoembolische und thrombotische Ereignisse	30 (0,6)	20 (0,9)	0,747 [0,425; 1,312]
Diabetische Ketoazidose	4 (0,1)	1 (<0,1)	1,991 [0,223; 17,804]
KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events			
1: Zielereignis bedeutet das erste Ereignis des jeweiligen Endpunktes wie in Kapitel 4.3.1.3.1 definiert. Alle Analysen basieren auf der treated set-Population (Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben).			
2: Gepoolte Behandlungsgruppe der Primäranalyse, zusammengesetzt aus Empagliflozin 10 mg (N=2.345) und Empagliflozin 25 mg (N=2.342).			

Mit Ausnahme der Genitalinfektionen war das Spektrum an unerwünschten Ereignissen unter Empagliflozin vergleichbar mit Placebo. Der Anteil der Patienten mit SUE, Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE, UE im Zusammenhang mit verminderter Nierenfunktion bzw. Patienten mit Leberschädigung war unter Empagliflozin sogar signifikant geringer als unter Placebo.

Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zweifachtherapie mit Empagliflozin/Metformin	ja
B	Dreifachtherapie ¹ mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin (B1) Kombinationstherapie mit Insulin (\pm andere blutzuckersenkende Arzneimittel) (B2)	nein
C	Empagliflozin/Metformin zusätzlich zu Standard of Care bei Typ-2-Diabetikern mit hohem kardiovaskulärem Risiko	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
1: Die wörtliche Formulierung in der Fachinformation lautet: „In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin (...)“. Die Therapie mit ≥ 4 OAD/GLP-1-RA betrifft $<0,1\%$ der T2DM-Patienten in Deutschland (Modul 3B, Tab. 3-C), diese werden daher im Folgenden der „Dreifachtherapie“ zugerechnet.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Einstufung des Zusatznutzens erfolgte gemäß der Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, 1. Abschnitt, § 3, Absatz 1) aufgrund des Vorhandenseins eines größeren patientenrelevanten Nutzens gegenüber der ZVT. Das Ausmaß des Zusatznutzens der einzelnen Endpunkte wurde ebenfalls anhand der in der Verfahrensordnung des G-BA festgelegten Kriterien operationalisiert. Für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens wurden ausschließlich randomisierte, doppelblinde klinische Studien verwendet, die der Evidenzstufe 1b

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

entsprechen. Sowohl die verwendeten Studien als auch die darin untersuchten patientenrelevanten Endpunkte weisen ein niedriges Verzerrungspotential auf.

Zweifachtherapie (Kodierung A)

Die Ergebnisse der beiden indirekten Vergleiche hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Empagliflozin+Metformin ≥ 1.700 mg/d vs. Glimperid+Metformin ≥ 1.700 mg/d in der Zweifachtherapie sind untereinander und mit den Ergebnissen des direkten Vergleichs sowie mit weiteren klinischen Studiendaten vergleichbar. Die Konsistenz der Daten erlaubt deshalb eine gemeinsame Beurteilung des Zusatznutzens in der Zielpopulation von Empagliflozin/Metformin ≥ 1.700 mg/d. Die gemeinsame Betrachtung der Daten ermöglicht die Zusatznutzeneinstufung anhand einer größeren Patientenzahl, womit die Evidenzbasis verbreitert wird. Hinsichtlich der Ergebnissicherheit wird für übereinstimmende Ergebnisse beim direkten Vergleich und bei den indirekten Vergleichen ein Beleg abgeleitet, für übereinstimmende Ergebnisse beim direkten Vergleich und einem von zwei indirekten Vergleichen ein Hinweis. Falls nur der direkte Vergleich oder beide indirekte Vergleiche übereinstimmend signifikante Ergebnisse zeigen, wird von einem Anhaltspunkt ausgegangen.

Im Vergleich zu Glimperid+Metformin ≥ 1.700 mg/d weist Empagliflozin+Metformin ≥ 1.700 mg/d bei einer vergleichbaren HbA1c-Senkung Vorteile hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren Gewicht und Blutdruck auf. In Hinblick auf mehrere Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit (Gesamtrate UE, Harnwegsinfektionen, MACE-3, Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE, SUE, UESI) ist Empagliflozin+Metformin ≥ 1.700 mg/d mit Glimperid+Metformin ≥ 1.700 mg/d vergleichbar. Die aufgrund des Wirkmechanismus für die Wirkstoffklasse der SGLT-2-Inhibitoren charakteristische Nebenwirkung Genitalinfektion tritt bei Empagliflozin häufiger als bei der ZVT auf, ist meist milder oder moderater Ausprägung und mit Standardtherapie behandelbar. Ein bedeutender Vorteil von Empagliflozin gegenüber Glimperid in der Zweifachtherapie mit Metformin besteht hingegen in der signifikant und klinisch relevant reduzierten Häufigkeit von Hypoglykämien. Dies trifft sowohl auf bestätigte Hypoglykämien (auch nach der 16-wöchigen Titrationsphase) als auch auf symptomatische (PG < 54 mg/dl und 54 mg/dl \leq PG ≤ 70 mg/dl) Hypoglykämien zu. Schwere Hypoglykämien traten unter Empagliflozin im Gegensatz zu Glimperid nicht auf.

Somit weist Empagliflozin im Vergleich zu Glimperid Vorteile hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie schwerwiegender Nebenwirkungen auf und erfüllt damit im Gegensatz zur ZVT die in der Nationalen VersorgungsLeitlinie und internationalen Leitlinien beschriebenen Ansprüche an eine zeitgemäße Therapie des T2DM.

Auf Ebene der einzelnen Endpunkte ergeben sich für Empagliflozin+Metformin ≥ 1.700 mg/d vs. Glimperid+Metformin ≥ 1.700 mg/d folgende, in Tabelle 1-12 im Detail dargestellte Zusatznutzeneinstufungen: 1x erheblicher, 4x beträchtlicher, 1x geringer und 1x nicht quantifizierbarer Zusatznutzen sowie 1x geringerer Nutzen als die ZVT.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Endpunkte mit einem Zusatznutzen von Empagliflozin/Metformin ≥ 1.700 mg/d im Vergleich zu Glimperid und Metformin ≥ 1.700 mg/ in der Zweifachtherapie

Patientenrelevanter Endpunkt	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Gewichtsveränderung	Beträchtlich Stark ausgeprägter Effekt bei einem Endpunkt, der die Kriterien eines nicht-schwerwiegenden Symptoms erfüllt	Beleg
Blutdruckänderung	Gering Vorliegen eines Zusatznutzens in einem Endpunkt, der die Kriterien eines nicht-schwerwiegenden Symptoms erfüllt	Anhaltspunkt
Genitalinfektionen	Geringerer Nutzen als die ZVT Vorliegen einer erhöhten Rate bei einem Endpunkt, der die Kriterien einer nicht-schwerwiegenden Nebenwirkung erfüllt	Hinweis
Bestätigte Hypoglykämien	Beträchtlich Stark ausgeprägter Effekt bei einem Endpunkt, der die Kriterien einer nicht-schwerwiegenden Nebenwirkung erfüllt	Beleg
Bestätigte Hypoglykämien nach Woche 16	Beträchtlich Stark ausgeprägter Effekt bei einem Endpunkt, der die Kriterien einer nicht-schwerwiegenden Nebenwirkung erfüllt	Beleg
Symptomatische Hypoglykämien (54 mg/dl \leq PG \leq 70 mg/dl)	Beträchtlich Stark ausgeprägter Effekt bei einem Endpunkt, der die Kriterien einer nicht-schwerwiegenden Nebenwirkung erfüllt	Beleg
Symptomatische Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl)	Erheblich Stark ausgeprägter Effekt bei einem Endpunkt, der die Kriterien einer schwerwiegenden Nebenwirkung erfüllen kann	Beleg
Schwere Hypoglykämien	Nicht quantifizierbar Das Ausmaß ergibt sich aus Ereignissen bei der ZVT bei einem Endpunkt, der die Kriterien einer schwerwiegenden Nebenwirkung erfüllt	Hinweis
PG: Plasmaglukose; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

Aufgrund der Gesamtbilanz der vorliegenden Zusatznutzeneinstufungen und des Schweregrads der einzelnen Endpunkte wird der Zusatznutzen von Empagliflozin+Metformin ≥ 1.700 mg/d im Vergleich zu Glimperid+Metformin ≥ 1.700 mg/d in der Zweifachtherapie als beträchtlich eingestuft. Die Beleglage wird aufgrund des zugrundeliegenden direkten Vergleichs und zweier indirekter Vergleiche als Beleg eingestuft.

Empagliflozin zusätzlich zu Standard of Care bei Typ-2-Diabetikern mit hohem kardiovaskulärem Risiko (Kodierung C)

Abgeleitet von den Ergebnissen der kardiovaskulären Outcome-Studie EMPA-REG OUT-COME® (1245.25) ergibt sich für das Kollektiv der Typ-2-Diabetiker mit hohem kardiovaskulärem Risiko ein erheblicher Zusatznutzen durch die Therapie mit Empagliflozin + SoC gegenüber der ZVT Placebo + SoC. Dieser wird insbesondere begründet durch den statistisch signifikanten, patientenrelevanten und über Subgruppenmerkmale hinweg konsistenten Mortalitätsbenefit gegenüber der ZVT. Empagliflozin ist das erste Antidiabetikum, das in einer designierten kardiovaskulären Outcome-Studie zusätzlich zu Behandlung mit SoC eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber Placebo + SoC zeigen konnte.

Mit Ausnahme der Genitalinfektionen war das Spektrum an unerwünschten Ereignissen (UE) unter Empagliflozin vergleichbar mit Placebo. Der Anteil der Patienten mit SUE, Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE, UE im Zusammenhang mit verminderter Nierenfunktion bzw. Patienten mit Leberschädigung war unter Empagliflozin sogar signifikant geringer als unter Placebo. Das Ergebnis der Gesamtpopulation der Studie 1245.25 wird auf die Zielpopulation von Empagliflozin/Metformin übertragen, da sich keine relevanten Subgruppeneffekte der Merkmale Baseline-Metformintherapie und Metformin ≥ 1700 mg bei Patienten mit Baseline-Metformintherapie ergaben.

Da die klinischen Studien, auf deren Basis die Einstufung des Zusatznutzens vorgenommen wurde, in Übereinstimmung mit deutschen Leitlinien durchgeführt wurden, können die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag übertragen werden. Damit stellt Empagliflozin in der Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie sowie als Add-on-Therapie zu Insulin eine wichtige zusätzliche Behandlungsoption für Typ-2-Diabetiker in Deutschland, insbesondere solche mit hohem kardiovaskulärem Risiko, dar.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Aus der Zulassung ergeben sich die folgenden Zielpopulationen:

Zielpopulation Indikation A (Zweifachtherapie)

Eine Behandlung mit Empagliflozin in der Zweifachtherapie ist bei Erwachsenen mit T2DM zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel einschließlich Insulin³ angezeigt, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

Zielpopulation Indikation B (Dreifachtherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin [B1] oder Kombinationstherapie mit Insulin [±andere blutzuckersenkende Arzneimittel] [B2])

Empagliflozin ist bei Erwachsenen mit T2DM zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als Dreifachtherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin (B1) oder als Kombinationstherapie mit Insulin (±andere blutzuckersenkende Arzneimittel) (B2) angezeigt, wenn Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

Zielpopulation Teilanwendungsgebiet C (Therapie zusätzlich zu Standard of Care bei Typ-2-Diabetikern mit hohem kardiovaskulärem Risiko)

Das Teilanwendungsgebiet C umfasst die in der Zulassung von Jardiance[®] enthaltene Population der Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko. Diese Patientenpopulation umfasst diejenigen Patienten, bei denen zusätzlich zum T2DM mindestens einer der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren vorliegt: Koronare Herzkrankheit, Angina pectoris,

³ Da in allen Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit Insulin als Kombinationspartner keine Unterscheidung zwischen Zwei- und Dreifachtherapie möglich war, wird die Therapie mit Empagliflozin in Kombination mit Insulin bei Indikation C dargestellt.

Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Koronararterien-Bypass, Herzinsuffizienz, Schlaganfall in der Vorgeschichte und periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Der Anspruch an eine moderne antidiabetische Therapie besteht nicht alleine in der Verbesserung der Stoffwechseleinstellung mit Senkung des HbA1c-Werts, sondern umfasst weitere Therapieziele wie die Vermeidung von Nebenwirkungen und mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen wie der frühen Sterblichkeit von Typ-2-Diabetikern. Nebenwirkungen mit Einfluss auf kardiovaskuläre Folgeerkrankungen sind Hypoglykämien, Übergewicht und Bluthochdruck.

Alle derzeit verfügbaren Antidiabetika sind aufgrund ihrer pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften immer nur für ein bestimmtes Patientenkollektiv geeignet. Aufgrund von Kontraindikationen, Unverträglichkeiten, Vorerkrankungen oder unzureichender Wirksamkeit können immer noch nicht alle Typ-2-Diabetiker adäquat behandelt werden.

Indikation A (Zweifachtherapie)

Empagliflozin/Metformin ist in der Zweifachtherapie aufgrund des insulinunabhängigen Wirkmechanismus der Ausscheidung überschüssiger Glukose besonders geeignet für Patienten, bei denen aufgrund von Übergewicht und der damit verbundenen Insulinresistenz eine nicht-insulinotrope Kombinationsbehandlung sinnvoll ist und ein Hypoglykämie-Risiko vermieden werden soll.

Empagliflozin führt im Vergleich zu Glimperid zu einem deutlich verringerten Hypoglykämierisiko sowie einer Reduktion des Gewichts und des Blutdrucks bei Patienten mit Hypertonie. Dadurch und aufgrund der vergleichbaren Blutzuckerkontrolle bietet Empagliflozin in der Summe einen klaren Vorteil in der Behandlung von Patienten mit T2DM in der Zweifachtherapie gegenüber der ZVT Sulfonylharnstoff.

Aufgrund seines insulinunabhängigen Wirkansatzes ist Empagliflozin in der Zweifachtherapie ein optimaler Kombinationspartner für andere Antidiabetika, die eine Erhöhung der Insulinfreisetzung oder -sensitivität bewirken. Zusätzlich zeichnet es sich durch sehr gute Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit aus und ist insbesondere für die Behandlung von Typ-2-Diabetikern angezeigt, bei denen eine Senkung des Gewichts und Blutdrucks anzustreben ist.

Indikation B (Dreifachtherapie und Add-on-Therapie zu Insulin)

Aufgrund seines insulinunabhängigen Wirkmechanismus und der positiven Effekte auf Gewicht und Blutdruck von Empagliflozin ist Empagliflozin/Metformin besonders geeignet für Patienten, bei denen aufgrund des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums, des Übergewichts und der damit verbundenen Insulinresistenz eine orale Zweifachtherapie den Blutzuckerspiegel nicht mehr ausreichend kontrolliert. In solchen Fällen ist es sinnvoll, ein weiteres nicht-insulinotropes und gut kombinierbares OAD (Fragestellung B1) oder eine Add-on-Therapie zu Insulin (Fragestellung B2) zu einer bereits bestehenden Zweifachtherapie einzusetzen, ohne die Patienten einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien auszusetzen.

Von einer Dreifachtherapie mit Empagliflozin profitieren Patienten, für die eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist bzw. bei denen andere Gründe einer Insulintherapie entgegenstehen. Aufgrund seines von Insulin unabhängigen Wirkmechanismus lässt sich Empagliflozin sehr gut mit aktuell bei oralen Zweifachtherapien zum Einsatz kommenden Antidiabetika kombinieren, die die Insulinfreisetzung oder -sensitivität verbessern, wobei es in Kombination mit dem Sulfonylharnstoff Glimepirid häufiger zu Hypoglykämien kommt. Aufgrund seiner positiven Effekte auf das Körpergewicht und den Blutdruck sowie fehlenden Wechselwirkungen kann Empagliflozin vielseitig kombiniert werden.

Auch bei Patienten mit Insulin-Therapie führt Empagliflozin im Vergleich zu Placebo zu positiven Effekten bzgl. der Blutzuckerkontrolle und kardiovaskulären Risikofaktoren bei vergleichbarem Hypoglykämie-Risiko. Deswegen ist Empagliflozin besonders geeignet für die Kombination mit Insulin (\pm andere blutzuckersenkende Arzneimittel) bei Typ-2-Diabetikern, bei denen eine Senkung des Gewichts und Blutdrucks anzustreben ist. Es ermöglicht zudem die Einsparung von Insulin, was sich bei diesen im Krankheitsverlauf meist weit fortgeschrittenen Patienten zusätzlich positiv auf das Körpergewicht auswirken kann.

Indikation C (Therapie zusätzlich zu Standard of Care bei hohem kardiovaskulärem Risiko)

Für die Zielpopulation der T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko gelten grundsätzlich die Therapieleitlinien zur Behandlung des T2DM. Darüber hinaus werden diese Patienten bezüglich ihrer kardiovaskulären Erkrankungen nach den entsprechenden Leitlinien behandelt. Dabei ist sowohl dem individuellen Behandlungsbedarf Rechnung zu tragen als auch möglichen Kontraindikationen, Unverträglichkeiten und Wechselwirkungen. Ziel der Therapie muss sowohl die Kontrolle der entgleisten Stoffwechselsituation als auch die Behandlung der bereits eingetretenen Folgeschäden und die Prävention erneuter kardiovaskulärer Ereignisse sein.

In großen kardiovaskulären Outcome-Studien konnte bislang für kein Antidiabetikum eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos gezeigt werden. Lediglich für Metformin gibt es

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

positive Daten bezüglich kardiovaskulärer Risikoreduktion, diese basieren jedoch auf älteren Studien mit vergleichsweise geringer Aussagesicherheit. Die Wirkstoffgruppe der Sulfonylharnstoffe wird bezüglich ihrer Wirkung auf kardiovaskuläre Folgekomplikationen kontrovers diskutiert. Es scheint jedoch gesichert, dass sich zumindest bestimmte Wirkstoffe aus dieser Substanzklasse negativ auf das kardiovaskuläre Risiko auswirken.

Die positiven glykämischen und nicht-glykämischen Effekte von Empagliflozin sind verglichen mit anderen antidiabetischen Wirkstoffen einmalig und rechtfertigen dessen Stellenwert in der Therapie des T2DM. Die Population der T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ist gekennzeichnet durch ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Es gelingt mit den vorhandenen Therapieoptionen häufig nicht, diese Patienten in ihren Zielbereich bzgl. HbA1c, Blutdruck und Körpergewicht zu führen. Das pharmakologische Profil von Empagliflozin begründet dessen großes Potenzial, die Therapiesituation dieser Patienten entscheidend zu verbessern.

Empagliflozin ist das erste Antidiabetikum, das in einer designierten kardiovaskulären Outcome-Studie zusätzlich zu Behandlung mit SoC eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber Placebo + SoC gezeigt hat. Die unmittelbare klinische Relevanz für den deutschen Versorgungsalltag ergibt sich aus dem Studienprotokoll, das eine leitliniengerechte Hintergrundtherapie (SoC) des T2DM und der kardiovaskulären Begleiterkrankungen für alle Patienten vorschrieb, so dass die positiven Effekte von Empagliflozin vor dem Hintergrund einer bereits optimierten Behandlung erzielt wurden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zweifachtherapie	707.956
B	Dreifachtherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin (B1)	101.504
	Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne andere blutzuckersenkende Arzneimittel (B2)	396.110
C	Empagliflozin zusätzlich zu Standard of Care bei hohem kardiovaskulärem Risiko	464.747
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Zweifachtherapie	Kombinationstherapie Empagliflozin/Metformin, wenn Metformin zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen oder wenn bereits eine Behandlung mit Empagliflozin und Metformin als separate Tabletten erfolgt	Beträchtlich	707.956
C	Therapie zusätzlich zu Standard of Care bei hohem kardiovaskulärem Risiko	Glykämisch unzureichend kontrollierte T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko	Erheblich	464.747
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Zweifachtherapie	Im ersten Jahr: 770,83 € Ab dem zweiten Jahr: 770,58 €	Im ersten Jahr: 545.713.723,48 € Ab dem zweiten Jahr: 545.536.734,48 €
B1	Dreifachtherapie mit anderen blutzucker-senkenden Arzneimitteln außer Insulin		
	Empagliflozin/Metformin ¹ + Glibenclamid	Im ersten Jahr: 802,81 €- 867,96 € Ab dem zweiten Jahr: 802,56 €- 867,71 €	Im ersten Jahr: 7.090.404,67 €- 7.665.827,14 € Ab dem zweiten Jahr: 7.088.196,67 €- 7.663.597,06 €
	Empagliflozin/Metformin ¹ + Glimepirid	Im ersten Jahr: 840,53 €- 963,28 € Ab dem zweiten Jahr: 840,28 €- 963,03 €	Im ersten Jahr: 49.416.874,99 €- 56.632.517,83 € Ab dem zweiten Jahr: 49.400.836,81 €- 56.617.673,10 €
	Empagliflozin/Metformin ¹ + Saxagliptin	1.278,16 €	4.690.841,96 €
	Empagliflozin/Metformin ¹ + Sitagliptin	Im ersten Jahr: 1.348,57 € Ab dem zweiten Jahr: 1.348,32 €	Im ersten Jahr: 31.3232.301,75 € Ab dem zweiten Jahr: 31.317.495,00 €
	Empagliflozin/Metformin ¹ + Exenatid (Bydureon [®])	Im ersten Jahr: 2.223,62 €	Im ersten Jahr: 1.369.751,97 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
		Ab dem zweiten Jahr: 2.223,37 €	Ab dem zweiten Jahr: 1.369.597,97 €
	Empagliflozin/Metformin ¹ + Exenatid (Byetta [®])	Im ersten Jahr: 2.304,40 €- 2.379,14 € Ab dem zweiten Jahr: 2.304,15 €- 2.378,89 €	Im ersten Jahr: 3.601.773,73 €- 3.718.598,43 € Ab dem zweiten Jahr: 3.601.382,98 €- 3.718.207,68 €
	Empagliflozin/Metformin ¹ + Liraglutid	Im ersten Jahr: 2.175,23 €- 2.829,65 € Ab dem zweiten Jahr: 2.174,98 €- 2.829,40 €	Im ersten Jahr: 10.454.147,37 €- 13.599.293,09 € Ab dem zweiten Jahr: 10.452.945,87 €- 13.599.293,09 €
	Empagliflozin/Metformin ¹ + Dulaglutid	Im ersten Jahr: 2.736,00 € Ab dem zweiten Jahr: 2.735,75 €	- €*
	Empagliflozin/Metformin ¹ + Albiglutid	Im ersten Jahr: 2.223,62 € Ab dem zweiten Jahr: 2.223,37 €	- €*
B2	Kombinationstherapie mit Insulin (±andere blut-zuckersenkende Arzneimittel)		
	Empagliflozin/Metformin ¹ + Humaninsulin	Im ersten Jahr: 1.327,44 €- 1.978,59 € Ab dem zweiten Jahr: 1.327,19 €- 1.978,34 €	Im ersten Jahr: 525.812.654,51 €- 783.738.096,57 € Ab dem zweiten Jahr: 525.713.627,01 €- 783.639.069,07 €
C	Therapie zusätzlich zu Standard of Care bei hohem kardiovaskulärem Risiko	Untere Grenze ² : 975,35 € Obere Grenze ³ : 4.122,48 €	Untere Grenze ² : 453.291.892,72 € Obere Grenze ³ : 1.915.910.454,77 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1: Empagliflozin/Metformin

Synjardy[®] 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten

2: Untere Grenze definiert als ein Patient, der eine medikamentöse Therapie bestehend aus z.B. Metformin, einem Hemmstoff des Renin-Angiotensin-Systems (ACE-Hemmer), einem Beta-Adrenozeptor-Antagonisten (Betablocker), einem Statin sowie Acetylsalicylsäure (ASS) erhalten hat.

3: Obere Grenze definiert als ein Patient, der mehrere kardiovaskuläre Risikokategorien, stärkere Ausprägungen und weitere Risikofaktoren vorweist und eine intensiviertere medikamentöse Therapie bestehend aus

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
z.B. Metformin, DPP-4-Hemmer, Humaninsulin (inkl. zusätzlich notwendiger Leistungen), Kalzium-Antagonisten, Diuretika, Aldosteronantagonisten, orale Antikoagulanzen, Allopurinol sowie Pregabalin erhalten hat.			
* Dulaglutid und Albiglutid waren bei Erstellung des Arzneiverordnungsreport noch nicht auf dem Markt. Daher wird davon ausgegangen, dass der Marktanteil im Jahr der Zulassung noch nicht relevant ist.			

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro		
A	Zweifachtherapie	Im ersten Jahr: 545.713.723,48 € Ab dem zweiten Jahr: 545.536.734,48 €
B1	Dreifachtherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin	Im ersten Jahr: 107.947.096,44 €- 119.000.132,17 € Ab dem zweiten Jahr: 107.921.297,26 €- 118.976.705,86 €
B2	Kombinationstherapie mit Insulin (±andere blutzuckersenkende Arzneimittel)	Im ersten Jahr: 525.812.654,51 €- 783.738.096,57 € Ab dem zweiten Jahr: 525.713.627,01 €- 783.639.069,07 €
C	Therapie zusätzlich zu Standard of Care bei hohem kardiovaskulärem Risiko	Untere Grenze ² : 453.291.892,72 € Obere Grenze ³ : 1.915.910.454,77 €
Summe über alle Anwendungsgebiete:		
Im ersten Jahr: 1.632.765.367,15 €- 3.364.362.406,99 €		
Ab dem zweiten Jahr: 1.632.463.551,47 €- 3.364.062.964,18 €		

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Zweifachtherapie mit Empagliflozin/Metformin	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.		
C	Therapie zusätzlich zu Standard of Care bei hohem kardiovaskulärem Risiko	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.		

Geben Sie in Tabelle 1-18 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-17.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
Im ersten Jahr: 999.005.616,20 €- 2.461.624.178,25 €
Ab dem zweiten Jahr: 998.828.627,20 €- 2.461.447.189,25 €
a: Für die Anwendungsgebiete A und C

Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Zweifachtherapie				
		Metformin + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung sowie Metformin oder ein anderes OAD oder ein GLP-1-RA zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	66,25 €-197,78 €	6.125.427,24 €-18.286.467,05 €
		Metformin + Glimepirid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung sowie Metformin oder ein anderes OAD oder ein GLP-1-RA zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	103,97 €-293,10 €	63.993.592,39 €-180.404.755,79 €
B	Dreifachtherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin (B1) Kombinations-therapie mit Insulin (±andere blutzuckersenkende Arzneimittel) (B2)				
		Metformin + Humaninsulin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung sowie Metformin oder ein anderes OAD oder ein GLP-1-Analagon zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (B1) oder Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Insulin (±andere blutzuckersenkende Arzneimittel) zusammen mit Diät und	590,88 €-1.308,41 €	294.031.503,88 €-651.082.238,03 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro	Jahres-therapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
			Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (B2)		
C	Therapie zusätzlich zu Standard of Care bei hohem kardiovaskulärem Risiko	Placebo + Standard of Care		Untere Grenze ² : 271,56 € Obere Grenze ³ : 3.418,69 €	Untere Grenze ² : 126.208.019,87 € Obere Grenze ³ : 1.588.826.581,91 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>1: Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten</p> <p>2: Untere Grenze definiert als ein Patient, der eine medikamentöse Therapie bestehend aus z.B. Metformin, einem Hemmstoff des Renin-Angiotensin-Systems (ACE-Hemmer), einem Beta-Adrenozeptor-Antagonisten (Betablocker), einem Statin sowie Acetylsalicylsäure (ASS) erhalten hat.</p> <p>3: Obere Grenze definiert als ein Patient, der mehrere kardiovaskuläre Risikokategorien, stärkere Ausprägungen und weitere Risikofaktoren vorweist und eine intensiviertere medikamentöse Therapie bestehend aus z.B. Metformin, DPP-4-Hemmer, Humaninsulin (inkl. zusätzlich notwendiger Leistungen), Kalzium-Antagonisten, Diuretika, Aldosteronantagonisten, orale Antikoagulanzen, Allopurinol sowie Pregabalin erhalten hat.</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die nachfolgend beschriebenen Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung gelten für alle in diesem Dossier dargestellten Indikationsgebiete.

In der Fach- und Gebrauchsinformation von Empagliflozin/Metformin (Synjardy®) werden keine spezifischen Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer genannt. Zudem ist keine Ausrüstung für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen erforderlich. Interaktionen mit Lebensmitteln sind nicht zu beachten.

Detaillierte Informationen zur Anwendung, Dosierung und Einnahme, zu Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sowie zur Anwendung bei bestimmten Patientengruppen sind der Fachinformation von Empagliflozin zu entnehmen und werden im Folgenden zusammengefasst.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma.
- Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <60 ml/min).
- Akute Erkrankungen mit einer möglichen Veränderung der Nierenfunktion, wie Dehydratation, schwere Infektion, Schock.
- Erkrankungen, die eine Gewebhypoxie verursachen können (insbesondere akute Erkrankungen oder die Verschlechterung chronischer Erkrankungen), wie dekompensierte Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz frischer Myokardinfarkt, Schock.
- Leberfunktionsstörung, akute Alkoholvergiftung, Alkoholismus.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Synjardy sollte bei Patienten mit Typ-1-Diabetes oder zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose nicht angewendet werden

Laktatazidose

Laktatazidose ist eine sehr seltene, aber schwerwiegende metabolische Komplikation (hohe Mortalitätsrate, falls nicht sofort eine Behandlung erfolgt), die als Folge einer Kumulation von Metformin auftreten kann. Berichtete Fälle von Laktatazidose bei Patienten unter Metformin traten vorwiegend bei Patienten mit Diabetes und Niereninsuffizienz oder akuter Verschlechterung der Nierenfunktion auf. Daher ist in Situationen, die zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen können, besondere Vorsicht geboten, z. B. bei Dehydratation (schwerer Diarrhö oder Erbrechen) oder wenn eine antihypertensive oder eine diuretische Therapie eingeleitet wird oder eine Behandlung mit einem nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneimittel (NSAR) begonnen wird. In den aufgeführten akuten Situationen sollte Metformin vorübergehend abgesetzt werden.

Um eine Laktatazidose zu vermeiden, sollten weitere damit assoziierte Risikofaktoren beachtet werden, wie z. B. schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, langes Fasten, übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörung und alle mit Hypoxie assoziierten Erkrankungen (wie dekompensierte Herzinsuffizienz, akuter Myokardinfarkt). Das Risiko einer Laktatazidose muss beim Auftreten unspezifischer Symptome wie Muskelkrämpfen, Verdauungsstörungen wie beispielsweise Abdominalschmerzen sowie schwerer Asthenie in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten aufgefordert werden, diese Anzeichen bei Auftreten sofort ihrem Arzt mitzuteilen, vor allem, wenn sie Synjardy bisher gut vertragen hatten. Synjardy ist zumindest vorübergehend abzusetzen, bis die Situation abgeklärt ist. Die erneute Behandlung mit Synjardy sollte dann auf individueller Basis unter Berücksichtigung des Nutzen-/Risikoverhältnisses sowie der Nierenfunktion diskutiert werden.

Diagnose: Eine Laktatazidose ist gekennzeichnet durch azidotische Dyspnoe, Abdominalschmerzen und Hypothermie, gefolgt von Koma. Diagnostische Laborwerte sind ein verringerter pH-Wert des Blutes, Laktatplasmaspiegel über 5 mmol/l sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten. Bei Vorliegen einer Laktatazidose muss der Patient umgehend in ein Krankenhaus eingewiesen werden. Ärzte sollten die Patienten auf das Risiko und die Symptome einer Laktatazidose hinweisen.

Nierenfunktionsstörung

Aufgrund des Wirkmechanismus führt eine verminderte Nierenfunktion zu einer verringerten Wirksamkeit von Empagliflozin. Metformin wird über die Nieren ausgeschieden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Deshalb sollte der Serum-Kreatinin-Spiegel vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen bestimmt werden:

- mindestens einmal jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion;
- mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten mit einem Serum-Kreatinin-Spiegel an der oberen Grenze des Normwerts und bei älteren Personen.

Ältere Patienten haben häufig eine asymptomatische verminderte Nierenfunktion. In Situationen, die zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen können, ist besondere Vorsicht geboten, z. B. bei Dehydratation oder wenn eine antihypertensive oder diuretische Therapie eingeleitet wird oder eine Behandlung mit einem nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimittel (NSAR) begonnen wird.

In diesen Fällen wird auch empfohlen, die Nierenfunktion vor Einleitung einer Behandlung mit Synjardy zu kontrollieren.

Herzfunktion

Patienten mit Herzinsuffizienz haben ein größeres Risiko, eine Hypoxie oder eine Nierenfunktionsstörung zu entwickeln. Bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz kann Synjardy unter regelmäßiger Überwachung von Herz- und Nierenfunktion eingesetzt werden. Bei Patienten mit akuter und instabiler Herzinsuffizienz ist Synjardy wegen des Bestandteils Metformin kontraindiziert.

Leberschädigung

In klinischen Studien mit Empagliflozin wurden Fälle einer Leberschädigung beobachtet. Ein Kausalzusammenhang zwischen Empagliflozin und einer Leberschädigung ist nicht erwiesen.

Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel

Die intravaskuläre Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel bei Röntgenuntersuchungen kann zu Niereninsuffizienz führen. Dies kann eine Metformin-Akkumulation zur Folge haben und das Risiko einer Laktatazidose erhöhen. Deshalb muss die Behandlung mit diesem Arzneimittel im Vorfeld oder zum Zeitpunkt der Untersuchung unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich nicht weiter verschlechtert hat.

Chirurgische Eingriffe

Da dieses Arzneimittel Metformin enthält, muss die Behandlung 48 Stunden vor einer geplanten Operation mit Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie unterbrochen werden. Die Therapie sollte im Allgemeinen nicht früher als 48 Stunden nach der Operation sowie nur nach einer erneuten Untersuchung der Nierenfunktion mit normalem Befund wieder aufgenommen werden.

Risiko für einen Volumenmangel

Aufgrund des Wirkmechanismus von SGLT2-Inhibitoren kann die osmotische Diurese, die die therapeutische Glucosurie begleitet, zu einer mäßigen Blutdrucksenkung führen (siehe Abschnitt 5.1). Deshalb ist Vorsicht geboten bei Patienten, bei denen eine durch Empagliflozin induzierte Blutdrucksenkung ein Risiko darstellen könnte, wie z. B. Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, mit Antihypertonika behandelte Patienten und Hypotonie in der Vorgeschichte oder Patienten, die 75 Jahre oder älter sind.

Bei Erkrankungen, die zu Flüssigkeitsverlust führen können (z. B. gastrointestinale Erkrankungen), wird bei mit Synjardy behandelten Patienten eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Blutdruckmessung, Labortests einschließlich Hämatokrit) und der Elektrolyte empfohlen. Es sollte erwogen werden, die Behandlung mit Synjardy zu unterbrechen, bis der Flüssigkeitsverlust behoben ist.

Harnwegsinfektionen

Die Gesamthäufigkeit von Harnwegsinfektionen, die als unerwünschte Ereignisse gemeldet wurden, war bei den mit Empagliflozin 10 mg und Metformin als Hintergrundtherapie höher im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo oder mit Empagliflozin 25 mg und Metformin als Hintergrundtherapie behandelt wurden. Komplizierte Harnwegsinfektionen (z. B. Pyelonephritis oder Urosepsis) traten bei mit Empagliflozin bzw. Placebo behandelten Patienten mit vergleichbarer Häufigkeit auf. Jedoch sollte bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen eine Unterbrechung der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Ältere Patienten

Die Wirkung von Empagliflozin auf die Glucoseausscheidung im Urin ist mit einer osmotischen Diurese verbunden, die den Hydrierungszustand beeinflussen könnte. Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, kann ein höheres Risiko für einen Volumenmangel bestehen. Die therapeutischen Erfahrungen bei Patienten, die 85 Jahre oder älter sind, sind begrenzt. Der Beginn einer Therapie wird bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Herzinsuffizienz

Die Erfahrungen bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz der Schweregrade I-II nach der New York Heart Association (NYHA) sind begrenzt; bei den NYHA-Schweregraden III-IV liegen keine Erfahrungen mit Empagliflozin aus klinischen Studien vor.

Auswertungen von Urin-Laboruntersuchungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Synjardy fallen Urintests auf Glucose bei mit Synjardy behandelten Patienten positiv aus.

Dosierung und Einnahme

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette zweimal täglich. Die Dosierung sollte individuell auf Basis des bisherigen Behandlungsschemas des Patienten, der Wirksamkeit und der Verträglichkeit unter Verwendung der empfohlenen Tagesdosis von 10 mg oder 25 mg Empagliflozin festgelegt werden, wobei die empfohlene maximale Tagesdosis von Metformin nicht überschritten werden sollte.

Synjardy sollte zweimal täglich zu den Mahlzeiten eingenommen werden, um die mit Metformin assoziierten gastrointestinalen Nebenwirkungen zu reduzieren. Alle Patienten sollten ihre Diät fortsetzen und dabei die Kohlenhydrataufnahme angemessen über den Tag verteilen. Übergewichtige Patienten sollten ihre kalorienreduzierte Diät beibehalten. Wenn eine Dosis vergessen wird, sollte diese eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt. Es sollte jedoch keine Einnahme einer doppelten Dosis zum gleichen Einnahmezeitpunkt erfolgen. In diesem Fall sollte die vergessene Dosis ausgelassen werden.

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung mehrfacher Dosen von Empagliflozin und Metformin führte bei gesunden Probanden nicht zu relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Empagliflozin oder Metformin. Die folgenden Aussagen geben die verfügbaren Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen wieder. Mit dem Kombinationspräparat Synjardy wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Empagliflozin

- Wirkungen anderer Arzneimittel auf Empagliflozin
 - Empagliflozin ist ein Substrat der Aufnahme-Transporter OAT3, OATP1B1 und OATP1B3 und für P-Glykoprotein (P-gp). Interaktionsstudien mit Empagliflozin und Inhibitoren dieser Aufnahme-Transporter und von P-gp führten zu Veränderungen in C_{max} und AUC, die als klinisch nicht relevant eingestuft wurden.
 - Wechselwirkungsstudien bei gesunden Probanden lassen darauf schließen, dass die Pharmakokinetik von Empagliflozin nicht durch die gleichzeitige Anwendung von Metformin, Glimepirid, Pioglitazon, Sitagliptin, Linagliptin, Warfarin, Verapamil, Ramipril, Simvastatin, Torasemid und Hydrochlorothiazid beeinflusst wird.
- Wirkungen von Empagliflozin auf andere Arzneimittel
 - *In-vitro*-Studien zeigten durch Empagliflozin keine Hemmung, Inaktivierung oder Induktion von CYP450-Isoenzymen; auch die Aufnahme-Transporter OAT3 und OATP1B1/1B3 werden bei klinisch relevanten Plasmakonzentrationen beim Men-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

schen nicht gehemmt. Zudem bewirkt Empagliflozin in therapeutischen Dosen keine Hemmung von P-gp.

- Wechselwirkungsstudien bei gesunden Probanden lassen darauf schließen, dass Empagliflozin keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metformin, Glimepirid, Pioglitazon, Sitagliptin, Linagliptin, Simvastatin, Warfarin, Ramipril, Digoxin, Diuretika und oralen Kontrazeptiva hat.
- Diuretika: Empagliflozin kann den diuretischen Effekt von Thiazid- und Schleifen-diuretika verstärken und das Risiko einer Dehydrierung und Hypotonie erhöhen.
- Insulin und Insulin-Sekretagoga: Diese können das Hypoglykämie-Risiko erhöhen, weshalb bei einer Kombinationstherapie mit Empagliflozin ihre Dosierung möglicherweise zu reduzieren ist, um das Hypoglykämie-Risiko zu senken.
- Die Interaktion mit Lebensmitteln wird als nicht klinisch relevant eingestuft.

Metformin

- Nicht empfohlene Kombinationen
 - Alkoholkonsum/alkoholhaltige Arzneimittel: Bei akuter Alkoholvergiftung ist das Risiko einer Laktatazidose erhöht (insbesondere in Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung), weshalb bei einer Therapie mit Synjardy eine gleichzeitige Alkoholeinnahme vermieden werden sollte.
 - Renal ausgeschiedene kationische Wirkstoffe: durch ihren Sekretionsweg konkurrieren sie mit Synjardy um gemeinsame renale tubuläre Transportsysteme.
 - Intravaskuläre Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel bei Röntgenuntersuchung: diese können zu Niereninsuffizienz führen und damit zu einer Metformin-Kumulation verbunden mit dem Risiko einer Laktatazidose. Daher muss die Behandlung mit Synjardy im Vorfeld oder zum Zeitpunkt der Untersuchung unterbrochen werden. Sie darf frühestens 48 Stunden danach und nur nach erneuter Kontrolle der Nierenfunktion wieder aufgenommen werden, wenn sich die Nierenfunktion nicht weiter verschlechtert hat.
- Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsicht geboten ist
 - Systemisch und lokal angewendete Glucocorticoide, Beta-2-Agonisten und Diuretika: diese besitzen eine intrinsische hyperglykämische Wirkung. Insbesondere zu Beginn einer Behandlung mit diesen Arzneimitteln in Kombination mit Synjardy sollte der Blutzucker häufig kontrolliert werden. Der Patient sollte über diesen Effekt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

informiert sein. Gegebenenfalls sollte die Dosis von Synjardy während und nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimitteln angepasst werden.

- Insulin und Insulin-Sekretagoga: Diese können das Hypoglykämie-Risiko erhöhen, weshalb bei einer Kombinationstherapie mit Synjardy ihre Dosierung möglicherweise zu reduzieren ist, um das Hypoglykämie-Risiko zu senken.

Für die Anwendung von Synjardy bei Schwangeren liegen bisher keine Erfahrungen für den Menschen vor. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung vermieden werden, wenn eine Patientin plant schwanger zu werden oder während einer bestehenden Schwangerschaft.

Nachdem Metformin in die Muttermilch übergeht und zu Empagliflozin keine Daten vorliegen, soll Synjardy während der Stillzeit nicht angewendet werden. Zu Auswirkungen auf die Fertilität liegen bislang keine Ergebnisse für den Menschen vor.

Boehringer Ingelheim stellt sicher, dass das Pharmakovigilanz-System vor Produkteinführung und während der Vermarktung des Produkts funktionsfähig ist.