

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Empagliflozin (Jardiance®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.07.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
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.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Empagliflozin.....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
AESI	Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BIcMQ	BI-customised MedDRA query
CCU	Coronary Care Unit
CSS	Clinical Summary Score
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EQ-VAS	European Quality of Life – visuelle Analogskala
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HR	Hazard Ratio
ICU	Intensive Care Unit
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KI	Konfidenzintervall
LVEF	linksventrikulären Ejektionsfraktion (left ventricular ejection fraction)
MACE	Major adverse cardiovascular events
NYHA	New York Heart Association
OSS	Overall Summary Score
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
SGLT-2	Sodium-Glucose-linked Transporter 2 (natriumabhängiger Glukose-Cotransporter 2)
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
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 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen 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: 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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Empagliflozin
Handelsname:	Jardiance®
ATC-Code:	A10BK03
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	36042
Pharmazentralnummer (PZN)	PZN 14016944 PZN 10262043 PZN 10262072 PZN 10262095 PZN 10262132
ICD-10-GM-Code	I11.0-, I13.0-, I13.2-, I42.-, I43.-, I50.0, I50.03, I50.04, I50.05, I50.00, I50.01, I50.1-, I50.12, I50.13, I50.14, I50.19, I50.9, I51.5, I51.7
Alpha-ID	I26758, I26759, I100249, I26760, I95421, I26761, I76245, I98161, I26774, I100182, I101636, I101256, I101594, I26778, I101301, I95422, I67841, I101574, I75083, I74880, I94548, I101637, I101220, I95423, I101596, I26958, I26955, I26956, I117649, I126062, I129634, I26957, I30784, I26370, I26373, I24393, I24391, I24392, I26371, I26372, I26961, I125482, I26962, I94866, I118556, I119045, I129650, I125932, I129242, I125934, I125936, I118557, I118558, I130161, I118711, I26965, I26966, I31824, I13809, I117466, I26963, I26964, I82028, I118015, I65151, I118746, I69615, I13808, I31825, I13804, I81709, I65152, I65153, I13807, I17618, I13805, I13806, I74314, I82765, I118825, I86831, I74395, I110047, I110418,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Alpha-ID	
	<p>I26967, I26968, I110048, I95398, I95400, I74398, I118579, I86547, I75553, I108911, I119449, I118593, I118594, I119399, I69257, I130174, I118578, I26969, I117687, I117650, I117683, I117674, I117209, I118597, I119400, I119401, I117651, I64005, I64802, I17268, I17264, I74356, I17265, I17260, I17263, I17262, I17269, I17261, I64803, I95792, I17267, I86836, I120217, I120213, I120218, I120212, I120214, I120215, I120216, I25763, I95425, I98629, I27014, I27015, I98628, I111490, I98630, I27017, I74462, I80929, I20554, I20551, I111589, I80879, I111184, I27020, I20550, I20552, I20553, I109344, I95759, I27013, I94550, I94629, I27016, I27019, I120209, I120205, I120210, I120204, I120206, I120207, I120208, I27021, I66313, I86156, I27018, I27012, I95429, I110280, I110246, I110325, I74558, I111605, I111653, I111604, I86844, I86842, I86841, I86845, I86846, I85584, I86146, I3869, I115729, I86837, I27315, I67441, I3868, I97858, I111046, I67442, I69494, I111448, I3870, I3873, I3867, I3872, I109644, I3871, I15927, I15933, I72167, I114647, I15942, I110014, I110245, I15932, I15934, I15935, I15945, I83035, I94551, I25630, I111018, I25629, I25627, I67443, I70549, I15929, I74924, I15923, I15926, I75987, I15928, I15944, I15948, I15941, I15940, I78415, I15943, I15936, I116344, I15922, I67444, I70521, I15930, I80476, I15947, I67445, I15924, I15938, I15939, I70489, I70550, I67446, I70551, I110800, I82994, I15925, I15946, I72168, I15937, I95359, I94774, I73993, I82995, I73981, I83038, I111331, I111048, I69206, I69210, I68986, I95426, I17444, I19348, I85589, I94799, I95368, I19350, I68169, I70569, I74298, I26391, I89811, I97982, I95761, I26393, I26390, I74498, I80933, I19351, I68167, I68170, I74357, I26389, I26394, I68987, I26395, I68168, I19342, I26388, I69495, I70570, I75696, I74358, I75695, I74501, I26392, I80996, I19349, I26396, I77521, I85590, I69407, I80396, I69709, I16401, I110311, I110310, I69710, I14304, I14302, I69923, I110802, I116552, I14303, I19344, I73147, I14305, I18149, I74359, I18132, I14306, I14301, I25652, I25650, I25649, I25651, I19343, I20436, I21863, I14308, I108075, I14307</p>

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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet.	17.06.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in 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 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet <ul style="list-style-type: none"> • als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird • zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes. 	22.05.2014

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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Jardiance [®] wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet.	Optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p>		

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

Am 8. Juni 2016 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) u.a. zur Fragestellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet statt (Beratungsanforderung 2016-B-044). Im Rahmen der Sitzung des Unterausschuss Arzneimittel vom 26. Mai 2020 änderte der G-BA die zVT infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse.

Als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet von Empagliflozin wird zusätzlich zum Therapiestandard (Standard of Care) und basierend auf dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) und den zugrundeliegenden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome festgelegt. Boehringer Ingelheim folgt dieser Festlegung des G-BA.

Gemäß den Erläuterungen der Geschäftsstelle sowie den Hinweisen zur zVT umfasst die Standardtherapie im Anwendungsgebiet mindestens ACE-Hemmer, ggf. in Kombination mit einem Beta-Blocker, sofern diese angezeigt sind sowie entsprechend ihrem aktuellen Zulassungsstatus. Auch in den „Anforderungen des G-BA an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz“ findet sich die Empfehlung einer Therapie mit ACE-Hemmern, Betablockern und Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten bzw. für ausgewählte Patientengruppen Angiotensin-Rezeptor-Blocker, Ivabradin, Angiotensin-Rezeptor-Nepilysin-Inhibitoren, Diuretika, Herzglykoside und orale Antikoagulanzen wider.

Die Voraussetzung einer optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz sowie der zugrundeliegenden Erkrankungen ist in der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie EMPEROR-Reduced erfüllt.

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).

Die Aussagen zum Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber der zVT bei der Behandlung von Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz werden basierend auf den Ergebnissen der EMPEROR-Reduced Studie abgeleitet. Aus der Studie resultieren statistisch signifikante Vorteile von Empagliflozin gegenüber der zVT hinsichtlich harter Endpunkte für eine Patientenpopulation, die unter einer chronischen Erkrankung leidet, so dass belastbare Aussagen zum Vorliegen eines Zusatznutzens getroffen werden können. Dieser begründet sich durch patientenrelevante Vorteile in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen. Die Ergebnisse der Studie EMPEROR-Reduced sind in nachfolgender Tabelle dargestellt und werden anschließend zusammenfassend beschrieben.

Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Empagliflozin

EMPEROR-Reduced Endpunkt	Empagliflozin vs. Placebo [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache	HR ^a : 0,92 [0,77; 1,10] p=0,3536	Nicht quantifizierbar Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulärem Tod	HR ^a : 0,92 [0,75; 1,12] p=0,4133	
Zeit bis zum kardiovaskulären Tod oder ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz als Mortalitäts-assoziiertes Endpunkt <i>Ergebnisse siehe unter Morbidität</i>		
Morbidität		
Gesamthospitalisierungen		
Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung jeglicher Ursache	HR ^a : 0,82 [0,74; 0,90] p<0,0001	beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zum ersten Auftreten von Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache	HR ^a : 0,81 [0,74; 0,90] p<0,0001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EMPEROR-Reduced Endpunkt	Empagliflozin vs. Placebo [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (erste und wiederholte)	HR ^a : 0,85 [0,75; 0,95] p=0,0065	
Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz		
Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudizierter Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR ^a : 0,69 [0,59; 0,81] p<0,0001	
Zeit bis zum ersten Auftreten von adjudiziertem kardiovaskulären Tod oder adjudizierter Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR ^a : 0,75 [0,65; 0,86] p<0,0001	
Auftreten von adjudizierten Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (erste und wiederholte)	HR ^a : 0,70 [0,58; 0,85] p=0,0003	
Zeit bis zum ersten Auftreten einer adjudizierten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz mit intensivmedizinischer Behandlung (ICU/CCU)	HR ^a : 0,65 [0,50; 0,85]; p=0,0017	
Weitere kardiovaskuläre und metabolische Morbiditätseindpunkte		
Zeit bis zum ersten Auftreten eines MACE-3-Ereignisses	HR ^a : 0,98 [0,82; 1,18] p=0,8296	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur Entwicklung eines Diabetes mellitus	HR ^a : 0,86 [0,62; 1,19] p=0,3576	
Zeit bis zum ersten Auftreten eines adjudizierten tödlichen oder nicht-tödlichen Myokardinfarkts	HR ^a : 1,04 [0,54; 1,98] p=0,9169	
Zeit bis zum ersten Auftreten eines adjudizierten tödlichen oder nicht-tödlichen Schlaganfalls	HR ^a : 1,13 [0,72; 1,78] p=0,5913	
Zeit bis zum ersten Auftreten einer adjudizierten transitorischen ischämischen Attacke	HR ^a : 0,98 [0,34; 2,81] p=0,9725	
Zeit bis zum ersten Auftreten eines Vorhofflimmerns	HR ^a : 0,73 [0,50; 1,07] p=0,1105	
Renale Morbidität		
Neigung der eGFR (CKD-EPI) _{cr} [ml/min/1,73 m ²] Änderung zu Baseline	Differenz: 1,73 ml/min/1,73 m ² pro Jahr [1,10; 2,37] p<0,0001	beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunkts	HR ^a : 0,50 [0,32; 0,77] p=0,0019	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EMPEROR-Reduced Endpunkt	Empagliflozin vs. Placebo [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
Zeit bis zum ersten Auftreten einer akuten Nierenschädigung (MedDRA PT)	HR ^a : 0,66 [0,45; 0,96] p=0,0315		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand			
KCCQ			
Verschlechterung um mindestens 5 Punkte des KCCQ-OSS zu Woche 52	RR ^b : 0,853 [0,757; 0,962] p=0,0096	beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Verbesserung um mindestens 5 Punkte des KCCQ-OSS zu Woche 52	RR ^b : 1,072 [1,005; 1,144] p=0,0349		
Stabilität (Verschlechterung um weniger als 5 Punkte oder Verbesserung) des KCCQ-OSS zu Woche 52	RR ^b : 1,048 [1,011; 1,086] p=0,0113		
Verschlechterung um mindestens 5 Punkte des KCCQ-CSS zu Woche 52	RR ^b : 0,865 [0,771; 0,971] p=0,0135		
Verbesserung um mindestens 5 Punkte des KCCQ-CSS zu Woche 52	RR ^b : 1,095 [1,021; 1,175] p=0,0112		
Stabilität (Verschlechterung um weniger als 5 Punkte oder Verbesserung) des KCCQ-CSS zu Woche 52	RR ^b : 1,047 [1,009; 1,087] p=0,0162		
EQ-VAS			
Verschlechterung um mindestens 7 Punkte des EQ-VAS zu Woche 52	RR ^b : 0,937 [0,836; 1,051] p=0,2664		
Verbesserung um mindestens 7 Punkte des EQ-VAS zu Woche 52	RR ^b : 1,110 [1,031; 1,194] p=0,0054		
Stabilität (Verschlechterung um weniger als 7 Punkte oder Verbesserung) des EQ-VAS zu Woche 52	RR ^b : 1,016 [0,981; 1,053] p=0,3832		
Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des EQ-VAS zu Woche 52	RR ^b : 0,927 [0,825; 1,041] p=0,1996		
Verbesserung um mindestens 10 Punkte des EQ-VAS zu Woche 52	RR ^b : 1,109 [1,029; 1,195] p=0,0067		
Stabilität (Verschlechterung um weniger als 10 Punkte oder Verbesserung) des EQ-VAS zu Woche 52	RR ^b : 1,019 [0,984; 1,055] p=0,3001		
Verschlechterung um mindestens 15 Punkte des EQ-VAS zu Woche 52	RR ^b : 0,914 [0,777; 1,074] p=0,2736		
Verbesserung um mindestens 15 Punkte des EQ-VAS zu Woche 52	RR ^b : 1,128 [1,018; 1,249] p=0,0209		
Stabilität (Verschlechterung um weniger als 15 Punkte oder Verbesserung) des EQ-VAS zu Woche 52	RR ^b : 1,012 [0,986; 1,039] p=0,3546		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EMPEROR-Reduced Endpunkt	Empagliflozin vs. Placebo [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtraten		
Gesamtrate UE	RR ^c : 0,97 [0,94; 1,00] p=0,0922	beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Gesamtrate schwere UE	RR ^c : 0,91 [0,82; 1,02] p=0,1074	
Gesamtrate schwerwiegende UE	RR ^c : 0,86 [0,80; 0,93] p<0,0001	
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten	RR ^c : 0,98 [0,85; 1,13] p=0,7956	
Statistisch signifikante Ergebnisse zu präspezifizierten UE und UE nach SOC und PT		
SOC Herzerkrankungen	RR ^c (UE): 0,82 [0,75; 0,90] p<0,0001 RR ^c (SUE): 0,79 [0,71; 0,87] p<0,0001	Vorteil
PT Herzinsuffizienz	RR ^c (UE): 0,75 [0,66; 0,85] p<0,0001 RR ^c (SUE): 0,75 [0,66; 0,85] p<0,0001	
PT Herzinsuffizienz chronisch	RR ^c (UE): 0,56 [0,32; 1,00] p=0,0462 RR ^c (SUE): 0,56 [0,32; 1,00] p=0,0462	
PT Vorhofflimmern	RR ^c (SUE): 0,55 [0,33; 0,89] p=0,0144	
PT Angina pectoris	RR ^c (UE): 0,50 [0,28; 0,89] p=0,0165	
PT Tachykardie ventrikulär	RR ^c (UE): 1,51 [1,00; 2,28] p=0,0460	Nachteil
PT Dyspnoe	RR ^c (UE): 0,53 [0,34; 0,83] p=0,0050	Vorteil
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR ^c (UE): 0,86 [0,77; 0,97] p=0,0124	
PT Hyperurikämie	RR ^c (UE): 0,55 [0,41; 0,74] p<0,0001	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	RR ^c (UE): 0,73 [0,55; 0,97] p=0,0296	
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	RR ^c (SUE): 0,53 [0,29; 0,98] p=0,0378	
PT Obstipation	RR ^c (UE): 2,11 [1,34; 3,32] p=0,0009	Nachteil
PT Kopfschmerzen	RR ^c (UE): 2,19 [1,22; 3,94] p=0,0074	
BIcMQ Genitalinfektionen (AESI)	RR ^c (UE): 2,58 [1,33; 5,01] p=0,0036	
AESI Sepsis (gemäß Prüfarzt) nicht aufgrund von Harnwegsinfektionen oder wegen unbekannter Ursache	RR ^c (UE): 2,00 [1,06; 3,79] p=0,0298 RR ^c (SUE): 2,00 [1,06; 3,79] p=0,0298	
SOC Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	RR ^c (SUE): 0,66 [0,49; 0,89] p=0,0057	Vorteil
PT Akute Nierenschädigung	RR ^c (UE): 0,64 [0,42; 0,97] p=0,0328 RR ^c (SUE): 0,64 [0,42; 0,97] p=0,0328	
SMQ Akutes Nierenversagen (AESI)	RR ^c (SUE): 0,62 [0,45; 0,85] p=0,0030	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EMPEROR-Reduced Endpunkt	Empagliflozin vs. Placebo [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a: Ein $HR < 1$ zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Empagliflozin-Therapie an.</p> <p>b: Das Relative Risiko wurde mittels Log-Link-Poisson-Modell mit robusten Varianzschätzern mit den Termen Wert zu Studienbeginn, Alter, eGFR-Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Region, Diabetesstatus zu Studienbeginn, Geschlecht und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu Studienbeginn berechnet. Konfidenzintervalle wurden nach Wald berechnet.</p> <p>c: Ein $RR < 1$ zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Empagliflozin-Therapie an.</p> <p>AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; BICMQ: BI-customised MedDRA query; CCU: Coronary Care Unit; CSS: Clinical Summary Score; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level Visual Analog Scale; HR: Hazard Ratio; ICU: Intensive Care Unit; KI: Konfidenzintervall; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MACE: Major adverse cardiovascular events; OSS: Overall Summary Score; PT: Preferred Term nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Die Ergebnisse aus den weiteren relevanten identifizierten Studien SUGAR-DM-HF und EMPA-TROPISM führen zu keiner abweichenden Aussage des Zusatznutzens im Vergleich zu den Ergebnissen basierend auf der EMPEROR-Reduced Studie.

Mortalität

In der EMPEROR-Reduced Studie werden numerische Vorteile in den nicht konfirmatorisch ausgelegten Endpunkten zur Mortalität sichtbar, die statistisch nicht signifikant sind. Der numerische Vorteil wird durch den statistisch signifikanten Vorteil im Mortalitäts-assoziierten primären Endpunkt *Zeit bis zum kardiovaskulären Tod oder ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz* bestätigt.

Morbidität

Hospitalisierungen

Sowohl mit Blick auf die Gesamthospitalisierungen als auch auf die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz wird durch Empagliflozin eine statistisch signifikante Risikoreduktion gegenüber der zVT deutlich. Auch unter Berücksichtigung besonders schwerwiegender Ereignisse, definiert als Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz, die eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich machten, zeigt sich unter Empagliflozin ein statistisch signifikanter Vorteil. Ebenso trägt Empagliflozin zu einer Reduktion des Risikos für *wiederholte* Hospitalisierungen bei, die aufgrund des progredienten Verlaufs der Herzinsuffizienz-Erkrankung häufig auftreten.

Weitere kardiovaskuläre und metabolische Endpunkte sowie körperliche Belastbarkeit

In der Studie EMPEROR-Reduced wurden weitere Endpunkte zur Untersuchung der kardiovaskulären und metabolischen Morbidität berichtet. Für keinen der Endpunkte lässt sich ein Behandlungsunterschied von Empagliflozin gegenüber der zVT feststellen.

Renale Morbidität

In der EMPEROR-Reduced Studie wurde die renale Morbidität durch verschiedene nierenbezogene Endpunkte untersucht, die allesamt statistisch signifikante Vorteile von Empagliflozin gegenüber der zVT bestätigen. So zeigen die Ergebnisse, dass Empagliflozin nephroprotektive Vorteile für Herzinsuffizienzpatienten bietet und zu einer Vermeidung schwerwiegender renaler Ereignisse beiträgt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand**KCCQ**

Basierend auf den EMPEROR-Reduced Ergebnissen erzielt Empagliflozin positive Effekte auf die Lebensqualität – erfasst mithilfe des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) Fragebogens. Dies spiegelt sich in entsprechenden Responderanalysen wider, die die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile von Empagliflozin gegenüber der zVT belegen. Das den Responderanalysen zugrundeliegende Responsekriterium von 5 Punkten entspricht einer im vorliegenden Anwendungsgebiet validierten und anerkannten *minimal clinically important difference* (MCID). Die ergänzend durchgeführten Analysen unter Verwendung eines Responsekriteriums von 15% der Skalenspannweite (15 Punkte) bestätigen die klinisch bedeutsamen Vorteile hinsichtlich der Lebensqualität.

EQ-VAS

Auch die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands – gemessen mithilfe der visuellen Analogskala des EQ-5D (EQ-VAS) – durch Empagliflozin wird anhand von Responderanalysen basierend auf einer klinisch relevanten *Verbesserung um mindestens 7 und 10 Punkte* (bzw. der als Sensitivitätsanalyse untersuchten 15% der Skalenspannweite (15 Punkte)) deutlich. Die hinsichtlich der Verschlechterung und der Stabilität des Gesundheitszustands durchgeführten Responderanalysen zeigen jeweils keine signifikanten Behandlungsunterschiede.

Nebenwirkungen

Unter Empagliflozin zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber der zVT hinsichtlich der UE, unabhängig vom Schweregrad, sowie schwerer UEs. Ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin wird für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse deutlich. Hinsichtlich spezifischer UEs ergeben sich eine Vielzahl von Vorteilen und nur wenige Nachteile. So besteht für Empagliflozin unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse von den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin gegenüber der zVT.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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)

Bei der EMPEROR-Reduced Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, deren Dauer ereignisgetrieben war. Entsprechend der nach 5. Kapitel § 5 Abs. 6 Satz 4 VerfO vorgenommenen Klassifizierung ergibt sich daraus ein Nachweis des Evidenzlevels Ib, was der zweithöchsten Evidenzstufe entspricht. Aufgrund des geringen Verzerrungspotentials auf Endpunkt- und Studienebene sowie der Validität der Endpunkte zeichnet sich die Studie durch eine hohe qualitative Ergebnissicherheit aus. Demnach besteht für Empagliflozin gegenüber der zVT ein „Hinweis“ für einen Zusatznutzen.

Im Folgenden wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber der zVT in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erläutert.

Für die Dimension *Mortalität* zeigt sich für den Mortalitäts-assoziierten primären Endpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin, der die konsistenten numerischen Vorteile

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der unmittelbaren Mortalitätsendpunkte bestätigt, die für sich jeweils nicht statistisch signifikant sind. Aufgrund der damit verbundenen reduzierten Ergebnissicherheit wird für die Nutzendimension „Mortalität“ ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet, dessen Ausmaß nicht quantifiziert werden kann.

In der Nutzendimension *Morbidität* spiegelt sich der therapierelevante Nutzen von Empagliflozin in der Verbesserung der kardioresenalen Morbidität wider. Konkret zeigt sich dies sowohl in der Reduktion von Hospitalisierungen unter Empagliflozin im Vergleich zur zVT als auch in den positiven Effekten hinsichtlich der renalen Morbidität. Unter der Behandlung mit Empagliflozin wird vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Verringerung schwerwiegender Symptome/Folgekomplikationen in Form von Hospitalisierungen erzielt, da Hospitalisierungen die schwerwiegende Symptomatik der chronischen Herzinsuffizienz abbilden. Die mit Empagliflozin einhergehende deutliche Verbesserung der renalen Morbidität äußert sich in nephroprotektiven Vorteilen sowie der Vermeidung schwerwiegender renaler Ereignisse unter Empagliflozin im Vergleich zur zVT. Gemäß AM-NutzenV wird das Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität als beträchtlich eingestuft.

In der Kategorie *gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand* wird der Zusatznutzen durch klinisch relevante Vorteile von Empagliflozin gegenüber der zVT basierend auf patientenberichteten Ergebnissen aus dem Fragebogen *KCCQ* sowie der *EQ-VAS* begründet. Das Krankheitsbild der Herzinsuffizienz zeichnet sich durch teils schwerwiegende Symptome wie Dyspnoe und Einschränkung der Leistungsfähigkeit aus, was die Lebensqualität der Patienten stark einschränkt. In Anbetracht der Ergebnisse zur Lebensqualität und zum Gesundheitszustand resultiert aus der Behandlung mit Empagliflozin folglich eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome bzw. für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung. Gemäß AM-NutzenV wird das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.

In der Kategorie *Nebenwirkungen* ergibt sich in der Gesamtschau der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen aus der EMPEROR-Reduced Studie ein positives Nebenwirkungsprofil für Empagliflozin. Dies wird insbesondere in der Analyse der Gesamtraten der schwerwiegenden Ereignisse deutlich, für die sich auch unter Ausschluss der erkrankungsbezogenen Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil zeigt. Der therapeutische Nutzen von Empagliflozin begründet sich folglich in der relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen, was eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes zur Folge hat. Das Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Nebenwirkungen wird gemäß AM-NutzenV als beträchtlich eingestuft.

Die Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext begründet sich anhand der untersuchten Population, der Umsetzung der zVT wie auch hinsichtlich der Untersuchung der Endpunktergebnisse hinsichtlich regionsbezogener oder versorgungsstruktureller Effekte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Effektmodifikationen, die auf einen von der Gesamtpopulation abweichenden Zusatznutzen in einer medizinisch eindeutig abgrenzbaren Subgruppe schließen lassen, wurden nicht beobachtet. Daher sind alle in der EMPEROR-Reduced Studie beobachteten Ergebnisse als Gesamtaussage zu den analysierten Populationen einzuordnen.

In der Gesamtschau der dargestellten Ergebnisse und unter Berücksichtigung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise ergibt sich für Empagliflozin im neuen Anwendungsgebiet der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Da es sich bei der chronischen Herzinsuffizienz (mit reduzierter Ejektionsfraktion) um eine unheilbare und schwerwiegende Krankheit handelt, die auch die Lebensqualität der Patienten erheblich einschränkt, besitzen die anhand der EMPEROR-Reduced Studie gezeigten patientenrelevanten Vorteile durch Empagliflozin einen besonders hohen therapeutischen Stellenwert. Die Ergebnisse aus der SUGAR-DM-HF Studie und der EMPA-TROPISM Studie führen zu keiner abweichenden Aussage des Zusatznutzens im Vergleich zu den Ergebnissen basierend auf der EMPEROR-Reduced Studie.

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)

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Empagliflozin umfasst vollumfänglich gemäß zugelassenem neuem Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wird für die Einteilung der Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz die NYHA-Klassifizierung verwendet. Hierin inbegriffen sind alle Patienten der NYHA-Klassen II bis IV, da Patienten mit NYHA-Klasse I entsprechend der Definition der NYHA keine Symptome in Ruhe und unter Belastungsbedingungen aufweisen.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ist der prozentuale Anteil des Blutvolumens der Herzkammer, der vom Herzen bei einem Herzschlag in das Gefäßsystem befördert wird. Bei Patienten mit HFrEF beträgt die LVEF weniger als 40%.

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)

Trotz der therapeutischen Fortschritte während der zurückliegenden Jahre bleibt die Herzinsuffizienz bis auf wenige Ausnahmen (z. B. Herztransplantation) eine unheilbare, chronisch progrediente Erkrankung. Zur Reduzierung der Mortalität, Verringerung der Symptomlast, Verbesserung der Lebensqualität und Vermeidung von Folgekomplikationen und (wiederholten) Hospitalisierungen werden deshalb dringend neue, innovative therapeutische Optionen benötigt.

Empagliflozin bietet klare Vorteile, da durch die Therapie mit Empagliflozin mehrere der in der deutschen Behandlungsleitlinie zur chronischen Herzinsuffizienz genannten Therapieziele

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zugleich positiv beeinflusst werden. Ausgangspunkt für das therapeutische Potenzial von Empagliflozin in der Behandlung von Patienten mit HFrEF und die Durchführung der EMPEROR-Reduced Studie waren die Ergebnisse der vorangegangenen EMPA-REG OUTCOME®-Studie. Post-hoc-Analysen konnten zeigen, dass die beobachtete Risikoreduktion für kardiovaskulären Tod größtenteils unabhängig vom blutzuckersenkenden Effekt von Empagliflozin war. Pharmakologisch kann Empagliflozin aufgrund seiner positiven kardialen, renalen und metabolischen Effekte (siehe Modul 2) sowohl die Grunderkrankung HFrEF als auch häufige Begleiterkrankungen wie chronische Niereninsuffizienz und Diabetes gesamthaft günstig beeinflussen. Empagliflozin stellt somit einen ganzheitlichen Behandlungsansatz für Patienten mit HFrEF dar und erweitert damit das Spektrum an Therapieoptionen mit dem nachgewiesenen Potenzial, unterschiedliche patientenrelevante Endpunkte inklusive wichtiger Komorbiditäten und damit den Therapieerfolg insgesamt positiv zu beeinflussen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Jardiance® wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet.	1.054.952 - 2.560.829
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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 1-10: 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	Jardiance® wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet.	Gesamte Zielpopulation	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	1.054.952 - 2.560.829
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 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Jardiance® wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet.	Empagliflozin (Jardiance®): 659,15 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Jardiance® wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet.	Optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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 folgenden Ausführungen beziehen sich auf das Anwendungsgebiet „symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion“. Die empfohlene Dosis Empagliflozin beträgt einmal täglich 10 mg. Empagliflozin Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden und werden im Ganzen mit Wasser geschluckt. Bei versäumter Einnahme sollte diese sobald der Patient daran denkt eingenommen werden, jedoch sollte keine Einnahme einer doppelten Dosis am gleichen Tag erfolgen.

Bei Patienten die Empagliflozin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin verabreicht bekommen, kann unter Umständen eine niedrigere Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken.

Bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit oder ohne Typ-2-Diabetes mellitus kann eine Therapie mit Empagliflozin 10 mg bis zu einer eGFR von 20 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl von 20 ml/min begonnen oder fortgesetzt werden. Empagliflozin sollte bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder bei Dialysepatienten nicht angewendet werden. Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund begrenzter Erfahrung bei der Behandlung von Herzinsuffizienz mit Empagliflozin bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird die Anwendung von Empagliflozin bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen. Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, sollte das erhöhte Risiko eines Volumenmangels berücksichtigt werden. Keine altersabhängige Dosisanpassung ist erforderlich. Bei Patienten, die 85 Jahre oder älter sind, wird der Beginn einer Therapie mit Empagliflozin wegen der begrenzten therapeutischen Erfahrungen nicht empfohlen. Die Anwendung von Jardiance bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da es bei diesen Patienten nicht untersucht wurde.

Empagliflozin ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Bestandteile, wie z.B. Lactose.

SGLT-2-Inhibitoren sind bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Ketoazidose sowie bei Patienten, bei denen eine durch Empagliflozin induzierte Blutdrucksenkung ein Risiko darstellen könnte, mit Vorsicht anzuwenden. Die Kontrolle der Nierenfunktion wird bei einer The-

rapie mit Empagliflozin empfohlen ebenso wie eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus und der Elektrolyte bei Patienten mit Erkrankungen, die zu Flüssigkeitsverlust führen können. Bei älteren Patienten ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu Volumenmangel führen können, besonders auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten. Bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen sollte eine Unterbrechung der Jardiance Therapie in Erwägung gezogen werden. Bei Verdacht auf Fournier-Gangrän ist Jardiance abzusetzen und unverzüglich eine Behandlung einzuleiten. Wie bei allen Diabetes Patienten üblich, ist es wichtig, die Patienten hinsichtlich der regelmäßigen präventiven Fußpflege zu beraten. Hinsichtlich der Überwachung der Blutzuckerkontrolle werden andere Methoden als die mittels 1,5 AG-Test empfohlen.

Ausführlichere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Empagliflozin sieht der Risk-Management-Plan Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation vor.