

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Empagliflozin (Jardiance®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.07.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	9
2.4 Referenzliste für Modul 2	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Diskutierte positive Effekte von SGLT-2-Inhibitoren bei chronischer Herzinsuffizienz	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
eGFR	estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
PZN	Pharmazentralnummer
SGLT-2	Sodium-Glucose-linked Transporter 2 (natriumabhängiger Glukose-Cotransporter 2)
SoC	Standard of Care
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Empagliflozin
Handelsname:	Jardiance®
ATC-Code:	A10BK03
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN) ^a	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
14016944	EU/1/14/930/012	10 mg	14 Filmtabletten
10262043	EU/1/14/930/014	10 mg	30 Filmtabletten
10262072	EU/1/14/930/018	10 mg	100 Filmtabletten
10262095	EU/1/14/930/005	25 mg*	30 Filmtabletten
10262132	EU/1/14/930/009	25 mg*	100 Filmtabletten

a: Es sind die in Deutschland verfügbaren Packungen für das zu bewertende Arzneimittel aufgeführt
* Die Dosierung von 25 mg ist nur bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Empagliflozin (Jardiance®) gehört zur Wirkstoffgruppe der natriumabhängigen Glukose-Cotransporter-2 („Sodium-Glucose-linked Transporter 2“, SGLT-2) Inhibitoren: Es hemmt in der Niere selektiv und reversibel den Natrium-Glukose-Cotransporter 2. Dadurch wird die Wiederaufnahme von Glukose und Natrium in den Blutkreislauf blockiert und die Natrium-Konzentration im distalen Tubulus erhöht (Heise et al., 2016). Dies führt zu einer erhöhten Glukoseausscheidung durch die Niere und trägt in der Folge dazu bei, den erhöhten Blutzuckerspiegel bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) insulinunabhängig zu senken.

Neben dem blutzuckersenkenden Effekt kann dieser Mechanismus verschiedene andere physiologische Prozesse beeinflussen (Abbildung 1). Die erhöhte Abgabe von Natrium in den distalen Tubulus führt zu einer Erhöhung des tubuloglomerulären Feedbacks und zu einer Erniedrigung des intraglomerulären Druckes. Initial kommt es dadurch, ähnlich wie bei den Angiotensin-konvertierenden Enzym („Angiotensin-Converting-Enzym“, ACE)-Hemmern, zu einer hämodynamisch bedingten Absenkung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate („estimated glomerular filtration rate“, eGFR); in der Langzeitbehandlung verringert sich allerdings der jährliche Abfall der eGFR und wirkt damit der Progression der Niereninsuffizienz entgegen (Wanner et al., 2016; Packer et al., 2020). Des Weiteren resultiert die erhöhte Natriumausscheidung in einer osmotischen Diurese mit Abnahme der Volumenüberladung, in Verringerung des Blutdrucks, einer geringeren Vorlast und Nachlast des Herzens und einer Abnahme der sympathischen Aktivität. Weitere Auswirkungen sind eine Abnahme des Körpergewichts und eine Erhöhung des Hämatokriten (Kaseda und Zipes, 1988; Walters et al., 2014; Zelniker und Braunwald, 2018; Griffin et al., 2020).

Der genaue Wirkmechanismus, der die kardioprotektiven Vorteile von SGLT-2-Inhibitoren erklären könnte, ist noch nicht vollständig geklärt. Es gibt eine Reihe von möglichen

Mechanismen, die momentan diskutiert werden. So werden auch Auswirkungen auf den Myokardstoffwechsel vorgeschlagen (Farkouh und Verma, 2018). Es könnte die Hemmung des kardialen Na^+/H^+ -Austauschers durch SGLT-2-Inhibitoren zu niedrigerer Na^+ -Konzentration im Zytosol und zur Reduzierung des Ca^{2+} im Zytosol herbeiführen. Die Ca^{2+} -Konzentration in den Mitochondrien steigt dagegen. Da eine erhöhte intrazelluläre Na^+ -Konzentration sowie ein verstärkter Na^+/H^+ -Austausch mit Arrhythmien, myokardialer Hypertrophie und einer Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz im Zusammenhang stehen, könnten diese Veränderungen kardioprotektiv wirken (Packer et al., 2017; Zelniker und Braunwald, 2018).

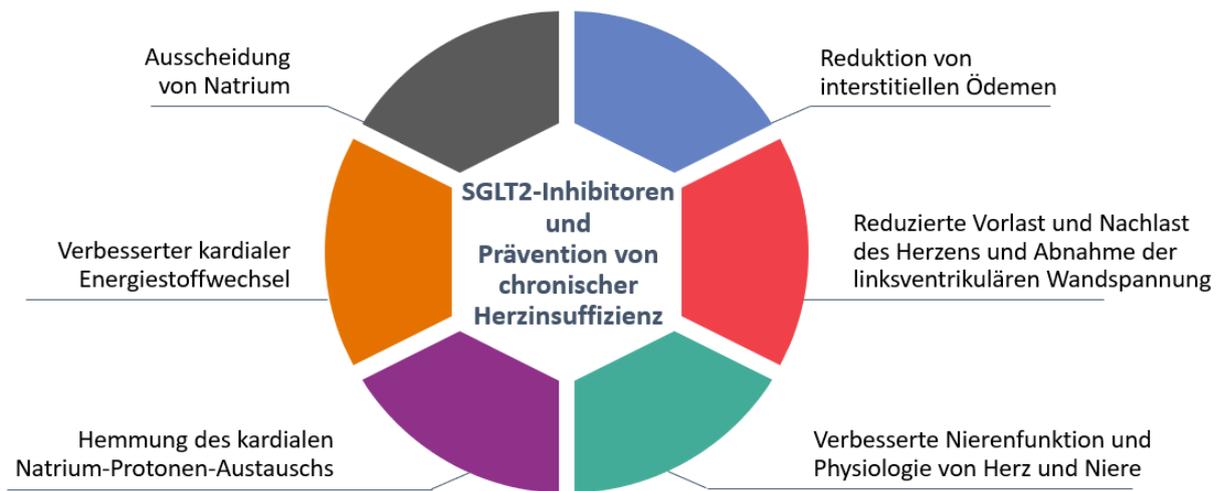


Abbildung 1: Diskutierte positive Effekte von SGLT-2-Inhibitoren bei chronischer Herzinsuffizienz

Quelle: modifiziert nach (Farkouh und Verma, 2018)

Empagliflozin (Jardiance®) wurde initial zur Behandlung des T2DM zugelassen, die klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit T2DM wurde in mehreren Phase III-Studien nachgewiesen (Levine, 2017). Die kardiovaskuläre Outcome-Studie EMPA-REG OUTCOME® untersuchte schließlich Empagliflozin gegenüber Placebo (jeweils vor dem Hintergrund von „Standard of Care“, SoC) in Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulären Risiko. Empagliflozin reduzierte signifikant die Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz sowie die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtsterblichkeit; sowohl bei Patienten mit als auch bei Patienten ohne bestehende Herzinsuffizienz (Zinman et al., 2015; Fitchett et al., 2016; Fitchett et al., 2018). Post-hoc-Analysen konnten zeigen, dass die Risikoreduktion für kardiovaskulären Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz größtenteils unabhängig vom hypoglykämischen Effekt von Empagliflozin war, dies wurde auch bei anderen SGLT-2-Inhibitoren beobachtet (Bergental et al., 2010; Scirica et al., 2013; White et al., 2013; Barnett et al., 2014; Green et al., 2015; Pfeffer et al., 2015; Inzucchi et al., 2018a; Inzucchi et al., 2018b; McMurray et al., 2019). Die daraufhin initiierte EMPEROR-Reduced Studie untersuchte Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF). Die EMPEROR-Reduced Studie konnte ihrerseits belegen, dass die positiven kardialen Effekte und der positive Einfluss auf die Nierenfunktion von Empagliflozin in Patienten mit HFrEF unabhängig vom Vorhandensein eines T2DM sind.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Jardiance wird bei Erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet	Nein	17.06.2021	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Empagliflozin (Jardiance®) entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2021).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet</p> <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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Informationen wurden der Fachinformation von Empagliflozin (Jardiance®) entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2021).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum Wirkmechanismus von Empagliflozin wurden der aktuellen Fachinformation sowie der Sekundärliteratur entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2021).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Barnett, A. H., Mithal, A., Manassie, J., et al. 2014. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2(5), 369-84.
- [2] Bergenstal, R. M., Bailey, C. J. & Kendall, D. M. 2010. Type 2 diabetes: assessing the relative risks and benefits of glucose-lowering medications. *Am J Med*, 123(4), 374 e 9 -18.
- [3] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2021. Fachinformation Jardiance®. Stand Juni 2021.

- [4] Farkouh, M. E. & Verma, S. 2018. Prevention of Heart Failure With SGLT-2 Inhibition: Insights From CVD-REAL. *J Am Coll Cardiol*, 71(22), 2507-2510.
- [5] Fitchett, D., Zinman, B., Wanner, C., et al. 2016. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J*, 37(19), 1526-34.
- [6] Fitchett, D., Butler, J., van de Borne, P., et al. 2018. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J*, 39(5), 363-370.
- [7] Green, J. B., Bethel, M. A., Armstrong, P. W., et al. 2015. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 373(3), 232-42.
- [8] Griffin, M., Rao, V. S., Ivey-Miranda, J., et al. 2020. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. *Circulation*, 142(11), 1028-1039.
- [9] Heise, T., Jordan, J., Wanner, C., et al. 2016. Pharmacodynamic Effects of Single and Multiple Doses of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes. *Clin Ther*, 38(10), 2265-2276.
- [10] Inzucchi, S. E., Kosiborod, M., Fitchett, D., et al. 2018a. Improvement in Cardiovascular Outcomes With Empagliflozin Is Independent of Glycemic Control. *Circulation*, 138(17), 1904-1907.
- [11] Inzucchi, S. E., Zinman, B., Fitchett, D., et al. 2018b. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care*, 41(2), 356-363.
- [12] Kaseda, S. & Zipes, D. P. 1988. Contraction-excitation feedback in the atria: a cause of changes in refractoriness. *J Am Coll Cardiol*, 11(6), 1327-36.
- [13] Levine, M. J. 2017. Empagliflozin for Type 2 Diabetes Mellitus: An Overview of Phase 3 Clinical Trials. *Curr Diabetes Rev*, 13(4), 405-423.
- [14] McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., et al. 2019. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 381(21), 1995-2008.
- [15] Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., et al. 2017. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action. *JAMA Cardiol*, 2(9), 1025-1029.
- [16] Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., et al. 2020. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*, 383(15), 1413-1424.
- [17] Pfeffer, M. A., Claggett, B., Diaz, R., et al. 2015. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*, 373(23), 2247-57.
- [18] Scirica, B. M., Bhatt, D. L., Braunwald, E., et al. 2013. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 369(14), 1317-26.
- [19] Walters, T. E., Lee, G., Spence, S., et al. 2014. Acute atrial stretch results in conduction slowing and complex signals at the pulmonary vein to left atrial junction: insights into the mechanism of pulmonary vein arrhythmogenesis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 7(6), 1189-97.
- [20] Wanner, C., Inzucchi, S. E., Lachin, J. M., et al. 2016. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 375(4), 323-34.
- [21] White, W. B., Cannon, C. P., Heller, S. R., et al. 2013. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 369(14), 1327-35.
- [22] Zelniker, T. A. & Braunwald, E. 2018. Cardiac and Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 72(15), 1845-1855.

- [23] Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., et al. 2015. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 373(22), 2117-28.