

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: 28.03.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	12
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	31
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Empagliflozin.....	16
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	34
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	35

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1,5-AG	1,5-Anhydroglucitol
AESI	Adverse Event of Special Interest (unerwünschte(s) Ereignis(se) von besonderem Interesse)
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BI	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
BIcMQ	BI-customised MedDRA Query
CCU	Coronary Care Unit
(CKD-EPI) _{cr}	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert
CrCl	Creatinine Clearance (Kreatinin-Clearance)
CSS	Clinical Summary Score
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
EQ-VAS	European Quality of Life Visuelle Analogskala
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion)
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion)
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICU	Intensive Care Unit (Intensivstation)
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
KI	Konfidenzintervall
m ²	Quadratmeter
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MCID	Minimal Clinically Important Difference (minimal klinisch relevante Differenz)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung)
OSS	Overall Summary Score
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
SGLT-2	Sodium-Glucose-linked Transporter 2 (natriumabhängiger Glukose-Cotransporter 2)
SMQ	Standardised MedDRA Queries (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TSS	Total Symptom Score
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
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 ^a PZN 10262043 ^a PZN 10262072 ^a PZN 10262095 ^b PZN 10262132 ^b PZN 14016973 ^b
ICD-10-GM-Code	I11.0-, I13.0-, I13.2-, I42.-, I43.-* ^c , I50.0-, I50.12 - I50.19, I50.9, I51.5, I51.7
Alpha-ID	I100249, I26758, I26759, I26760, I26761, I76245, I95421, I98161, I100182, I101256, I101636, I26774, I101594, I101220, I101301, I101574, I101637, I26778, I67841, I74880, I75083, I94548, I95422, I95423, I101596, I117649, I126062, I129634, I26955, I26956, I26957, I26958, I30784, I24391, I24392, I24393, I26370, I26371, I26372, I26373, I118556, I118557, I118558, I119045, I125482, I125932, I125934, I125936, I129242, I129650, I130161, I26961, I26962, I94866, I117466, I118015, I118711, I118746, I13809, I26963, I26964, I26965, I26966, I31824, I65151, I82028, I13804, I13805, I13806, I13807, I13808, I17618, I31825, I65152, I65153, I69615, I74314, I81709, I82765, I118825, I74395, I86831, I110047, I110418,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>I110048, I26967, I26968, I74398, I95398, I95400, I108911, I118579, I118593, I118594, I119449, I75553, I86547, I117209, I117650, I117651, I117674, I117683, I117687, I118578, I118597, I119399, I119400, I119401, I130174, I26969, I69257, I17260, I17261, I17262, I17263, I17264, I17265, I17267, I17268, I17269, I64005, I64802, I64803, I74356, I95792, I120213, I120214, I120215, I120216, I120217, I120218, I86836, I109344, I110246, I110280, I110325, I111184, I111490, I111589, I111604, I111605, I111653, I120205, I120206, I120207, I120208, I120209, I120210, I20550, I20551, I20552, I20553, I20554, I25763, I27012, I27013, I27014, I27015, I27016, I27017, I27018, I27019, I27020, I27021, I66313, I74462, I74558, I80879, I80929, I86156, I94550, I94629, I95425, I95429, I95759, I98628, I98629, I98630, I86841, I86842, I86845, I86846, I115729, I3869, I85584, I86146, I86837, I109644, I111046, I111448, I130859, I130860, I27315, I3867, I3868, I3870, I3871, I3872, I3873, I67441, I67442, I69494, I97858, I110014, I110245, I110800, I111018, I111048, I111331, I114647, I116344, I15922, I15923, I15924, I15925, I15926, I15927, I15928, I15929, I15930, I15932, I15933, I15934, I15935, I15936, I15937, I15938, I15939, I15940, I15941, I15942, I15943, I15944, I15945, I15946, I15947, I15948, I25627, I25629, I25630, I67443, I67444, I67445, I67446, I70489, I70521, I70549, I70550, I70551, I72167, I72168, I73981, I73993, I74924, I75987, I78415, I80476, I82994, I82995, I83035, I83038, I94551, I94774, I95359, I17444, I19342, I19348, I19349, I19350, I19351, I26388, I26389, I26390, I26391, I26392, I26393, I26394, I26395, I26396, I68167, I68168, I68169, I68170, I68986, I68987, I69206, I69210, I69407, I69495, I70569, I70570, I74298, I74357, I74358, I74498, I74501, I75695, I75696, I77521, I80396, I80933, I80996, I85589, I85590, I89811, I94799, I95368, I95426, I95761, I97982, I108075, I110310, I110311, I110802, I116552, I14301, I14302, I14303, I14304, I14305, I14306, I14307, I14308, I16401, I18132, I18149, I19343, I19344, I20436, I21863, I25649, I25650, I25651, I25652, I69709, I69710, I69923, I73147, I74359, I69745^c, I110162^c, I120332^c, I120333^c, I67803^c, I74339^c, I75250^c, I84333^c, I89763^c, I9858^c, I9859^c, I74323^c, I74394^c, I126691^c, I126906^c, I6570^c, I74322^c, I81244^c, I81268^c, I84212^c, I87145^c, I94789^c, I95295^c, I95784^c</p>
--	---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Tabelle werden ausschließlich die für das vorliegend bewertungsrelevante Anwendungsgebiet relevanten ICD-10-GM-Codes und Alpha-ID aufgeführt.

a: Jardiance® 10 mg Filmtabletten. Entsprechen der Fachinformation von Jardiance® wird die Dosierung von 10 mg Empagliflozin zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie von Patienten mit Herzinsuffizienz empfohlen.

b: Jardiance® 25 mg Filmtabletten: Entsprechen der Fachinformation von Jardiance® wird die Dosierung von 25 mg Empagliflozin ausschließlich zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 empfohlen.

c: Sternschlüsselnummern sind sekundäre Schlüsselnummern und dürfen nicht als alleinige Schlüsselnummern verwendet werden, sondern immer nur zusammen mit einer anderen primären Schlüsselnummer. Die primäre Schlüsselnummer wird in diesem Fall durch ein angehängtes Kreuz gekennzeichnet. Als primäre Schlüsselnummern für I43.0* - I43.2*, I43.8* sind A36.8†, E85.-†, E63.9†, sowie M10.0-† und E05.-† angegeben. Für diese vorgesehenen Kombinationen sind die Alpha-IDs hier aufgeführt. Darüber hinaus kann jede primäre Schlüsselnummer verwendet werden, wenn die Kombination medizinisch sinnvoll ist (siehe auch [DIMDI - ICD-10-GM Version 2022](#) sowie [DIMDI - ICD-10-GM Version 2022](#), abgerufen am 11.03.2022).

ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; DIMDI: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; GM: German Modification; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer

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 erhaltener Ejektionsfraktion angewendet. ^b	03.03.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Das für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Anwendungsgebiet ergibt sich aus der Erweiterung des für Empagliflozin (Jardiance®) zugelassenen Anwendungsgebietes von „Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet“ zu „Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz angewendet“. Die neu von der Zulassung umfasste Patientenpopulation leitet sich aus der zulassungsbe gründenden Studie EMPEROR-Preserved ab und umfasst Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von >40%. Im Kontext der vorliegenden Nutzenbewertung wird das neue Anwendungsgebiet als chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) bezeichnet. HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion		

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<u>Diabetes mellitus Typ 2^a</u> Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Diabetes mellitus Typ 2 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 ^b
<u>Herzinsuffizienz</u> Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet.	17.06.2021
a: Aktueller Wortlaut des Anwendungsgebiets (Änderung der Zulassung mit Datum 19.01.2017). b: Datum der Erteilung der Erstzulassung für Empagliflozin (Jardiance®).	

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 erhaltener Ejektionsfraktion angewendet.	Eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome.
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 Unterstreichung zu markieren. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

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).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für erwachsene Patienten¹ mit chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt:

- „eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankungen, wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome“².

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (BI) folgt der Festlegung des G-BA und erbringt den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Empagliflozin im vorliegenden neuen Anwendungsgebiet gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT.

Hierzu wird die randomisierte kontrollierte Studie EMPEROR-Preserved (1245.110) herangezogen, welche Empagliflozin zusätzlich zu einer leitliniengerechten patientenindividuellen Behandlung der Grunderkrankungen sowie der Begleitsymptome im Vergleich zu einer solchen Behandlung allein (+ Placebo) untersucht.

¹ Im vorliegenden Dossier wird für personenbezogene Bezeichnungen das generische Maskulinum in einem verallgemeinernden Sinne für Personen jeglichen Geschlechtes verwendet.

² Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-044. Empagliflozin zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz; 2016

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 für das vorliegende Anwendungsgebiet der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion werden basierend auf den Ergebnissen der bewertungsrelevanten EMPEROR-Preserved Studie abgeleitet.

In der Gesamtschau ergibt sich für Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Der Zusatznutzen begründet sich durch beträchtliche Vorteile hinsichtlich der Morbidität (insbesondere Vermeidung von Hospitalisierungen), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und bezüglich Nebenwirkungen (insbesondere Reduktion der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ergebnisse).

Die Ergebnisse der Studie EMPEROR-Preserved sind in nachfolgender Tabelle dargestellt und werden anschließend zusammenfassend beschrieben.

Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Empagliflozin

EMPEROR-Preserved Endpunkt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
Mortalität	
Gesamtmortalität	nicht quantifizierbar Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
HR ^a : 1,00 [0,87; 1,15]; p=0,9893	
Kardiovaskulärer Tod	
HR ^a : 0,91 [0,76; 1,09]; p=0,2951	
Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (primärer Endpunkt)	
<i>Ergebnisse siehe unter Morbidität</i>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EMPEROR-Preserved Endpunkt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
Morbidität	
Herzinsuffizienz-spezifische Morbidität	
Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (primärer Endpunkt)	beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg
HR ^a : 0,79 [0,69; 0,90]; p=0,0003	
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	
<u>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</u> HR ^a : 0,71 [0,60; 0,83]; p<0,0001	
<u>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (inkl. wiederholter Ereignisse)</u> HR ^a : 0,73 [0,61; 0,88]; p=0,0009	
<u>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz mit intensivmedizinischer Behandlung (ICU/CCU)</u> HR ^a : 0,71 [0,52; 0,97]; p=0,0321	
Weitere Endpunkte zur Herzinsuffizienz-spezifischen Morbidität	
Intensivierung der Diuretika-Therapie	beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg
<u>Intensivierung der Diuretika-Therapie</u> HR ^a : 0,76 [0,67; 0,86]; p<0,0001	
<u>Intensivierung der Diuretika-Therapie (inkl. wiederholter Ereignisse)</u> HR ^a : 0,73 [0,65; 0,82]; p<0,0001	
KCCQ-CSS, KCCQ-TSS	
Ergebnisse siehe unter <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>	
Begleiterkrankungsbezogene und allgemeine Morbidität	
Gesamthospitalisierungen	beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg
<u>Hospitalisierung jeglicher Ursache</u> HR ^a : 0,92 [0,85; 0,99]; p=0,0322	
<u>Hospitalisierung jeglicher Ursache (inkl. wiederholter Ereignisse)</u> HR ^a : 0,93 [0,85; 1,01]; p=0,1012	
<u>Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache</u> HR ^a : 0,92 [0,85; 0,99]; p=0,0253	
Weitere Endpunkte zur kardiovaskulären Morbidität	
Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache	
HR ^a : 0,85 [0,77; 0,94]; p=0,0020	
MACE-3	
HR ^a : 0,97 [0,83; 1,13]; p=0,7073	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EMPEROR-Preserved Endpunkt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)	
HR ^a : 1,24 [0,81; 1,90]; p=0,3230	
Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)	
HR ^a : 1,10 [0,82; 1,47]; p=0,5393	
Transitorische ischämische Attacke	
HR ^a : 0,74 [0,41; 1,32]; p=0,3050	
Vorhofflimmern	
HR ^a : 1,00 [0,77; 1,29]; p=0,9790	
Entwicklung eines Diabetes mellitus	
HR ^a : 0,84 [0,65; 1,07]; p=0,1539	
Renale Morbidität	
Kombinierter renaler Endpunkt^b	
HR ^a : 0,95 [0,73; 1,24]; p=0,7243	
Akute Nierenschädigung	
HR ^a : 0,73 [0,56; 0,95]; p=0,0193	
Neigung der eGFR	
Differenz: 1,36 ml/min/1,73 m ² pro Jahr [1,06; 1,66]; p<0,0001	
Lebensqualität und Gesundheitszustand	
Lebensqualität (KCCQ)	
KCCQ-OSS	
<u>Veränderung um mindestens 5 Punkte (MCID)</u>	
<u>Verschlechterung zu Woche 52</u>	
RR ^c : 0,81 [0,74; 0,88]; p<0,0001	
<u>Verschlechterung zum geplanten Behandlungsende^d</u>	
RR ^c : 0,84 [0,78; 0,92]; p<0,0001	
<u>Verbesserung zu Woche 52</u>	
RR ^c : 1,07 [1,02; 1,13]; p=0,0121	
<u>Verbesserung zum geplanten Behandlungsende^d</u>	
RR ^c : 1,12 [1,06; 1,19]; p<0,0001	
<u>Veränderung um mindestens 15 Punkte</u>	
<u>Verschlechterung zu Woche 52</u>	
RR ^c : 0,75 [0,65; 0,87]; p=0,0002	
<u>Verschlechterung zum geplanten Behandlungsende^d</u>	
RR ^c : 0,87 [0,77; 1,00]; p=0,0455	
	beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p style="text-align: center;">EMPEROR-Preserved</p> <p style="text-align: center;">Endpunkt</p>	<p style="text-align: center;">Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</p>
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
<p><u>Verbesserung zu Woche 52</u> RR^c: 1,05 [0,96; 1,15]; p=0,2962</p> <p><u>Verbesserung zu Woche 52 (mit Ceiling-Korrektur)^e</u> RR^c: 1,10 [1,04; 1,17]; p=0,0016</p> <p><u>Verbesserung zum geplanten Behandlungsende^d</u> RR^c: 1,07 [0,98; 1,17]; p=0,1353</p> <p><u>Verbesserung zum geplanten Behandlungsende^d (mit Ceiling-Korrektur)^e</u> RR^c: 1,10 [1,04; 1,17]; p=0,0018</p>	
KCCQ-CSS	
<p><u>Veränderung um mindestens 5 Punkte (MCID)</u></p> <p><u>Verschlechterung zu Woche 52</u> RR^c: 0,86 [0,79; 0,94]; p=0,0005</p> <p><u>Verschlechterung zum geplanten Behandlungsende^d</u> RR^c: 0,87 [0,80; 0,94]; p=0,0004</p> <p><u>Verbesserung zu Woche 52</u> RR^c: 1,08 [1,02; 1,14]; p=0,0072</p> <p><u>Verbesserung zum geplanten Behandlungsende^d</u> RR^c: 1,08 [1,02; 1,14]; p=0,0085</p> <p><u>Veränderung um mindestens 15 Punkte</u></p> <p><u>Verschlechterung zu Woche 52</u> RR^c: 0,80 [0,69; 0,92]; p=0,0015</p> <p><u>Verschlechterung zum geplanten Behandlungsende^d</u> RR^c: 0,78 [0,68; 0,88]; p=0,0001</p> <p><u>Verbesserung zu Woche 52</u> RR^c: 1,03 [0,94; 1,12]; p=0,5808</p> <p><u>Verbesserung zu Woche 52 (mit Ceiling-Korrektur)^e</u> RR^c: 1,05 [0,99; 1,11]; p=0,1176</p> <p><u>Verbesserung zum geplanten Behandlungsende^d</u> RR^c: 1,11 [1,01; 1,22]; p=0,0269</p> <p><u>Verbesserung zum geplanten Behandlungsende^d (mit Ceiling-Korrektur)^e</u> RR^c: 1,11 [1,04; 1,17]; p=0,0005</p>	
KCCQ-TSS	
<p><u>Veränderung um mindestens 5 Punkte (MCID)</u></p> <p><u>Verschlechterung zu Woche 52</u> RR^c: 0,82 [0,75; 0,89]; p<0,0001</p> <p><u>Verschlechterung zum geplanten Behandlungsende^d</u> RR^c: 0,84 [0,77; 0,91]; p<0,0001</p> <p><u>Verbesserung zu Woche 52</u> RR^c: 1,10 [1,04; 1,16]; p=0,0008</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p style="text-align: center;">EMPEROR-Preserved</p> <p style="text-align: center;">Endpunkt</p>	<p style="text-align: center;">Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</p>
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
<p><u>Verbesserung zum geplanten Behandlungsende^d</u> RR^c: 1,09 [1,04; 1,15]; p=0,0012</p> <p><u>Veränderung um mindestens 15 Punkte</u></p> <p><u>Verschlechterung zu Woche 52</u> RR^c: 0,75 [0,65; 0,86]; p<0,0001</p> <p><u>Verschlechterung zum geplanten Behandlungsende^d</u> RR^c: 0,75 [0,66; 0,85]; p<0,0001</p> <p><u>Verbesserung zu Woche 52</u> RR^c: 1,08 [0,99; 1,18]; p=0,0655</p> <p><u>Verbesserung zu Woche 52 (mit Ceiling-Korrektur)^e</u> RR^c: 1,09 [1,04; 1,15]; p=0,0002</p> <p><u>Verbesserung zum geplanten Behandlungsende^d</u> RR^c: 1,08 [1,00; 1,17]; p=0,0617</p> <p><u>Verbesserung zum geplanten Behandlungsende^d (mit Ceiling-Korrektur)^e</u> RR^c: 1,11 [1,06; 1,16]; p<0,0001</p>	
Gesundheitszustand (EQ-VAS)	
<p><u>Veränderung um mindestens 7 Punkte</u></p> <p><u>Verschlechterung zu Woche 52</u> RR^c: 0,92 [0,84; 0,99]; p=0,0372</p> <p><u>Verschlechterung zum geplanten Behandlungsende^d</u> RR^c: 0,90 [0,83; 0,98]; p=0,0126</p> <p><u>Verbesserung zu Woche 52</u> RR^c: 1,05 [0,98; 1,12]; p=0,1454</p> <p><u>Verbesserung zum geplanten Behandlungsende^d</u> RR^c: 1,03 [0,96; 1,10]; p=0,4085</p> <p><u>Veränderung um mindestens 10 Punkte</u></p> <p><u>Verschlechterung zu Woche 52</u> RR^c: 0,92 [0,84; 1,00]; p=0,0439</p> <p><u>Verschlechterung zum geplanten Behandlungsende^d</u> RR^c: 0,90 [0,83; 0,98]; p=0,0152</p> <p><u>Verbesserung zu Woche 52</u> RR^c: 1,04 [0,98; 1,12]; p=0,1868</p> <p><u>Verbesserung zum geplanten Behandlungsende^d</u> RR^c: 1,02 [0,95; 1,09]; p=0,5649</p> <p><u>Veränderung um mindestens 15 Punkte</u></p> <p><u>Verschlechterung zu Woche 52</u> RR^c: 0,91 [0,81; 1,02]; p=0,0941</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EMPEROR-Preserved Endpunkt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
<u>Verschlechterung zum geplanten Behandlungsende^d</u> RR ^c : 0,94 [0,84; 1,05]; p=0,2956	
<u>Verbesserung zu Woche 52</u> RR ^c : 1,05 [0,96; 1,15]; p=0,2699	
<u>Verbesserung zu Woche 52 (mit Ceiling-Korrektur)^e</u> RR ^c : 1,06 [0,99; 1,14]; p=0,1139	
<u>Verbesserung zum geplanten Behandlungsende^d</u> RR ^c : 1,04 [0,95; 1,14]; p=0,3787	
<u>Verbesserung zum geplanten Behandlungsende^d (mit Ceiling-Korrektur)^e</u> RR ^c : 1,04 [0,96; 1,12]; p=0,3091	
Nebenwirkungen	
Gesamtraten UE	
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades	beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg
<u>Gesamtrate</u> RR ^f : 0,99 [0,97; 1,01]; p=0,5232 <u>Gesamtrate ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse</u> RR ^e : 1,00 [0,98; 1,02]; p=0,9756	
Gesamtrate SUE	
<u>Gesamtrate</u> RR ^f : 0,93 [0,88; 0,98]; p=0,0043 <u>Gesamtrate ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse</u> RR ^f : 0,93 [0,87; 0,99]; p=0,0192	
Gesamtrate schwerer UE	
<u>Gesamtrate</u> RR ^f : 0,92 [0,85; 1,00]; p=0,0523 <u>Gesamtrate ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse</u> RR ^f : 1,01 [0,90; 1,12]; p=0,8724	
UE, die zum Therapieabbruch führten	
<u>Gesamtrate</u> RR ^f : 1,03 [0,93; 1,15]; p=0,5360	
Präspezifizierte UE und UE nach SOC und PT^g	
SOC Herzerkrankungen	Vorteil (UE, SUE)
<u>SOC Herzerkrankungen (UE)</u> RR ^f : 0,87 [0,81; 0,94]; p=0,0002 <u>PT Herzinsuffizienz (UE)</u> RR ^f : 0,75 [0,67; 0,84]; p<0,0001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EMPEROR-Preserved Endpunkt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
<u>SOC Herzerkrankungen (SUE)</u> RR ^f : 0,84 [0,77; 0,91]; p<0,0001	
<u>PT Herzinsuffizienz (SUE)</u> RR ^f : 0,75 [0,67; 0,84]; p<0,0001	
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
<u>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE)</u> RR ^f : 0,86 [0,79; 0,93]; p=0,0002	
<u>PT Diabetes mellitus (UE)</u> RR ^f : 0,67 [0,55; 0,82]; p=0,0001	
<u>PT Hyperurikämie (UE)</u> RR ^f : 0,63 [0,51; 0,78]; p<0,0001	
<u>PT Gicht (UE)</u> RR ^f : 0,63 [0,45; 0,87]; p=0,0053	
<u>PT Diabetes mellitus Typ 2 (UE)</u> RR ^f : 0,60 [0,37; 0,98]; p=0,0386	
<u>PT Appetit vermindert (UE)</u> RR ^f : 0,55 [0,32; 0,96]; p=0,031	
<u>PT Hypomagnesiämie (UE)</u> RR ^f : 0,25 [0,12; 0,54]; p=0,0001	
<u>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE)</u> RR ^f : 0,74 [0,56; 0,97]; p=0,0289	Vorteil (UE, SUE)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
<u>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UE)</u> RR ^f : 0,88 [0,79; 0,97]; p=0,0144	
<u>PT Schmerz in einer Extremität (UE)</u> RR ^f : 0,60 [0,42; 0,85]; p=0,0034	
<u>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SUE)</u> RR ^f : 0,70 [0,49; 0,98]; p=0,0393	Vorteil (SUE)
SOC Untersuchungen	
<u>SOC Untersuchungen (UE)</u> RR ^f : 0,82 [0,71; 0,95]; p=0,0081	Vorteil (UE)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
<u>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE)</u> RR ^f : 0,75 [0,64; 0,88]; p=0,0003	
<u>PT Anämie (UE)</u> RR ^f : 0,71 [0,58; 0,89]; p=0,0022	Vorteil (UE, SUE)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EMPEROR-Preserved Endpunkt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
<u>PT Eisenmangelanämie (UE)</u> RR ^f : 0,56 [0,35; 0,91]; p=0,0173	
<u>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUE)</u> RR ^f : 0,55 [0,36; 0,84]; p=0,0046	
SOC Gefäßerkrankungen	
<u>PT Hypotonie (UE)</u> RR ^f : 1,23 [1,02; 1,48]; p=0,0277	
<u>PT Hypertensive Krise (UE)</u> RR ^f : 0,41 [0,21; 0,77]; p=0,0044	
<u>PT Hypertensive Krise (SUE)</u> RR ^f : 0,41 [0,21; 0,77]; p=0,0044	
Volumenmangel (narrow BIcMQ) (UE)	Nachteile (UE) und Vorteil (UE, SUE)
RR ^f : 1,24 [1,07; 1,44]; p=0,0038	
Hypotonie (BIcMQ) (UE)	
RR ^f : 1,21 [1,03; 1,41]; p=0,0187	
Symptomatische Hypotonie (gemäß Prüfarzt) (UE)	
RR ^f : 1,26 [1,03; 1,54]; p=0,0260	
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
<u>PT Harnwegsinfektionen (UE)</u> RR ^f : 1,30 [1,08; 1,57]; p=0,0056	Nachteil (UE)
Harnwegsinfektionen (narrow Sub BIcMQ) (UE)	
RR ^f : 1,22 [1,04; 1,43]; p=0,0160	
Genitalinfektionen (narrow BIcMQ) (UE)	
RR ^f : 3,04 [1,88; 4,90]; p<0,0001	
Akutes Nierenversagen (narrow SMQ) (SUE)	Vorteil (SUE)
RR ^f : 0,76 [0,61; 0,96]; p=0,0198	
Leberschaden (narrow SMQ) (UE)	Vorteil (UE)
RR ^f : 0,74 [0,58; 0,94]; p=0,0120	
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
<u>SOC Erkrankungen Atemwege, Brustraum und Mediastinum (SUE)</u> RR ^f : 0,75 [0,59; 0,95]; p=0,0159	Vorteil (SUE)
<u>PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (UE)</u> RR ^f : 0,60 [0,44; 0,83]; p=0,0018	
Allergische Hautreaktionen (BIcMQ) (UE)	Nachteil (UE)
RR ^f : 1,44 [1,02; 2,03]; p=0,0358	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EMPEROR-Preserved Endpunkt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Vorteil (SUE)
<u>PT Basalzellkarzinom (UE)</u> RR ^f : 0,53 [0,29; 0,95]; p=0,0308 <u>PT Basalzellkarzinom (SUE)</u> RR ^f : 0,53 [0,29; 0,95]; p=0,0308	
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Nachteil (UE)
<u>PT Hauteinriss (UE)</u> RR ^f : 1,87 [1,02; 3,42]; p=0,0390	
<p>a: Ein HR<1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Empagliflozin-Therapie an.</p> <p>b: Definiert als eines der folgenden Ereignisse: chronische Dialyse, Nierentransplantation, eine anhaltende Abnahme der eGFR (CKD-EPI)_{cr} um mehr als 40% oder eine anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer Baseline eGFR ≥30 ml/min/1,73 m²) bzw. <10 ml/min/1,73 m² (bei Patienten mit einer Baseline eGFR <30 ml/min/1,73 m²).</p> <p>c: Für „Verschlechterung“ zeigte ein RR<1 einen Behandlungseffekt zugunsten der Empagliflozin-Therapie an, für „Verbesserung“ entsprechend ein RR>1.</p> <p>d: Für die Analyse wird der letzte Wert, der innerhalb der geplanten Behandlungsperiode für den Patienten erhoben wurde, berücksichtigt.</p> <p>e: In dieser Analyse wurden Patienten mit >85 Punkten zum Studienbeginn als Responder gewertet, wenn ihr Wert zum Erhebungszeitpunkt „Woche 52“ weiterhin >85 Punkte war.</p> <p>f: Ein RR<1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Empagliflozin-Therapie an.</p> <p>g: Es werden ausschließlich Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen) für Ereignisse jeglichen Schweregrads und für schwerwiegende Ereignisse dargestellt. Ergebnisse zu allen Ereignissen, inkl. schweren und statistisch nicht signifikanten Ereignissen, sind im separaten Anhang 4-G enthalten.</p> <p>BIcMQ: BI-customised MedDRA Query; CCU: Coronary Care Unit; (CKD-EPI)_{cr}: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel (Kreatinin-basiert); CSS: Clinical Summary Score; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-VAS: European Quality of Life Visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; ICU: Intensivstation; KI: Konfidenzintervall; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; m²: Quadratmeter; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MCID: Minimal klinisch relevante Differenz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; min: Minute; ml: Milliliter; OSS: Overall Summary Score; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardised MedDRA Queries (standardisierte MedDRA-Abfrage); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); TSS: Total Symptom Score; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)</p>	

Mortalität

In der EMPEROR-Preserved Studie ist für die nicht konfirmatorisch angelegten Mortalitäts-Endpunkte eine niedrigere Rate an Sterbefällen unter Empagliflozin zu beobachten. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Für den Mortalitäts-assoziierten primären Endpunkt „Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin.

Morbidität

Herzinsuffizienz-spezifische Morbidität

Für die in der EMPEROR-Preserved Studie untersuchten Endpunkte zur Herzinsuffizienz-spezifischen Morbidität zeigen sich deutliche signifikante Vorteile für Empagliflozin über alle untersuchten Endpunkte, Operationalisierungen und Schweregrade hinweg, sowohl für Hospitalisierungs-Endpunkte (auch für akut lebensbedrohliche Ereignisse, die eine intensivmedizinischer Behandlung erforderlich machten) als auch für die symptomatische Verschlechterung (Notwendigkeit zur Intensivierung der Diuretika-Therapie). Die Vorteile von Empagliflozin hinsichtlich der Herzinsuffizienz-spezifischen Morbidität zeigen sich auch in den Auswertungen der Symptomscores Clinical Summary Score (CSS) und Total Symptom Score (TSS) des krankheitsspezifischen Lebensqualitäts-Fragebogens Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ): Unter Empagliflozin erleiden signifikant weniger Patienten eine symptomatische Verschlechterung und zugleich kann für signifikant mehr Patienten eine Verbesserung erreicht werden.

Begleiterkrankungsbezogene und allgemeine Morbidität

Neben der indikationsbezogenen Morbidität wurden in der Studie EMPEROR-Preserved auch weitere Endpunkte zur Untersuchung der begleiterkrankungsbezogenen und allgemeinen Morbidität erhoben.

Gesamthospitalisierungen

In den Auswertungen zu „Gesamthospitalisierungen“ zeigt sich für die *Zeit bis zum ersten Auftreten von Hospitalisierung jeglicher Ursache* sowie die *Zeit bis zum ersten Auftreten von Hospitalisierung jeglicher Ursache oder Tod jeglicher Ursache* jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin. Zusätzlich ist auch für „Hospitalisierung jeglicher Ursache inklusive wiederholter Ereignisse“ ein konsistenter numerischer Vorteil zu beobachten.

Kardiovaskuläre Morbidität

Für den in der Studie EMPEROR-Preserved präspezifizierten Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache“ zur umfassenden Betrachtung der kardiovaskulären Morbidität wird unter Empagliflozin eine statistisch signifikante Risikoreduktion erreicht.

Für die übrigen zur Untersuchung der kardiovaskulären Morbidität berichteten Endpunkte „MACE-3“, „Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)“, „Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)“, „Transitorische ischämische Attacke“ und „Vorhofflimmern“ lässt sich jeweils kein signifikanter Behandlungsunterschied von Empagliflozin gegenüber der Vergleichstherapie feststellen.

Metabolische Morbidität

Zur Untersuchung der metabolischen Morbidität wurde in der Studie EMPEROR-Preserved der Endpunkt „Entwicklung eines Diabetes mellitus“ präspezifiziert, für den ein numerischer Vorteil für Empagliflozin gegenüber der Vergleichstherapie zu beobachten ist.

Renale Morbidität

Die renale Morbidität wurde präspezifiziert als „Neigung der eGFR“, „Kombinierter renaler Endpunkt“ sowie als *Zeit bis zur akuten Nierenschädigung* erhoben. Die Ergebnisse zeigen einen statistisch signifikant geringeren Nierenfunktionsverlust und signifikante Vorteile hinsichtlich *schwerwiegender* renaler Morbidität (Akute Nierenschädigung, konsistent mit dem Vorteil für „Akutes Nierenversagen“ erfasst als narrow Standardised MedDRA Query [SMQ]) und bestätigen damit den in anderen Indikationen bereits nachgewiesenen nephroprotektiven Nutzen von Empagliflozin. Für den kombinierten renalen Endpunkt ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand

KCCQ

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der EMPEROR-Preserved Studie mit dem krankheitsspezifischen und im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz validierten Fragebogen KCCQ erfasst. Für den Overall Summary Score (OSS), der die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Herzinsuffizienz-Patienten umfassend abbildet, werden konsistente Vorteile über unterschiedliche Responsekriterien (5 Punkte, 15 Punkte), Erhebungszeitpunkte (Woche 52, „Last Value“) und Operationalisierungen („Verschlechterung“, „Verbesserung“) hinweg erreicht. Zum Responsekriterium von 5 Punkten, das einer validierten und anerkannten Minimal Clinically Important Difference (MCID) im vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht, zeigen sich durchgängig signifikante Vorteile für Empagliflozin. Die Analysen unter Verwendung eines Responsekriteriums von 15% der Skalenspannweite (15 Punkte) bestätigen die klinisch bedeutsamen Vorteile hinsichtlich der Lebensqualität.

EQ-VAS

Auch für die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands – gemessen mithilfe der visuellen Analogskala (EQ-VAS) des European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D)-Fragebogens – zeigen sich Vorteile durch die Behandlung mit Empagliflozin. Für die Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte lassen sich jeweils statistisch signifikante Vorteile nachweisen. Die Auswertungen zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte und zur Verbesserung (≥ 7 Punkte, ≥ 10 Punkte, ≥ 15 Punkte) zeigen durchgängig konsistente numerische Vorteile, für die jedoch jeweils keine statistische Signifikanz erreicht wird.

Nebenwirkungen

Unter der Behandlung mit Empagliflozin wird eine statistisch signifikante Verringerung der Gesamtrate *schwerwiegender* unerwünschte Ereignisse (SUE) (auch unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse) erzielt. Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrads, *schwerer* UE und UE, die zum Therapieabbruch führen, lässt sich kein Behandlungsunterschied nachweisen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für präspezifizierte UE-Konzepte sowie UE nach SOC (System Organ Class nach Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]) und PT (Preferred Terms nach MedDRA) sind eine Vielzahl an Vorteilen von Empagliflozin zu beobachten, denen kaum Nachteile gegenüberstehen (keine Nachteile für SUE).

Insgesamt zeigt sich im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse ein umfassend positives Bild für Empagliflozin, sowohl hinsichtlich der Verringerung erkrankungsbezogener Ereignisse als auch in Bezug auf nicht-kardiovaskuläre Ereignisse, für die sich in übergeordneten Konzepten wie auch auf PT-Ebene signifikante Risikoreduktionen auch für *schwerwiegende* unerwünschte Ereignisse zeigen.

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 erhaltener 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 Preserved Studie handelt es sich um eine große (N=5.988) multizentrische (622 Studienzentren in 23 Ländern), randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie der Phase III, die Empagliflozin gegenüber Placebo bei erwachsenen Patienten mit HFpEF untersucht (Evidenzstufe I b).

Unter Berücksichtigung der Evidenzstufe, der Studiengröße und -qualität (geringes Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene) und der Validität der Endpunkte der EMPEROR-Preserved Studie wird eine sehr hohe Aussagekraft der Nachweise erreicht. Die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnissicherheit der Studie EMPEROR-Preserved ist aufgrund der Studiengröße, der Beobachtungsdauer (Median 2,15 Jahre) und der konsistenten Vorteile von Empagliflozin für patientenrelevante Endpunkte über unterschiedliche Endpunktkategorien hinweg ebenfalls als sehr hoch einzustufen, sodass sich gesamthaft ein „**Beleg**“ für einen Zusatznutzen für Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten lässt.

Ein hoher Anteil an Studienteilnehmer wurde in Europa 44,9% bzw. in OECD (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung)-Ländern (71,4%) randomisiert. Effektmodifikationen, die auf einen von der Gesamtpopulation abweichenden Zusatznutzen hinsichtlich des Versorgungskontexts oder in einer medizinisch eindeutig abgrenzbaren Subgruppe schließen lassen, wurden nicht beobachtet. Die Ergebnisse der Studie EMPEROR-Preserved sind somit vollumfänglich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und als Gesamtaussage zur bewertungsrelevanten Population zu werten.

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 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der konsistent mit dem numerischen Vorteil der Mortalitätsendpunkte ist. 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 signifikanten Verbesserung der Herzinsuffizienz-spezifischen Morbidität wie auch der begleiterkrankungsbezogenen und allgemeinen Morbidität wider.

Durch die Behandlung mit Empagliflozin wird eine deutliche Verringerung der Herzinsuffizienz-bedingten Morbidität konsistent über unterschiedliche Endpunkte und Schweregrade hinweg und damit eine bedeutsame Verlangsamung der Krankheitsprogression erreicht. Konkret zeigt sich dies in der Reduktion von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (auch für akut lebensbedrohliche Ereignisse mit intensivmedizinischer Behandlung), einer deutlichen für den Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung (KCCQ-CSS/TSS) und einer Verringerung der symptomatischen Verschlechterung (Diuretika-Intensivierung). Ein verminderter Bedarf an Diuretika schafft zudem eine therapeutische Reserve, die bei später einsetzender Verschlechterung der Erkrankung zum Einsatz kommen kann.

Im Hinblick auf die begleiterkrankungsbezogene und allgemeine Morbidität zeigt Empagliflozin signifikante Vorteile hinsichtlich Gesamthospitalisierungen, kardiovaskulären Hospitalisierungen und der renalen Morbidität (Verlangsamung des Nierenfunktionsverlusts, Vermeidung schwerwiegender renaler Ereignisse). Der Erhalt der Nierenfunktion ist eine Voraussetzung, dass essentielle lebenswichtige Arzneimittel wie auch prognoseverbessernde

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapien eingesetzt werden können. Deshalb ist der nephroprotektive Vorteil von Empagliflozin von hohem therapeutischem Stellenwert für die Patienten.

Ereignissen, die eine Krankenhausbehandlung erforderlich machen, liegt eine schwere Verschlechterung der Krankheitssituation zugrunde. Entsprechend werden Hospitalisierungen gemäß § 4 Absatz 13 Satz 3 Arzneimittelgesetz (AMG) als schwerwiegende Ereignisse eingestuft. Eine Verschlechterung der Symptomatik, die eine Diuretika-Intensivierung erfordert, ist für den Patienten spürbar. Ebenso ist eine patientenberichtete Veränderung der Symptome, die mit einem validierten krankheitsspezifischen Instrument erhoben werden und mittels adäquater Responsekriterien (insbesondere MCID) eine Verbesserung oder Verschlechterung nachweist, für den Patienten deutlich spürbar.

Folglich wird auf der Grundlage der Ergebnisse der EMPEROR-Preserved Studie unter der Behandlung mit Empagliflozin eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verringerung schwerwiegender Symptome bzw. Folgekomplikationen und einer deutlichen für den Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung gegenüber der zVT erreicht. Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist das Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie *Morbidität* als beträchtlich einzustufen.

In der Kategorie *gesundheitsbezogene Lebensqualität* folgt der beträchtliche Zusatznutzen von Empagliflozin aus den klinisch relevanten Vorteilen von Empagliflozin gegenüber der zVT basierend auf patientenberichteten Ergebnissen zur krankheitsspezifischen Lebensqualität (KCCQ-OSS) und zum allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-VAS). Die Responderanalysen zum KCCQ-OSS belegen durchgängig klinisch relevante Vorteile gegenüber der zVT – unabhängig von der Höhe des untersuchten Responsekriteriums, der Operationalisierung als „Verbesserung“ oder „Verschlechterung“, sowie dem Erhebungszeitpunkt. Die Ergebnisse zum Endpunkt EQ-VAS zeigen konsistente Ergebnisse, die jedoch nicht durchgängig statistische Signifikanz erreichen. Eine Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder des allgemeinen Gesundheitszustands, die mittels adäquater Responsekriterien (insbesondere MCID) eine Verbesserung oder Verschlechterung nachweist, ist für den Patienten spürbar. Zusammenfassend begründen die Ergebnisse der EMPEROR-Preserved Studie für Empagliflozin eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustands im Vergleich zur zVT. Gemäß AM-NutzenV wird das Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie *gesundheitsbezogene Lebensqualität* als beträchtlich eingestuft.

In der Kategorie *Nebenwirkungen* ergibt sich in der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen aus der EMPEROR-Preserved Studie ebenfalls ein deutlicher Vorteil für Empagliflozin gegenüber der zVT. Dies wird insbesondere in der Verringerung der Gesamtrate schwerwiegender Ereignisse deutlich, für die sich auch unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin gegenüber der zVT zeigt. Der therapeutische Nutzen von Empagliflozin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gegenüber der zVT zeigt sich in einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen wie auch in einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen und ist gemäß AM-NutzenV in seinem Ausmaß als beträchtlich einzustufen.

Zusammenfassend weist Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens auf.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie EMPEROR-Preserved und unter Berücksichtigung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise sowie der Ergebnissicherheit liegt für die Behandlung mit Empagliflozin von Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion gemäß AM-NutzenV insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Da es sich bei der chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion um eine unheilbare und schwerwiegende Krankheit handelt, für die bislang keine medikamentösen Therapien zur Verfügung stand, die einen therapierelevanten Nutzen gezeigt haben, sind die in der EMPEROR-Preserved Studie gezeigten patientenrelevanten Vorteile durch Empagliflozin von höchstem therapeutischem Stellenwert. Mit Empagliflozin steht erstmals eine spezifische, zugelassene und prognoseverbessernde Behandlungsoption für Patienten mit HFpEF zur Verfügung.

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 für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Zielpopulation ergibt sich aus der Erweiterung des für Empagliflozin (Jardiance®) zugelassenen Anwendungsgebietes von „Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet“ zu „Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz angewendet“. Die neu von der Zulassung umfasste Patientenpopulation leitet sich aus der zulassungsbegründenden Studie EMPEROR-Preserved ab und umfasst Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von >40% (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, HFpEF).

Entsprechend den Einschlusskriterien der Studie EMPEROR-Preserved waren Patienten der NYHA-Klassen II bis IV, für die Studie geeignet. Patienten der NYHA-Klasse I weisen entsprechend der Definition der NYHA keine Symptome in Ruhe und unter Belastungsbedingungen auf.

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)

Die HFpEF ist eine unheilbare chronisch progrediente Erkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität, die gravierende Auswirkungen auf die Lebensqualität hat. Bis zur Zulassung von Empagliflozin existierten für Patienten mit HFpEF keine spezifisch zugelassenen Arzneimittel. Die bisher im Anwendungsgebiet durchgeführten Studien zeigten für keinen der untersuchten Wirkstoffe einen eindeutigen therapierelevanten Nutzen. Im Gegensatz zur HFREF (Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion) fehlen für Patienten mit HFpEF insbesondere prognose- und lebensqualitätsverbessernde medikamentöse Therapien. Daher ist der therapeutische Bedarf sehr hoch.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Als Therapieziele nennt die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Chronische Herzinsuffizienz insbesondere die Verringerung der Sterblichkeit der Patienten sowie der Rate an Krankenhauseinweisungen, die Hemmung der Progression der Erkrankung, die Milderung der Symptome und die Verbesserung bzw. den Erhalt der Lebensqualität und soziale Teilhabe, die Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit, sowie die Vermeidung bzw. Verringerung nachteiliger Effekte auf die Entstehung bzw. den Verlauf von Komorbiditäten.

Mit Empagliflozin steht erstmals im Anwendungsgebiet der HFpEF eine zugelassene, sichere und wirksame Therapie zur Verfügung, mit der mehrere Therapieziele parallel erreicht werden und die zugleich eine Vielzahl weiterer Therapievorzüge in sich vereint:

- Therapierelevanter Nutzen und positive Beeinflussung mehrerer Therapieziele
Empagliflozin zeigt relevante deutliche Vorteile insbesondere hinsichtlich Hospitalisierungen, Symptomatik, Lebensqualität und renaler Morbidität.
- Pleiotrope Effekte und Reduktion von Polypharmazie
Durch seine günstigen renalen und metabolischen Effekte bietet Empagliflozin einen indikationsübergreifenden Therapieansatz, mit dem mehrere Erkrankungen bzw. Komorbiditäten zugleich positiv beeinflusst werden können und Polypharmazie reduziert werden kann.
- Erhalt der Nierenfunktion
Der Erhalt der Nierenfunktion hat neben dem unmittelbaren Nutzen auch mittelbare Vorteile, da beispielsweise lebenswichtige Arzneimittel (z. B. Diuretika bei akuter Dekompensation) und prognoseverbessernde Medikamente zur Behandlung von Grunderkrankungen und Komorbiditäten nur bei einer ausreichenden Nierenfunktion sicher und wirksam eingesetzt werden können.

Vor dem Hintergrund der Vielzahl der bisher erfolglos durchgeführten Studien und dem Fehlen spezifischer medikamentöser Therapieoptionen stellt die Zulassung von Empagliflozin einen Meilenstein in der Behandlung von Patienten mit HFpEF dar. Empagliflozin schließt eine bisher bestehende Therapielücke, indem es in vielfacher Hinsicht zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs beiträgt. Damit stellt Empagliflozin einen Durchbruch in der Therapie von Patienten mit HFpEF dar.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 erhaltener Ejektionsfraktion angewendet.	1.269.606 - 1.399.727

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

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)

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 erhaltener Ejektionsfraktion angewendet.	Gesamte Zielpopulation	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	1.269.606 - 1.399.727

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

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 erhaltener Ejektionsfraktion angewendet.	Empagliflozin (Jardiance®): 660,03 €

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	Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Jardiance® wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion angewendet.	Eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus 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 „Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz“. 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 Diabetes mellitus Typ 2 kann eine Therapie mit Empagliflozin 10 mg bis zu einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von 20 ml/min/1,73 m² oder einer Kreatinin-Clearance (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. Eine altersabhängige Dosisanpassung ist nicht erforderlich. 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.

Natriumabhängige Glukose-Cotransporter-2 (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 Therapie 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-Anhydroglucitol (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.