

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: 28.03.2022

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	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

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
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion)
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion)
mg	Milligramm
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B)
PZN	Pharmazentralnummer
SGLT-2	Sodium-Glucose-linked Transporter 2 (natriumabhängiger Glukose-Cotransporter 2)
SoC	Standard of Care

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
14016973	EU/1/14/930/003	25 mg*	14 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 Diabetes mellitus Typ 2 indiziert
mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer

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 (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 [1]. Dies führt zu einer erhöhten Glukoseausscheidung durch die Niere und trägt in der Folge dazu bei, den erhöhten Blutzuckerspiegel bei Patienten¹ mit Diabetes mellitus Typ 2 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-Converting-Enzym (ACE)-Hemmern, zu einer hämodynamisch bedingten Absenkung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR); in der Langzeitbehandlung verringert sich allerdings der jährliche Abfall der eGFR und wirkt damit der Progression der Niereninsuffizienz entgegen [2, 3]. Des Weiteren resultiert die erhöhte Natriumausscheidung in einer osmotischen Diurese mit Abnahme der Volumenüberladung, in einer Verringerung des Blutdrucks, einer geringeren Vorlast und Nachlast des Herzens, mit einer Abnahme der linksventrikulären Wandspannung (d.h. niedrigere Werte des N-terminales Prohormons des natriuretischen Peptids Typ B [NT-proBNP]) und einer Abnahme der sympathischen Aktivität. Weitere Auswirkungen sind eine Abnahme des Körpergewichts und eine Erhöhung des

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

Hämatokriten [4–7]. Da Empagliflozin diese vielfältigen pathophysiologischen Prozesse positiv beeinflusst, die sowohl bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) wie auch bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) eine wichtige Rolle spielen, wirkt Empagliflozin bei Patienten mit Herzinsuffizienz unabhängig von der Ejektionsfraktion [8–10].

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 [11]. 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 [6, 12].

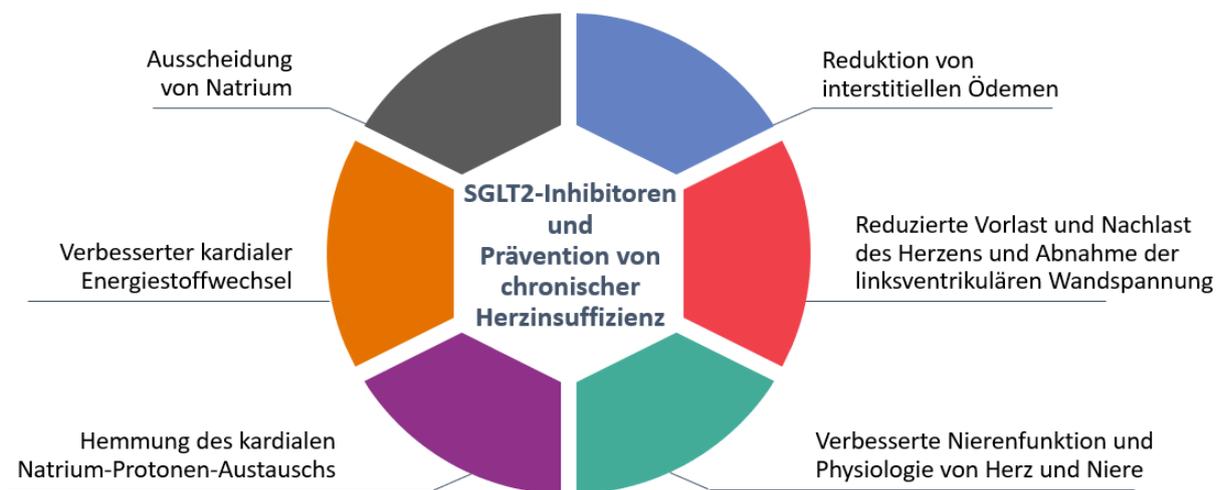


Abbildung 1: Diskutierte positive Effekte von SGLT-2-Inhibitoren bei chronischer Herzinsuffizienz

Quelle: modifiziert nach [11]

Empagliflozin (Jardiance®) wurde initial zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen, die klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurde in mehreren Phase III-Studien nachgewiesen [13]. Die kardiovaskuläre Outcome-Studie EMPA-REG OUTCOME® untersuchte schließlich Empagliflozin gegenüber Placebo (jeweils vor dem Hintergrund von „Standard of Care“ [SoC]) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 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 [14–16]. Post-hoc-Analysen konnten zeigen, dass die Risikoreduktion für kardiovaskulären

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz größtenteils unabhängig vom hypoglykämischen Effekt von Empagliflozin war, dies wurde auch bei anderen SGLT-2-Inhibitoren beobachtet [17–25]. Die daraufhin initiierten Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved untersuchten Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter bzw. erhaltener Ejektionsfraktion. Beide Studien konnten belegen, dass die positiven kardialen Effekte und der positive Einfluss auf die Nierenfunktion von Empagliflozin bei Patienten mit Herzinsuffizienz unabhängig von der Ejektionsfraktion und vom Vorhandensein eines Diabetes mellitus Typ 2 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 erhaltener Ejektionsfraktion angewendet ^b	Nein	03.03.2022	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>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 zulassungsbegründenden 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.</p> <p>HFpEF: Heart Failure with preserved Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion)</p>			

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

Die Angaben wurden der Fachinformation von Empagliflozin (Jardiance[®]) entnommen [26].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
<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®).	

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 [26].

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 [26].

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. Heise T, Jordan J, Wanner C, Heer M, Macha S, Mattheus M et al. Pharmacodynamic Effects of Single and Multiple Doses of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes. *Clinical therapeutics* 2016; 38(10):2265–76. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.09.001.
2. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Eynatten M von, Mattheus M et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2016; 375(4):323–34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.
3. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *The New England journal of medicine* 2020; 383(15):1413–24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
4. Kaseda S, Zipes DP. Contraction-excitation feedback in the atria: a cause of changes in refractoriness. *Journal of the American College of Cardiology* 1988; 11(6):1327–36. doi: 10.1016/0735-1097(88)90300-2.
5. Walters TE, Lee G, Spence S, Larobina M, Atkinson V, Antippa P et al. 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. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 2014; 7(6):1189–97. doi: 10.1161/CIRCEP.114.001894.
6. Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology* 2018; 72(15):1845–55. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.040.
7. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C et al. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. *Circulation* 2020; 142(11):1028–39. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045691.

8. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine* 2021; 385(16):1451–61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
9. Rau M, Thiele K, Hartmann N-UK, Schuh A, Altiok E, Möllmann J et al. Empagliflozin does not change cardiac index nor systemic vascular resistance but rapidly improves left ventricular filling pressure in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1):6. doi: 10.1186/s12933-020-01175-5.
10. Omar M, Jensen J, Frederiksen PH, Kistorp C, Videbæk L, Poulsen MK et al. Effect of Empagliflozin on Hemodynamics in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 76(23):2740–51. doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.005.
11. Farkouh ME, Verma S. Prevention of Heart Failure With SGLT-2 Inhibition: Insights From CVD-REAL. *Journal of the American College of Cardiology* 2018; 71(22):2507–10. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.078.
12. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action. *JAMA cardiology* 2017; 2(9):1025–9. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2275.
13. Levine MJ. Empagliflozin for Type 2 Diabetes Mellitus: An Overview of Phase 3 Clinical Trials. *Current diabetes reviews* 2017; 13(4):405–23. doi: 10.2174/1573399812666160613113556.
14. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2015; 373(22):2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
15. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *European heart journal* 2016; 37(19):1526–34. doi: 10.1093/eurheartj/ehv728.
16. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, Zinman B, Lachin JM, Wanner C et al. 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. *European heart journal* 2018; 39(5):363–70. doi: 10.1093/eurheartj/ehx511.
17. Bergenstal RM, Bailey CJ, Kendall DM. Type 2 diabetes: assessing the relative risks and benefits of glucose-lowering medications. *The American journal of medicine* 2010; 123(4):374 e 9 -18. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.07.017.
18. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine* 2013; 369(14):1317–26. doi: 10.1056/NEJMoa1307684.

19. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2013; 369(14):1327–35. doi: 10.1056/NEJMoa1305889.
20. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ et al. 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. *The lancet. Diabetes & endocrinology* 2014; 2(5):369–84. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70208-0.
21. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2015; 373(3):232–42. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.
22. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *The New England journal of medicine* 2015; 373(23):2247–57. doi: 10.1056/NEJMoa1509225.
23. Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, Wanner C, Hehnke U, Kaspers S et al. Improvement in Cardiovascular Outcomes With Empagliflozin Is Independent of Glycemic Control. *Circulation* 2018; 138(17):1904–7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035759.
24. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes care* 2018; 41(2):356–63. doi: 10.2337/dc17-1096.
25. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England journal of medicine* 2019; 381(21):1995–2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
26. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Jardiance®. Stand: März 2022; 2022.