

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Empagliflozin (Jardiance[®])

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 1

*Empagliflozin zur Behandlung
des Typ-2-Diabetes mellitus*

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.08.2014

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Inhaltsverzeichnis | 1 |
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen | 5 |
| 1.1 Administrative Informationen | 6 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 7 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 9 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 11 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 12 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 29 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung..... | 35 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 48 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|-------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 6 |
| Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens | 6 |
| Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels..... | 6 |
| Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel..... | 7 |
| Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 9 |
| Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 10 |
| Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 11 |
| Tabelle 1-8: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Empagliflozin im Vergleich zu Placebo in der Monotherapie | 13 |
| Tabelle 1-9: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zu Glimperid in der Zweifachtherapie mit Metformin..... | 16 |
| Tabelle 1-10: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Empagliflozin im Vergleich zu Placebo in der oralen Dreifachtherapie | 19 |
| Tabelle 1-11: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Empagliflozin im Vergleich zu Placebo in der <i>add-on</i> -Therapie zu Insulin (\pm OAD)..... | 21 |
| Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 23 |
| Tabelle 1-13: Endpunkte mit einem Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zu Glimperid in der Zweifachtherapie mit Metformin..... | 25 |
| Tabelle 1-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 33 |
| Tabelle 1-15: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 34 |
| Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 35 |
| Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) | 37 |
| Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 39 |
| Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete) | 45 |
| Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) | 46 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ATC | Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation |
| BMI | <i>Body mass index</i> |
| DBP | Diastolischer Blutdruck (engl. <i>diastolic blood pressure</i>) |
| DDG | Deutsche Diabetes Gesellschaft |
| DGIM | Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin |
| DPP | Dipeptidylpeptidase |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GLP | <i>Glucagon-like Peptid</i> |
| HbA1c | Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins |
| KI | Konfidenzintervall |
| MACE | <i>Major adverse cardiovascular events</i> |
| OAD | Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika |
| PG | Plasmaglukose |
| RD | Risikodifferenz |
| RR | Relatives Risiko |
| SBP | Systolischer Blutdruck (engl. <i>systolic blood pressure</i>) |
| SGLT-2 | Natriumabhängiger Glukose-Cotransporter 2 (<i>sodium-glucose linked transporter 2</i>) |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse |
| T2DM | Diabetes mellitus Typ 2 |
| UE | Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse |
| ZVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---------------------|----------------------|
| Wirkstoff: | Empagliflozin |
| Handelsname: | Jardiance® |
| ATC-Code: | A10BX12 |

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

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

Empagliflozin und andere SGLT-2-Inhibitoren weisen einen neuen Wirkmechanismus auf, der unabhängig von Betazellfunktion und Insulinresistenz ist. Dadurch besteht ein Unterschied zu anderen OAD, die eine Blutzuckersenkung bei T2DM bewirken, indem sie die Insulinsensitivität erhöhen (Metformin, Pioglitazon), die Insulinsekretion steigern (Sulfonylharnstoffe, Glinide), den Abbau von Oligo- und Polysacchariden hemmen und damit die Resorption von Glukose reduzieren (α -Glucosidase-Hemmer) oder glukoseabhängig die Insulinsekretion steigern (DPP-4-Inhibitoren). Neben diesen OAD kommen zu injizierende GLP-1-Analoga zum Einsatz, die glukoseabhängig die Insulinsekretion fördern sowie kurz-, intermediär- oder langwirkende Insuline.

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

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|
| <p>Jardiance[®] ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als^b:</p> <p><u>Monotherapie</u> Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.</p> | 22.05.2014 | A |
| <p><u>Add-on-Kombinationstherapie</u> In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.</p> | 22.05.2014 | B, C |
| <p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Die Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich für die Monotherapie und <i>add-on</i>-Kombinationstherapie. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m² haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden.</p> | | |

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
|--|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Monotherapie | Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) |
| B | Zweifachtherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel | Metformin+Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) |
| C | Dreifachtherapie mit mehr als einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (C1) Kombinationstherapie mit Insulin (\pm OAD) (C2) | Metformin+Humaninsulin ¹ |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. 1: Bei Metforminunverträglichkeit/-kontraindikation stellt allein Humaninsulin die ZVT dar. | | |

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

Am 29.05.2013 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt, bei dem der G-BA die in der Tabelle 1-7 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) zur Behandlung des T2DM mit Empagliflozin empfohlen hat.

Im vorliegenden Dossier wird den seitens des G-BA empfohlenen Vergleichstherapien gefolgt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Im vorliegenden Dossier wird die Datenlage zu den vier Indikationsgebieten von Empagliflozin dargelegt, für die eine Zulassung durch die EMA (*European Medicines Agency*) erteilt wurde. Mit der Zulassung wird der medizinische Nutzen sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von Empagliflozin durch die EMA bestätigt.

Monotherapie (Kodierung A)

Der Nutzen von Empagliflozin in der Monotherapie wird durch die Zulassungsstudie für die Monotherapie (Studie 1245.20) belegt. In dieser Placebo-kontrollierten Studie wurden 676 Patienten mit T2DM mit Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg oder Placebo für 24 Wochen behandelt.

Die in Tabelle 1-8 zusammengefassten Ergebnisse zeigen, dass Empagliflozin in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo den HbA1c-Wert signifikant senkt. Darüber hinaus werden im Vergleich zu Placebo das Körpergewicht und der Blutdruck signifikant reduziert. In Bezug auf die Gesamtrate von UE sowie die Häufigkeit von Harnwegsinfektionen, kardiovaskulären Ereignissen (MACE-4), 'Studienabbrüchen aufgrund von UE', Anzahl von SUE und bestätigten, symptomatischen (PG <54 md/dl) und schweren Hypoglykämien bestand kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Empagliflozin-Behandlungsgruppen und Placebo. Patienten beider Studienarme mit Empagliflozin hatten häufiger Genitalinfektionen, die milder oder moderater Ausprägung waren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Empagliflozin im Vergleich zu Placebo in der Monotherapie

| Patientenrelevanter Endpunkt | Empagliflozin 10 mg | Empagliflozin 25 mg | Placebo |
|---|----------------------------|----------------------------|---------|
| HbA1c-Änderung (Placebo-korrigierte Veränderung im Vergleich zu <i>baseline</i> ; adj. MWD [95%-KI]) | -0,74% [-0,88; -0,59] | -0,85% [-0,99; -0,71] | – |
| Gewichtsveränderung (Placebo-korrigierte Veränderung im Vergleich zu <i>baseline</i> ; adj. MWD [95%-KI]) | -1,93 kg [-2,41; -1,45] | -2,15 kg [-2,63; -1,67] | – |
| Änderung des systolischen Blutdrucks (Placebo-korrigierte Veränderung im Vergleich zu <i>baseline</i> ; adj. MWD [95%-KI]) | -2,6 mmHg [-4,9; -0,4] | -3,4 mmHg [-5,7; -1,2] | – |
| Änderung des diastolischen Blutdrucks (Placebo-korrigierte Veränderung im Vergleich zu <i>baseline</i> ; adj. MWD [95%-KI]) | -0,6 mmHg [-1,9; 0,8] | -1,5 mmHg [-2,8; -0,1] | – |
| Gesamtrate UE (Anteil der Patienten) | 54,9% | 60,5% | 61,1% |
| Harnwegsinfektionen (Anteil der Patienten) | 6,7% | 5,4% | 5,2% |
| Genitalinfektionen (Anteil der Patienten) | 3,1% | 4,0% | 0% |
| Kardiovaskuläre Ereignisse (Anteil der Patienten mit MACE-4 ¹) | 0,4% | 0,9% | 0,9% |
| Studienabbrüche aufgrund von UE (Anteil der Patienten) | 0,9% | 1,8% | 3,5% |
| SUE (Anteil der Patienten) | 3,6% | 2,2% | 2,6% |
| Bestätigte Hypoglykämien (Anteil der Patienten) | 0,4% | 0,4% | 0,4% |
| Symptomatische Hypoglykämien (PG <54 mg/dl; Anteil der Patienten) | n.a. | n.a. | n.a. |
| Schwere Hypoglykämien (Anteil der Patienten) | n.a. | n.a. | n.a. |

Adj.: Adjustiert; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; MACE: *Major adverse cardiovascular events*; MWD: Mittelwertdifferenz; n.a.: nicht aufgetreten; PG: Plasmaglukose; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/ unerwünschte Ereignisse

1: MACE-4: Kombiniertes kardiovaskuläres Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris

Zweifachtherapie (Kodierung B)

Für die Bestimmung des Zusatznutzens von Empagliflozin vs. Glimepirid in der Zweifachtherapie mit Metformin wurde die direkt vergleichende Zulassungsstudie 1245.28 nach 104-wöchiger Behandlungsdauer verwendet, in der 1.545 Patienten entweder Empagliflozin 25 mg oder Glimepirid 1-4 mg zusätzlich zur Metformin-Hintergrundtherapie (≥ 1.500 mg/d oder maximal tolerierte Dosis) erhielten. Zur Bewertung der Empagliflozin 10 mg-Dosierung wurden zwei adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher durchgeführt. Für diese konnten zusätzlich zu der Studie 1245.28 jeweils eine weitere Studie aus dem Studienprogramm von Empagliflozin (Studie 1275.1) und von Linagliptin (1218.20) verwendet werden. Aufgrund der 52-wöchigen Studiendauer der Studie 1275.1 gingen einheitlich die Ergebnisse für 52 Wochen in die indirekten Vergleiche ein (siehe Modul 4B, Abschnitt 4.2 für Details). Zusätzlich wurden für 104 Wochen Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Nachdem alle drei für die indirekten Vergleiche verwendeten Studien von Boehringer Ingelheim ein vergleichbares Studiendesign aufweisen, im gleichen Zeitraum mit vergleichbaren Studienpopulationen durchgeführt wurden und die indirekten Vergleich auf Basis der individuellen Patienten-Daten nach einer akzeptierten Methodik berechnet wurden, weisen diese indirekten Vergleiche den bestmöglichen Validitätsgrad auf.

Die Ergebnisse für die indirekten Vergleiche und den direkten Vergleich sind in Tabelle 1-9 getrennt dargestellt. Zusätzlich erfolgt darin eine Bewertung der Konsistenz der Ergebnisse, die die Grundlage für die Einstufung der Ergebnissicherheit bzgl. der Zusatznutzeneinstufung im 2. Teil von Abschnitt 1.5 ist.

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

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

Bei drei Endpunkten (Gesamtrate UE, Harnwegsinfektionen, kardiovaskuläre Ereignisse [MACE-3]) war einheitlich kein Unterschied zwischen Empagliflozin und Glimepirid vorhanden.

Bei vier Endpunkten (Erreichung eines kontrollierten Blutdrucks, Genitalinfektionen, Studienabbrüche aufgrund von UE, SUE) waren die Ergebnisse der indirekten Vergleiche und des direkten Vergleichs uneinheitlich. Die Zahl der Patienten, die einen SBP/DBP <140/90 mmHg erreichten, war beim direkten Vergleich bei Empagliflozin im Vergleich zu Glimepirid

statistisch signifikant größer. Nachdem auch bei einem indirekten Vergleich eine Tendenz zu einer erhöhten *responder*-Rate vorhanden war, wird dies als Anhaltspunkt für eine klinisch relevante Blutdrucksenkung durch Empagliflozin gewertet. Da Studienabbrüche aufgrund von UE bei einem indirekten Vergleich und dem direkten Vergleich nicht signifikant unterschiedlich waren wie auch bei anderen im Dossier beschriebenen Studien (Tabelle 1-8, Tabelle 1-10, Tabelle 1-11) wird von einem Zufallsbefund bei dem einen indirekten Vergleich zu Empagliflozin 10 mg und keinem Effekt bei diesem Endpunkt ausgegangen. Bei SUE trat nur bei dem direkten Vergleich ein statistisch signifikanter Effekt auf. Nachdem dieses Ergebnis bei den anderen im Dossier beschriebenen Studien (Tabelle 1-8, Tabelle 1-10, Tabelle 1-11) für beide Empagliflozin-Dosierungen im Vergleich zu Placebo nicht zu beobachten war und für Glimpirid keine Verbesserung bei SUE anzunehmen ist, ist auch hier von einem Zufallsbefund auszugehen. Die Zahl der Patienten mit Genitalinfektionen war unter Empagliflozin vs. Glimpirid bei einem indirekten Vergleich und dem direkten Vergleich erhöht. Dies ist in Einklang mit den Ergebnissen der im Dossier dargestellten Placebo-kontrollierten Studien und stellt eine durch den Wirkmechanismus bedingte Nebenwirkung der SGLT-2-Inhibitoren dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zu Glimепирид in der Zweifachtherapie mit Metformin

| Patientenrelevanter Endpunkt | Empagliflozin 10 mg+ Metformin vs. Glimепирид+Metformin Indirekter Vergleich I (Studien 1275.1 und 1245.28) und indirekter Vergleich II (Studien 1275.1 und 1218.20) Jeweils 52 Wochen | Empagliflozin 25 mg+ Metformin vs. Glimепирид+Metformin Direkter Vergleich Studie 1245.28 104 Wochen | Konsistenz der Ergebnisse der indirekten Vergleiche und des direkten Vergleichs |
|---|--|---|--|
| Veränderung im HbA1c Absolute Veränderung im HbA1c im Vergleich zu <i>baseline</i> <i>Responder</i> -Analyse bezüglich des Anteils der Patienten mit HbA1c-Zielwert-Erreichung <7% | Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: MWD: -0,11 [-0,34; 0,12] II: MWD: 0,01 [-0,22; 0,24] | Statistisch signifikant stärkere Reduktion: adj. MWD: -0,11 [-0,19; -0,02] | Keine Konsistenz: Signifikantes Ergebnis des direkten Vergleichs bei absoluter HbA1c-Veränderung |
| | Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: RR: 0,98 [0,67; 1,43] II: RR: 0,82 [0,55; 1,25] | Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 1,09 [0,94; 1,27] | |
| Gewichtsveränderung (Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion >5% [BMI >27 und <35 kg/m ² bei <i>baseline</i>] und >10% [BMI ≥35 kg/m ² bei <i>baseline</i>]) | Statistisch signifikant höhere <i>responder</i> -Rate: I: RR: 20,32 [9,15; 45,14] II: RR: 17,59 [6,05; 51,14] | Statistisch signifikant höhere <i>responder</i> -Rate: RR: 9,50 [5,42; 16,63] | Konsistenz: Signifikantes Ergebnis bei allen Vergleichen |
| Blutdruckänderung (Anteil der Patienten mit SBP/DBP <140/90 mmHg (bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck bei <i>baseline</i>)) | Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: RR: 1,22 [0,88; 1,69] II: RR: 0,91 [0,63; 1,30] | Statistisch signifikant höhere <i>responder</i> -Rate: RR: 1,63 [1,36; 1,95] | Keine Konsistenz: Signifikantes Ergebnis des direkten Vergleichs |
| Gesamtrate UE (Anteil der Patienten) | Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: RR: 0,90 [0,77; 1,06] II: RR: 0,92 [0,78; 1,08] | Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 1,00 [0,96; 1,04] | Konsistenz: Kein signifikantes Ergebnis bei allen Vergleichen |
| Harnwegsinfektionen (Anteil der Patienten) | Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: RR: 1,07 [0,53; 2,16] II: RR: 0,95 [0,45; 1,99] | Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 1,05 [0,82; 1,35] | Konsistenz: Kein signifikantes Ergebnis bei allen Vergleichen |
| Genitalinfektionen (Anteil der Patienten) | Statistisch signifikant höhere Rate beim indirekten Vergleich I: I: RR: 5,57 [2,07; 14,98] II: RR: 2,42 [0,50; 11,73] | Statistisch signifikant höhere Rate: RR: 5,40 [3,25; 8,98] | Keine Konsistenz: Übereinstimmend signifikantes Ergebnis des indirekten Vergleichs I und des direkten Vergleichs |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Patientenrelevanter Endpunkt | Empagliflozin 10 mg+ Metformin vs. Glimепirid+Metformin Indirekter Vergleich I (Studien 1275.1 und 1245.28) und indirekter Vergleich II (Studien 1275.1 und 1218.20) Jeweils 52 Wochen | Empagliflozin 25 mg+ Metformin vs. Glimепirid+Metformin Direkter Vergleich Studie 1245.28 104 Wochen | Konsistenz der Ergebnisse der indirekten Vergleiche und des direkten Vergleichs |
|--|--|--|--|
| Kardiovaskuläre Ereignisse (Anteil der Patienten mit MACE-3 ¹) | Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: RD: 0,01 [-0,00; 0,03] II: RR: 0,17 [0,01; 3,41] | Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 0,75 [0,35; 1,62] | Konsistenz: Kein signifikantes Ergebnis bei allen Vergleichen |
| Studienabbrüche aufgrund von UE (Anteil der Patienten) | Kein statistisch signifikanter Unterschied beim indirekten Vergleich II: I: RR: 3,81 [1,06; 13,67] II: RR: 1,22 [0,36; 4,09] | Kein statistisch signifikanter Unterschied: RR: 1,17 [0,75; 1,83] | Keine Konsistenz: Übereinstimmendes nicht signifikantes Ergebnis des indirekten Vergleich II und des direkten Vergleichs |
| SUE (Anteil der Patienten) | Kein statistisch signifikanter Unterschied: I: RR: 0,85 [0,30; 2,42] II: RR: 0,61 [0,21; 1,76] | Statistisch signifikant höhere Rate: RR: 1,33 [1,03; 1,72] | Keine Konsistenz: Signifikantes Ergebnis des direkten Vergleichs |
| Bestätigte Hypoglykämien (Anteil der Patienten) | Statistisch signifikant niedrigere Rate: I: RR: 0,03 [0,01; 0,17] II: RR: 0,07 [0,01; 0,43] | Statistisch signifikant niedrigere Rate: RR: 0,10 [0,07; 0,16] | Konsistenz: Signifikantes Ergebnis bei allen Vergleichen |
| Bestätigte Hypoglykämien nach Woche 16 (Anteil der Patienten) | Statistisch signifikant niedrigere Rate ² RD: -0,14 [-0,17; -0,11] RD: -0,16 [-0,20; -0,13] | Statistisch signifikant niedrigere Rate: RR: 0,09 [0,05; 0,16] | Konsistenz: Signifikantes Ergebnis bei allen Vergleichen |
| Symptomatische Hypoglykämien (PG ≤54 mg/dl; Anteil der Patienten) | Statistisch signifikant niedrigere Rate ² RD: -0,06 [-0,08; -0,04] RD: -0,08 [-0,10; -0,06] | Statistisch signifikant niedrigere Rate: RR: 0,08 [0,03; 0,20] | Konsistenz: Signifikantes Ergebnis bei allen Vergleichen |
| Schwere Hypoglykämien (Anteil der Patienten) | Da im Gegensatz zu Glimепirid+Metformin bei Empagliflozin+Metformin keine schweren Hypoglykämien aufgetreten sind, war die Berechnung indirekter Vergleiche nicht möglich | In der Glimепirid+Metformin-Gruppe traten zwei schwere Hypoglykämien auf, während unter Empagliflozin 25 mg+Metformin keine schwere Hypoglykämie auftrat | Die Beleglage ergibt sich durch die Abwesenheit von schweren Hypoglykämien bei Empagliflozin im direkten Vergleich im Vergleich zur ZVT und in der für die indirekten Vergleiche verwendeten Studie 1275.1 |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Patientenrelevanter Endpunkt | Empagliflozin 10 mg+ Metformin vs. Glimепirid+Metformin Indirekter Vergleich I (Studien 1275.1 und 1245.28) und indirekter Vergleich II (Studien 1275.1 und 1218.20) Jeweils 52 Wochen | Empagliflozin 25 mg+ Metformin vs. Glimепirid+Metformin Direkter Vergleich Studie 1245.28 104 Wochen | Konsistenz der Ergebnisse der indirekten Vergleiche und des direkten Vergleichs |
|--|---|--|--|
| <p>adj.: Adjustiert; DBP: Diastolischer Blutdruck (engl. <i>diastolic blood pressure</i>); HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; MACE: <i>Major adverse cardiovascular events</i>; MWD: Mittelwertdifferenz; PG: Plasmaglukose; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SBP: Systolischer Blutdruck (engl. <i>systolic blood pressure</i>); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse</p> <p>1: MACE-3: Kombiniertes kardiovaskuläres Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall</p> <p>2: Aufgrund fehlender Ereignisse in den Empagliflozin-Gruppen der Brückenstudie konnte kein RR berechnet werden</p> | | | |

Orale Dreifachtherapie und *add-on*-Therapie zu Insulin (Kodierung C)

Infolge des Fehlens von direkt vergleichenden Studien und des Fehlens geeigneter Studien für einen indirekten Vergleich ist sowohl für die orale Dreifachtherapie als auch für die *add-on*-Therapie mit Insulin (\pm OAD) kein Vergleich mit der vom G-BA vorgegebenen ZVT Metformin+Humaninsulin¹ möglich.

Orale Dreifachtherapie (Kodierung C1)

Der Nutzen von Empagliflozin in der Dreifachtherapie mit Metformin+Sulfonylharnstoff wird durch die Zulassungsstudie 1245.23 beschrieben. In dieser 24-wöchigen, Placebo-kontrollierten Studie erhielten 666 Patienten mit T2DM Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg oder Placebo zusätzlich zu ihrer aus Metformin+Sulfonylharnstoff bestehenden Hintergrundtherapie.

Die in Tabelle 1-10 zusammengefassten Ergebnisse zeigen, dass Empagliflozin in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo den HbA1c-Wert statistisch signifikant stärker senkt. Darüber hinaus werden im Vergleich zu Placebo das Körpergewicht und der Blutdruck statistisch signifikant positiv beeinflusst. In Bezug auf die Gesamtrate von UE sowie die Häufigkeit von Harnwegsinfektionen, kardiovaskulären Ereignissen, ‘Studienabbrüchen aufgrund von UE’ und der Anzahl von SUE bestand kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Empagliflozin-Behandlungsgruppen und Placebo.

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

Tabelle 1-10: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Empagliflozin im Vergleich zu Placebo in der oralen Dreifachtherapie

| Patientenrelevanter Endpunkt | Empagliflozin 10 mg | Empagliflozin 25 mg | Placebo |
|---|----------------------------|----------------------------|---------|
| HbA1c-Änderung (Placebo-korrigierte Veränderung im Vergleich zu <i>baseline</i> ; adj. MWD [95%-KI]) | -0,64% [-0,77; -0,51] | -0,59% [-0,73; -0,46] | – |
| Gewichtsveränderung (Placebo-korrigierte Veränderung im Vergleich zu <i>baseline</i> ; adj. MWD [95%-KI]) | -1,76 kg [-2,19; -1,34] | -1,99 kg [-2,42; -1,56] | – |

¹ Bei Metforminunverträglichkeit/-kontraindikation stellt allein Humaninsulin die ZVT dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Patientenrelevanter Endpunkt | Empagliflozin 10 mg | Empagliflozin 25 mg | Placebo |
|--|---------------------------|---------------------------|---------|
| Änderung des systolischen Blutdrucks (Placebo-korrigierte Veränderung im Vergleich zu <i>baseline</i> ; adj. MWD [95%-KI]) | -2,7 mmHg [-4,6; -0,8] | -2,1 mmHg [-4,0; -0,2] | – |
| Änderung des diastolischen Blutdrucks (Placebo-korrigierte Veränderung im Vergleich zu <i>baseline</i> ; adj. MWD [95%-KI]) | -0,4 mmHg [-1,6; 0,9] | -0,4 mmHg [-1,6; 0,8] | – |
| Gesamtrate UE (Anteil der Patienten) | 67,9% | 64,1% | 62,7% |
| Harnwegsinfektionen (Anteil der Patienten) | 10,3% | 8,3% | 8,0% |
| Genitalinfektionen (Anteil der Patienten) | 2,7% | 2,3% | 0,9% |
| Kardiovaskuläre Ereignisse (Anteil der Patienten mit MACE-4 ¹) | 0,4% | 0,5% | 0,4% |
| Studienabbrüche aufgrund von UE (Anteil der Patienten) | 2,7% | 3,2% | 3,6% |
| SUE (Anteil der Patienten) | 4,9% | 0,5% | 6,2% |
| Bestätigte Hypoglykämien (Anteil der Patienten) | 16,1% | 11,5% | 8,4% |
| Symptomatische Hypoglykämien (PG <54 mg/dl; Anteil der Patienten) | 3,6% | 3,2% | 2,7% |
| Schwere Hypoglykämien (Anteil der Patienten) | n.a. | n.a. | n.a. |
| <p>Adj.: Adjustiert; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; MACE: <i>Major adverse cardiovascular events</i>; MWD: Mittelwertdifferenz; n.a.: nicht aufgetreten; PG: Plasmaglukose; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse</p> <p>1: MACE-4: Kombiniertes kardiovaskuläres Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris</p> | | | |

Add-on-Therapie zu Insulin (Kodierung C2)

Für die Beschreibung des therapeutischen Nutzens von Empagliflozin in Kombination mit Insulin (\pm ein oder zwei OAD) wurden die Zulassungsstudien 1245.33 und 1245.49 verwendet.

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

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

Die in Tabelle 1-11 zusammengefassten Ergebnisse zeigen, dass die Anwendung von Empagliflozin bei unterschiedlichen Insulin-Regimen (\pm OAD) im Vergleich zu Placebo in beiden Studien zu einer statistisch signifikanten Senkung des HbA1c und des Körpergewichts führte. Im Vergleich zu Placebo hatten mehr Patienten mit Empagliflozin Genitalinfektionen in dieser *add-on* Therapiesituation. Bei vier Endpunkten (systolischer Blutdruck, Harnwegsinfektionen, kardiovaskuläre Ereignisse [MACE-4], Studienabbrüche aufgrund von UE) waren die Ergebnisse der beiden Studien inkonsistent. Unter Einbeziehung der Ergebnisse der oben beschriebenen Studien (Tabelle 1-8, Tabelle 1-9, Tabelle 1-10) und der gesamten Evidenzlage wird von einem positiven Effekt auf den systolischen Blutdruck und keinem Effekt auf die Harnwegsinfektionen, kardiovaskulären Ereignisse (MACE-4) und Studienabbrüche aufgrund von UE durch Empagliflozin im Vergleich zu Placebo ausgegangen. Bei fünf Endpunkten zur Sicherheit und Verträglichkeit (Gesamtrate von UE, SUE, Hypoglykämien [bestätigte, symptomatische, schwere]) war in beiden Studien kein unterschiedlicher Effekt von Empagliflozin vs. Placebo bei einer Hintergrundtherapie mit Insulin (\pm OAD) vorhanden.

Tabelle 1-11: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Empagliflozin im Vergleich zu Placebo in der *add-on*-Therapie zu Insulin (\pm OAD)

| Patientenrelevanter Endpunkt | Studie | Empagliflozin 10 mg | Empagliflozin 25 mg | Placebo |
|---|---------|---------------------------------|---------------------------------|---------|
| HbA1c-Änderung (Placebo-korrigierte Veränderung im Vergleich zu <i>baseline</i> ; adj. MWD [KI]) | 1245.33 | -0,48% 95%-KI [-0,68; -0,29] | -0,69% 95%-KI [-0,89; -0,49] | – |
| | 1245.49 | -0,41% 95%-KI [-0,58; -0,24] | -0,59% 95%-KI [-0,76; -0,42] | – |
| Gewichtsveränderung (Placebo-korrigierte Veränderung im Vergleich zu <i>baseline</i> ; adj. MWD [95%-KI]) | 1245.33 | -3,63 kg [-5,81; -1,45] | -3,12 kg [-5,39; -0,85] | – |
| | 1245.49 | -2,15 kg [-2,99; -1,31] | -2,84 kg [-3,67; -2,00] | – |
| Änderung des systolischen Blutdrucks | 1245.33 | -4,2 mmHg [-7,0; -1,3] | -2,4 mmHg [-5,4; 0,5] | – |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Patientenrelevanter Endpunkt | Studie | Empagliflozin 10 mg | Empagliflozin 25 mg | Placebo |
|--|---------|---------------------------|---------------------------|---------|
| (Placebo-korrigierte Veränderung im Vergleich zu <i>baseline</i> ; adj. MWD [95%-KI]) | 1245.49 | -1,4 mmHg [-3,6; 0,9] | -1,4 mmHg [-3,7; 0,8] | – |
| Änderung des diastolischen Blutdrucks (Placebo-korrigierte Veränderung im Vergleich zu <i>baseline</i> ; adj. MWD [95%-KI]) | 1245.33 | -2,6 mmHg [-4,5; -0,8] | -1,3 [-3,1; 0,6] | – |
| | 1245.49 | -0,4 mmHg [-1,9; 1,0] | -1,6 mmHg [-3,0; -0,2] | – |
| Gesamtrate UE (Anteil der Patienten) | 1245.33 | 84,6% | 87,1% | 87,1% |
| | 1245.49 | 86,0% | 84,7% | 89,9% |
| Harnwegsinfektionen (Anteil der Patienten) | 1245.33 | 14,8% | 11,6% | 8,8% |
| | 1245.49 | 15,6% | 15,3% | 15,4% |
| Genitalinfektionen (Anteil der Patienten) | 1245.33 | 7,7% | 5,2% | 1,8% |
| | 1245.49 | 4,3% | 9,5% | 1,6% |
| Kardiovaskuläre Ereignisse (Anteil der Patienten mit MACE-4 ¹) | 1245.33 | 1,8% | 2,6% | 0,6% |
| | 1245.49 | 0,5% | 1,1% | 1,1% |
| Studienabbrüche aufgrund von UE (Anteil der Patienten) | 1245.33 | 11,2% | 12,9% | 7,6% |
| | 1245.49 | 5,4% | 4,8% | 4,8% |
| SUE (Anteil der Patienten) | 1245.33 | 16,6% | 18,1% | 16,5% |
| | 1245.49 | 10,8% | 11,6% | 11,7% |
| Bestätigte Hypoglykämien (Anteil der Patienten) | 1245.33 | 36,1% | 36,1% | 35,3% |
| | 1245.49 | 51,1% | 57,7% | 58,0% |
| Symptomatische Hypoglykämien (PG <54 mg/dl; Anteil der Patienten) | 1245.33 | 13,0% | 20,0% | 17,1% |
| | 1245.49 | 28,5% | 39,7% | 35,6% |
| Schwere Hypoglykämien (Anteil der Patienten) | 1245.33 | 0% | 1,3% | 0% |
| | 1245.49 | 1,6% | 0,5% | 1,6% |
| adj.: Adjustiert; HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; MACE: <i>Major adverse cardiovascular events</i> ; MWD: Mittelwertdifferenz; n.a.: nicht aufgetreten; PG: Plasmaglukose; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis/unerwünschte Ereignisse | | | | |
| 1: MACE-4: Kombiniertes kardiovaskuläres Ereignis aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Schlaganfall), nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris | | | | |

Geben Sie in Tabelle 1-12 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|------------------------|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Monotherapie | ja |
| B | Zweifachtherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel | ja |
| C | Dreifachtherapie mit mehr als einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (C1) Kombinationstherapie mit Insulin (\pm OAD) (C2) | 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)

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

Monotherapie (Kodierung A)

Da keine direkt vergleichenden Studien vorliegen sowie keine geeigneten Studien für indirekte Vergleiche identifiziert werden konnten, konnte für die Monotherapie kein direkter oder indirekter Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT durchgeführt werden.

Der Nutzen von Empagliflozin wurde bereits in der Zulassungsstudie für die Monotherapie (Studie 1245.20) durch die positiven Effekte von Empagliflozin 10 mg und 25 mg in Hinblick auf die patientenrelevanten Endpunkte HbA1c-Wert, Körpergewicht und Blutdruck bei guter Verträglichkeit (Tabelle 1-8) gezeigt. Durch diese Eigenschaften erfüllt Empagliflozin die in der Nationalen VersorgungsLeitlinie und in internationalen Leitlinien beschriebenen Anforderungen an die Therapie des T2DM. Aufgrund der Konsistenz dieser positiven Effekte von Empagliflozin in der Monotherapie mit den Ergebnissen aus dem Vergleich von Empagliflozin vs. Glimperid in der Zweifachtherapie mit Metformin, spricht aus medizinischer Sicht kein Argument dagegen, den nachfolgend für die Zweifachtherapie beschriebenen Zusatznutzen auch auf die hier untersuchte Monotherapie-Population zu übertragen. Aufgrund fehlender Daten zum direkten Vergleich mit der ZVT ist der Zusatznutzen von Empagliflozin in der Monotherapie jedoch nicht quantifizierbar, weshalb ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen angenommen wird. Von diesem können besonders Patienten profitieren, für die eine Therapie mit Metformin aufgrund von Metformin-Unverträglichkeit nicht geeignet, sowie eine zusätzliche Reduktion des Körpergewichts und Blutdrucks anzustreben ist.

Zweifachtherapie (Kodierung B)

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

Im Vergleich zu Glimperid weist Empagliflozin bei einer vergleichbaren HbA1c-Senkung Vorteile hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren Gewicht und Blutdruck auf. In Hinblick auf mehrere Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit (Gesamtrate UE,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Harnwegsinfektionen, MACE-3, Studienabbruch aufgrund von UE, SUE) ist Empagliflozin mit Glimperid vergleichbar. Die aufgrund des Wirkmechanismus für die Wirkstoffklasse der SGLT-2-Inhibitoren charakteristische Nebenwirkung Genitalinfektion tritt bei Empagliflozin häufiger als bei der ZVT auf, ist meist milder oder moderater Ausprägung und mit Standardtherapie behandelbar. Ein bedeutender Vorteil von Empagliflozin gegenüber Glimperid in der Zweifachtherapie mit Metformin besteht hingegen in der signifikant und klinisch relevant reduzierten Häufigkeit von Hypoglykämien. Dies trifft sowohl auf bestätigte Hypoglykämien (auch nach der 16-wöchigen Titrationsphase), als auch auf symptomatische (PG <54 mg/dl) Hypoglykämien zu. Schwere Hypoglykämien traten unter Empagliflozin im Gegensatz zu Glimperid nicht auf.

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

Auf Ebene der einzelnen Endpunkte ergeben sich für Empagliflozin+Metformin vs. Glimperid+Metformin folgende, in Tabelle 1-13 im Detail dargestellte Zusatznutzeneinstufungen: 1x erheblicher, 3x beträchtlicher, 1x geringer und 1x nicht quantifizierbarer Zusatznutzen sowie 1x geringerer Nutzen.

Tabelle 1-13: Endpunkte mit einem Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zu Glimperid in der Zweifachtherapie mit Metformin

| Patientenrelevanter Endpunkt | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit |
|-------------------------------------|---|---------------------------|
| Gewichtsveränderung | Beträchtlicher Stark ausgeprägter Effekt bei einem Endpunkt, der die Kriterien einer nicht-schwerwiegenden Nebenwirkung erfüllt | Beleg |
| Blutdruckänderung | Geringer Vorliegen eines Zusatznutzens in einem Endpunkt, der die Kriterien einer nicht-schwerwiegenden Nebenwirkung erfüllt | Anhaltspunkt |
| Genitalinfektionen ¹ | Geringerer ¹ Vorliegen einer erhöhten Rate bei einem Endpunkt, der die Kriterien einer nicht-schwerwiegenden Nebenwirkung erfüllt | Hinweis |
| Bestätigte Hypoglykämien | Beträchtlicher | Beleg |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Patientenrelevanter Endpunkt | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit |
|--|--|--------------------|
| | Stark ausgeprägter Effekt bei einem Endpunkt, der die Kriterien einer nicht-schwerwiegende Nebenwirkung erfüllt | |
| Bestätigte Hypoglykämien ab Woche 16 | Beträchtlicher Stark ausgeprägter Effekt bei einem Endpunkt, der die Kriterien einer nicht-schwerwiegende Nebenwirkung erfüllt | Beleg |
| Symptomatische Hypoglykämien (PG <54 mg/dl) | Erheblicher Stark ausgeprägter Effekt bei einem Endpunkt, der die Kriterien einer schwerwiegenden Nebenwirkung erfüllen kann | Beleg |
| Schwere Hypoglykämien | Nicht quantifizierbarer Das Ausmaß ergibt sich aus Ereignissen bei der ZVT bei einem Endpunkt, der die Kriterien einer schwerwiegenden Nebenwirkung erfüllt | Hinweis |
| PG: Plasmaglukose 1: In diesem Fall geringerer Nutzen | | |

Aufgrund der Gesamtbilanz der vorliegenden Zusatznutzeneinstufungen und des Schweregrads der einzelnen Endpunkte wird der Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zu Glimепирид in der Zweifachtherapie mit Metformin als beträchtlich eingestuft. Die Beleglage wird aufgrund des zugrundeliegenden direkten Vergleichs und zweier indirekter Vergleiche als Beleg eingestuft.

Dreifachtherapie und *add-on*-Therapie zu Insulin (Kodierung C)

Infolge des Fehlens direkt vergleichender Studien und des Fehlens geeigneter Studien für einen indirekten Vergleich ist sowohl für die orale Dreifachtherapie als auch für die *add-on*-Therapie mit Insulin (\pm OAD) kein Vergleich mit der vom G-BA vorgegebenen ZVT möglich.

Orale Dreifachtherapie (Kodierung C1)

Der Nutzen von Empagliflozin in der oralen Dreifachtherapie mit Metformin+Sulfonylharnstoff wurde anhand der Studie 1245.23 gezeigt (Tabelle 1-10). In der Kombination mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Metformin+Sulfonylharnstoff liegt unter Empagliflozin im Vergleich zu Placebo eine signifikante Senkung des Blutzuckers, des Körpergewichts und des systolischen Blutdrucks bei vergleichbarem Sicherheitsprofil vor.

Ein direkter Vergleich zur ZVT Humaninsulin+Metformin ist über die Studie 1245.23 nicht möglich. Für einen möglichen indirekten Vergleich in der Dreifachtherapie über den Brückenkomparator Metformin+Placebo konnten keine geeigneten Studien identifiziert werden. Deswegen konnte aufgrund eines Mangels an wissenschaftlichen Daten für die Dreifachtherapie kein direkter oder indirekter Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT durchgeführt werden.

Bei Patienten, für die eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist bzw. andere Gründe einer Insulintherapie entgegenstehen sowie eine Reduktion des Körpergewichts und Blutdrucks anzustreben ist, stellt Empagliflozin eine bedeutende zusätzliche Therapieoption dar, die sich auch in der Gesamtschau der klinischen Studiendaten zeigt, weshalb von einem Zusatznutzen ausgegangen werden kann. In Ermangelung von Daten für die zweckmäßige Vergleichstherapie kann er allerdings nicht quantifiziert werden, weshalb von einem nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen auszugehen ist.

Add-on-Therapie zu Insulin (Kodierung C2)

Ein für die Zusatznutzenbestimmung notwendiger Vergleich von Empagliflozin in Kombination mit Insulin (\pm OAD) gegenüber der ZVT Humaninsulin+Metformin ist theoretisch möglich auf Basis der Zulassungsstudien 1245.33 und 1245.49, bei denen gemäß EMA-Vorgaben zur Charakterisierung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Empagliflozin die Dosierung der Hintergrundtherapie Insulin während der ersten 18 Wochen konstant gehalten wurde. Eine Anpassung der Insulindosierung war erst in der 2. Studienphase erlaubt, wohingegen der G-BA bereits in dieser anfänglichen Studienphase eine Dosisanpassung fordert. Da bei den Studien 1245.33 und 1245.49 nach den ersten 18 Wochen keine erneute Randomisierung der Patienten stattfand, ist es aufgrund der unterschiedlichen Vorbehandlungen nicht möglich, den 2. Abschnitt der beiden Studien isoliert zu betrachten, in denen die Insulindosierung angepasst werden konnte. Dies führte dazu, dass nach Ansicht des G-BA im früheren Verfahren zu Saxagliptin/Metformin aus diesem Grund kein Zusatznutzen abgeleitet werden konnte.

Der medizinische Nutzen von Empagliflozin als Zusatztherapie zu Insulin (\pm ein oder zwei OAD) durch signifikante Senkungen des Blutzuckers (ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko), des Körpergewichts und des Blutdrucks im Vergleich zu Placebo konnte durch beide Studien auch für diese Patientenpopulationen belegt werden (Tabelle 1-11). Darüber hinaus resultierte die Einnahme von Empagliflozin in dieser Therapiesituation in einem geringeren Insulinbedarf als in der Placebo-Gruppe. Abgesehen von einer erhöhten Zahl an Genitalinfektionen wies Empagliflozin ein mit Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil auf. Damit profitieren auch mit unterschiedlichen Insulinregimen behandelte Patienten von einer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verbesserten glykämischen Kontrolle und den zusätzlichen positiven Eigenschaften von Empagliflozin. Aus Sicht von Boehringer Ingelheim hat Empagliflozin deshalb – und unter Berücksichtigung der gesamten verfügbaren Datenlage – auch bei Patienten mit Insulin (\pm OAD) einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, da es im Vergleich zu Placebo den HbA1c-Wert in beiden Studien stärker senkte, ohne dabei mehr Hypoglykämien zu verursachen.

Nachdem die den Zusatznutzeneinstufungen zugrundeliegenden Studien in Übereinstimmung mit deutschen Leitlinien durchgeführt wurden, können die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag übertragen werden. Damit stellt Empagliflozin in der Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie sowie als *add-on*-Therapie zu Insulin eine wichtige zusätzliche Behandlungsoption für Typ-2-Diabetiker mit unterschiedlicher Erkrankungsprogredienz in Deutschland dar.

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

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

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

Aus der Zulassung ergeben sich die folgenden Zielpopulationen:

Zielpopulation Indikation A (Monotherapie)

Eine Behandlung mit Empagliflozin in der Monotherapie ist bei Erwachsenen mit T2DM zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.

Zielpopulation Indikation B (Zweifachtherapie)

Eine Behandlung mit Empagliflozin in der Zweifachtherapie ist bei Erwachsenen mit T2DM zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel einschließlich Insulin² angezeigt, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

Zielpopulation Indikation C (Dreifachtherapie mit mehr als einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel [C1] oder Kombination mit Insulin [±andere blutzuckersenkende Arzneimittel] [C2])

Empagliflozin ist bei Erwachsenen mit T2DM zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als Dreifachtherapie mit mehr als einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (C1) oder als Kombinationstherapie mit Insulin (±OAD) (C2) angezeigt, wenn Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

² Da in allen Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit Insulin als Kombinationspartner keine Unterscheidung zwischen Zwei- und Dreifachtherapie möglich war, wird die Therapie mit Empagliflozin in Kombination mit Insulin bei Indikation C dargestellt.

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

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

Neben der Senkung des Blutzuckers ist der Vermeidung von Hypoglykämien bei der Therapieentscheidung höchste Priorität einzuräumen. Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien, stellen nicht nur eine unter Umständen lebensbedrohliche akute Komplikation dar, sondern tragen auch zum langfristig erhöhten kardiovaskulären Risiko der Typ-2-Diabetiker bei. Der Vermeidung einer Gewichtszunahme kommt ebenfalls eine zentrale Bedeutung zu, da eine abdominale Adipositas die periphere Insulinresistenz steigert. Eine Erhebung in Deutschland zeigt, dass ca. 85% der Typ-2-Diabetiker einen BMI >25 aufweisen und damit als übergewichtig einzustufen sind. Nach Daten des Diabetesregisters DiaRegis, eines Disease-Management-Programms in Nordrhein und aktuell erhobener epidemiologischer Daten liegt bei ca. 80% der Typ-2-Diabetiker bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Deutschland ein Bluthochdruck vor. Trotz antihypertensiver Behandlung erreichen ca. 45% der Diabetiker nicht den angestrebten Blutdruck-Zielbereich. Diese Zahlen veranschaulichen die große Bedeutung von Antidiabetika, die sich positiv auf das Körpergewicht und den Blutdruck auswirken. Nachdem Empagliflozin, wie auch andere SGLT-2-Inhibitoren, im Gegensatz zu konventionellen, die Insulinsensitivität oder -sekretion fördernden Antidiabetika, zu keiner Umverteilung der Glukose im Körper führt, sondern eine gezielte Ausscheidung überschüssiger Glukose bewirkt, trägt es durch die Kombination seiner Eigenschaften zum Schließen dieser therapeutischen Lücke bei.

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

Indikation A (Monotherapie)

Insbesondere Patienten in der Monotherapie, die eine Unverträglichkeit gegenüber Metformin aufweisen, benötigen alternative Therapieoptionen, die eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit aufweisen.

Empagliflozin ist daher in der Monotherapie besonders geeignet für Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit, die eine alternative Therapieoption mit guter Wirksamkeit bzgl. Blutzuckerkontrolle bei positivem Nebenwirkungsprofil (Senkung des Gewichts und Blutdrucks und kein substanzeigenes Hypoglykämierisiko) benötigen.

Indikation B (Zweifachtherapie)

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

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

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

Indikation C (Dreifachtherapie und *add-on*-Therapie zu Insulin)

Aufgrund seines insulinunabhängigen Wirkmechanismus und der positiven Effekte auf Gewicht und Blutdruck ist Empagliflozin besonders geeignet für Patienten, bei denen aufgrund des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums, des Übergewichts und der damit verbundenen Insulinresistenz eine orale Zweifachtherapie den Blutzuckerspiegel nicht mehr ausreichend kontrolliert. In solchen Fällen ist es sinnvoll ein weiteres nicht-insulinotropes und gut kombinierbares OAD (Fragestellung C1) oder eine *add-on*-Therapie zu Insulin (Fragestellung C2) zu einer bereits bestehenden Zweifachtherapie einzusetzen, ohne die Patienten einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien auszusetzen.

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

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

Empagliflozin stellt aufgrund seiner Eigenschaften eine bedeutende zusätzliche Therapieoption in der Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie sowie in der *add-on*-Therapie zu Insulin dar. Empagliflozin lässt sich mit konventionellen Antidiabetika mit anderem Wirkmechanismus gut kombinieren und ist in allen T2DM-Erkrankungsstadien einsetzbar, sofern die Patienten eine ausreichende Nierenfunktion ($eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aufweisen. Die große Bedeutung der neuen Wirkstoffklasse der SGLT-2-Inhibitoren wird durch die Aufnahme in den Behandlungsalgorithmus der Nationalen VersorgungsLeitlinie (DDG/DGIM; Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie) sowie internationaler Leitlinien unterstrichen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-14 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 1-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|------------------------|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Monotherapie | 337.002 |
| B | Zweifachtherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel | 555.128 |
| C | Dreifachtherapie mit mehr als einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (C1) | 68.854 |
| | Kombinationstherapie mit Insulin (\pm OAD) (C2) | 328.263 |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-15 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: 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 | Monotherapie | Erwachsene Patienten mit T2DM zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, bei denen Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und Metformin aufgrund von Unverträglichkeit ungeeignet ist | Nicht quantifizierbar | 337.002 |
| B | Zweifachtherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung sowie ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | Beträchtlich | 555.128 |
| C | Dreifachtherapie mit mehr als einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (C1) Kombinationstherapie mit Insulin (\pm OAD) (C2) | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen mehr als ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (C1) oder Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Insulin (\pm OAD) zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (C2) | Nicht quantifizierbar | 68.854 328.263 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | | | |

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | |
| A | Monotherapie | 657,39 €- 770,72 € | 221.541.744,78 €- 259.734.181,44 € |
| B | Zweifachtherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel | | |
| | Empagliflozin+Metformin | 691,10 €- 870,69 € | 184.759.365,10 €- 232.771.135,29 € |
| | Empagliflozin+Glibenclamid | 701,58 €- 867,67 € | 10.619.114,88 €- 13.133.053,12 € |
| | Empagliflozin+Glimepirid | 727,05 €- 963,11 € | 58.033.858,05 €- 76.876.403,31 € |
| | Empagliflozin+Saxagliptin | 1.164,00 €- 1.277,33 € | 13.142.724,00 €- 14.422.333,03 € |
| | Empagliflozin+Sitagliptin | 1.245,13 €- 1.358,46 | 158.242.326,57 €- 172.645.322,94 € |
| | Empagliflozin+Vildagliptin | 1.180,07€- 1.293,40 € | 54.781.209,54 €- 60.042.214,80 € |
| | Empagliflozin+Exenatid (Bydureon [®]) | 2.116,14 €- 2.229,47 € | 2.033.610,54 €- 2.142.520,67 € |
| | Empagliflozin+Exenatid (Byetta [®]) | 1.486,68 €- 2.262,36 € | 2.580.876,48 €- 3.927.456,96 € |
| | Empagliflozin+Liraglutid | 2.048,09 €- 2.817,59 € | 10.918.367,79 €- 15.020.572,29 € |
| C1 | Dreifachtherapie mit mehr als einem anderen | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|--|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | |
| | blutzuckersenkenden Arzneimittel | | |
| | Empagliflozin+Metformin+ Glibenclamid | 735,29 €- 967,64 € | 4.127.182,77 €- 5.431.363,32 € |
| | Empagliflozin+ Metformin+Glimepirid | 760,76 €- 1.063,08 € | 5.847.201,36 €- 8.170.832,88 € |
| | Empagliflozin+Metformin+ Saxagliptin | 1.197,21 €- 1.376,80 € | 6.281.760,87 €- 7.224.069,60 € |
| | Empagliflozin+Metformin+ Sitagliptin | 1.278,34 €- 1.457,93 € | 8.274.694,82 €- 9.437.180,89 € |
| | Empagliflozin+Metformin+ Vildagliptin | 1.213,78 €- 1.393,37 € | 6.820.229,82 €- 7.829.346,03 € |
| | Empagliflozin+Metformin+ Exenatid (Bydureon [®]) | 2.149,35 €- 2.328,94 € | 11.077.749,90 €- 12.003.356,76 € |
| | Empagliflozin+Metformin+ Exenatid (Byetta [®]) | 1.519,89 €- 2.361,83 € | 7.865.430,75 €- 12.222.470,25 € |
| | Empagliflozin+Metformin+ Liraglutid | 2.081,30 €- 2.917,06 € | 10.974.694,90 €- 15.381.657,38 € |
| | Empagliflozin+Glibenclami d+Saxagliptin | 1.208,19 €- 1.374,28 € | 730.954,95 €- 831.439,40 € |
| | Empagliflozin+Glibenclami d+Sitagliptin | 1.289,32 €- 1.455,41 € | 2.359.455,60 €- 2.663.400,30 € |
| | Empagliflozin+Glibenclami d+Vildagliptin | 1.224,26 €- 1.390,35 € | 1.196.102,02 €- 1.358.371,95 € |
| | Empagliflozin+Glimepirid+ Saxagliptin | 1.233,66 €- 1.469,72 € | 3.301.741,48 €- 3.935.910,16 € |
| | Empagliflozin+Glimepirid+ Sitagliptin | 1.314,79 €- 1.550,85 € | 5.132.940,16 €- 6.054.518,40 € |
| | Empagliflozin+Glimepirid+ Vildagliptin | 1.228,73 €- 1.464,79 € | 3.747.626,50 €- 4.467.609,50 € |
| | Empagliflozin+Glibenclami d+Exenatid (Bydureon [®]) | 2.160,33 €- 2.326,42 € | 1.106.088,96 €- 1.191.127,04 € |
| | Empagliflozin+Glibenclami d+Exenatid (Byetta [®]) | 1.530,87 €- 2.359,31 € | 815.953,71 €- 1.257.512,23 € |
| | Empagliflozin+Glibenclami d+Liraglutid | 2.092,28 €- 2.914,54 € | 1.320.228,68 €- 1.839.074,74 € |
| | Empagliflozin+Glimepirid+ Exenatid (Bydureon [®]) | 2.185,80 €- 2.421,86 € | 5.650.293,00 €- 6.260.508,10 € |
| | Empagliflozin+Glimepirid+ Exenatid (Byetta [®]) | 1.556,34 €- 2.454,75 € | 4.055.822,04 €- 6.397.078,50 € |
| | Empagliflozin+Glimepirid+ Liraglutid | 2.117,75 €- 3.009,98 € | 5.726.396,00 €- 8.138.985,92 € |
| C2 | Kombinationstherapie mit | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|---|---|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | |
| | Insulin (±OAD) | | |
| | Empagliflozin+Humaninsulin | 1.148,80 €- 1.846,84 € | 271.958.870,40 €- 437.207.973,72 € |
| | Empagliflozin+Metformin+ Humaninsulin | 1.182,01 €- 1.946,81 € | 54.777.889,43 €- 90.221.015,83 € |
| | Empagliflozin+Glibenclamid+ Humaninsulin | 1.192,99 €- 1.943,79 € | 5.232.454,14 €- 8.525.462,94 € |
| | Empagliflozin+Glimepirid+ Humaninsulin | 1.218,46 €- 2.039,23 € | 28.178.105,96 €- 47.159.232,98 € |
| | Empagliflozin+Saxagliptin+ Humaninsulin | 1.655,41 €- 2.353,45 € | 1.786.187,39 €- 2.539.372,55 € |
| | Empagliflozin+Sitagliptin+ Humaninsulin | 1.736,54 €- 2.434,58 € | 21.109.380,24 €- 29.594.754,48 € |
| | Empagliflozin+Vildagliptin +Humaninsulin | 1.671,48 €- 2.369,52 € | 7.421.371,20 €- 10.520.668,80 € |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | | |

Geben Sie in Tabelle 1-17 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-16.

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro | | |
|---|---|---|
| A | Monotherapie | 221.541.744,78 €- 259.734.181,44 € |
| B | Zweifachtherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel | 495.111.452,95 €- 590.981.012,41 € |
| C1 | Dreifachtherapie mit mehr als einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel | 96.412.548,29 €- 122.095.813,35 € |
| C2 | Kombinationstherapie mit Insulin (±OAD) | 390.464.258,76 €- 625.768.481,30 € |
| Summe über alle Anwendungsgebiete | | 1.203.530.004,78 €- 1.598.579.488,50 € |

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|--|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Monotherapie | Erwachsene Patienten mit T2DM zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, bei denen Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und Metformin aufgrund von Unverträglichkeit ungeeignet ist | 657,39 €- 770,72 € | 221.541.744,78 €- 259.734.181,44 € |
| B | Zweifachtherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel | | | |
| | Empagliflozin + Metformin | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung sowie ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 691,10 €- 870,69 € | 184.759.365,10 €- 232.771.135,29 € |
| | Empagliflozin + Glibenclamid | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung sowie ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 701,58 €- 867,67 € | 10.619.114,88 €- 13.133.053,12 € |
| | Empagliflozin + Glimperid | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung sowie ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 727,05 €- 963,11 € | 58.033.858,05 €- 76.876.403,31 € |
| | Empagliflozin + Saxagliptin | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung sowie ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 1.164,00 €- 1.277,33 € | 13.142.724,00 €- 14.422.333,03 € |
| | Empagliflozin + Sitagliptin | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung sowie ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 1.245,13 €- 1.358,46 | 158.242.326,57 €- 172.645.322,94 € |
| | Empagliflozin + Vildagliptin | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung | 1.180,07€- 1.293,40 € | 54.781.209,54 €- 60.042.214,80 € |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|---|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| | | sowie ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | | |
| | Empagliflozin + Exenatid (Bydureon [®]) | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung sowie ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 2.116,14 €- 2.229,47 € | 2.033.610,54 €- 2.142.520,67 € |
| | Empagliflozin + Exenatid (Byetta [®]) | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung sowie ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 1.486,68 €- 2.262,36 € | 2.580.876,48 €- 39.27.456,96 € |
| | Empagliflozin + Liraglutid | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung sowie ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 2.048,09 €- 2.817,59 € | 10.918.367,79 €- 15.020.572,29 € |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|---|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| C1 | Dreifachtherapie mit mehr als einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel | | | |
| | Empagliflozin + Metformin + Glibenclamid | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen mehr als ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 735,29 €- 967,64 € | 4.127.182,77 €- 5.431.363,32 € |
| | Empagliflozin + Metformin + Glimepirid | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen mehr als ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 760,76 €- 1.063,08 € | 5.847.201,36 €- 8.170.832,88 € |
| | Empagliflozin + Metformin + Saxagliptin | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen mehr als ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 1.197,21 €- 1.376,80 € | 6.281.760,87 €- 7.224.069,60 € |
| | Empagliflozin + Metformin + Sitagliptin | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen mehr als ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 1.278,34 €- 1.457,93 € | 8.274.694,82 €- 9.437.180,89 € |
| | Empagliflozin + Metformin + Vildagliptin | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen mehr als ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 1.213,78 €- 1.393,37 € | 6.820.229,82 €- 7.829.346,03 € |
| | Empagliflozin + Metformin + Exenatid (Bydureon®) | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen mehr als ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 2.149,35 €- 2.328,94 € | 11.077.749,90 €- 12.003.356,76 € |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|---|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| | Empagliflozin + Metformin + Exenatid (Byetta [®]) | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen mehr als ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 1.519,89 €- 2.361,83 € | 7.865.430,75 €- 12.222.470,25 € |
| | Empagliflozin + Metformin + Liraglutid | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen mehr als ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 2.081,30 €- 2.917,06 € | 10.974.694,90 €- 15.381.657,38 € |
| | Empagliflozin + Glibenclamid + Saxagliptin | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen mehr als ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 1.208,19 €- 1.374,28 € | 730.954,95 €- 831.439,40 € |
| | Empagliflozin + Glibenclamid + Sitagliptin | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen mehr als ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 1.289,32 €- 1.455,41 € | 2.359.455,60 €- 2.663.400,30 € |
| | Empagliflozin + Glibenclamid + Vildagliptin | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen mehr als ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 1.224,26 €- 1.390,35 € | 1.196.102,02 €- 1.358.371,95 € |
| | Empagliflozin + Glimepirid + Saxagliptin | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen mehr als ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 1.233,66 €- 1.469,72 € | 3.301.741,48 €- 3.935.910,16 € |
| | Empagliflozin + Glimepirid + Sitagliptin | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen mehr als ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 1.314,79 €- 1.550,85 € | 5.132.940,16 €- 6.054.518,40 € |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|---|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| | Empagliflozin + Glimepirid + Vildagliptin | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen mehr als ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 1.228,73 €- 1.464,79 € | 3.747.626,50 €- 4.467.609,50 € |
| | Empagliflozin + Glibenclamid + Exenatid (Bydureon®) | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen mehr als ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 2.160,33 €- 2.326,42 € | 1.106.088,96 €- 1.191.127,04 € |
| | Empagliflozin + Glibenclamid + Exenatid (Byetta®) | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen mehr als ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 1.530,87 €- 2.359,31 € | 815.953,71 €- 1.257.512,23 € |
| | Empagliflozin + Glibenclamid + Liraglutid | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen mehr als ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 2.092,28 €- 2.914,54 € | 1.320.228,68 €- 1.839.074,74 € |
| | Empagliflozin + Glimepirid + Exenatid (Bydureon®) | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen mehr als ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 2.185,80 €- 2.421,86 € | 5.650.293,00 €- 6.260.508,10 € |
| | Empagliflozin + Glimepirid + Exenatid (Byetta®) | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen mehr als ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 1.556,34 €- 2.454,75 € | 4.055.822,04 €- 6.397.078,50 € |
| | Empagliflozin + Glimepirid + Liraglutid | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen mehr als ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 2.117,75 €- 3.009,98 € | 5.726.396,00 €- 8.138.985,92 € |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|---|---|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| C2 | Kombinations therapie mit Insulin (±OAD) | | | |
| | Empagliflozin + Humaninsulin | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Insulin (±OAD) zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 1.148,80 €- 1.846,84 € | 271.958.870,40 €- 437.207.973,72 € |
| | Empagliflozin + Metformin + Humaninsulin | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Insulin (±OAD) zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 1.182,01 €- 1.946,81 € | 54.777.889,43 €- 90.221.015,83 € |
| | Empagliflozin + Glibenclamid + Humaninsulin | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Insulin (±OAD) zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 1.192,99 €- 1.943,79 € | 5.232.454,14 €- 8.525.462,94 € |
| | Empagliflozin + Glimepirid + Humaninsulin | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Insulin (±OAD) zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 1.218,46 €- 2.039,23 € | 28.178.105,96 €- 47.159.232,98 € |
| | Empagliflozin + Saxagliptin + Humaninsulin | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Insulin (±OAD) zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 1.655,41 €- 2.353,45 € | 1.786.187,39 €- 2.539.372,55 € |
| | Empagliflozin + Sitagliptin + Humaninsulin | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Insulin (±OAD) zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 1.736,54 €- 2.434,58 € | 21.109.380,24 €- 29.594.754,48 € |
| | Empagliflozin + Vildagliptin + Humaninsulin | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Insulin (±OAD) zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 1.671,48 €- 2.369,52 € | 7.421.371,20 €- 10.520.668,80 € |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | | | |

Geben Sie in Tabelle 1-19 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-18.

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

| |
|---|
| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
| 1.203.530.004,78 €- |
| 1.598.579.488,50 € |

Geben Sie in Tabelle 1-20 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|---|---|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | | |
| A | Monotherapie | | | | |
| | | Glibenclamid | Erwachsene Patienten mit T2DM zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, bei denen Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und Metformin aufgrund von Unverträglichkeit ungeeignet ist | 44,19 €- 96,95 € | 14.892.118,38 €- 32.672.343,90 € |
| | | Glimepirid | Erwachsene Patienten mit T2DM zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, bei denen Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und Metformin aufgrund von Unverträglichkeit ungeeignet ist | 69,66 €- 192,39 € | 23.475.559,32 €- 64.835.814,78 € |
| B | Zweifachtherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel | | | | |
| | | Metformin + Glibenclamid | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung sowie ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 78,40 €- 197,42 | 6.938.792,00 €- 17.472.657,10 € |
| | | Metformin + Glimepirid | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung sowie ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 103,87 €- 292,86 € | 48.468.131,01 €- 136.655.211,78 € |
| C | Dreifachtherapie mit mehr als einem anderen | | | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro | Jahresthera-piekosten GKV insgesamt in Euro |
|---|---|---|--|--|---|
| Kodierung ^a | Kurz-bezeichnung | | | | |
| | blutzuckersenkenden Arzneimittel (C1) Kombinationstherapie mit Insulin (±OAD) - C2 | | | | |
| | | Metformin + Humaninsulin | Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung sowie mehr als ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (C1) oder Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Insulin (±OAD) zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (C2) | 525,62 € - 1.176,59 € | 208.732.637,54 € - 467.243.891,03 € |
| 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 nachfolgend beschriebenen Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung gelten für alle in diesem Dossier dargestellten Indikationsgebiete.

In der Fach- und Gebrauchsinformation von Empagliflozin (Jardiance[®]) werden keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals und die Infrastruktur genannt. Detaillierte Informationen zur Anwendung, Dosierung und Einnahme, zu Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sowie zur Anwendung bei bestimmten Patientengruppen sind der Fachinformation von Empagliflozin zu entnehmen und werden im Folgenden zusammengefasst.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile der Tabletten.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei

- Typ-1-Diabetikern: Empagliflozin sollte bei diesen Patienten nicht angewendet werden
- Eingeschränkter Nierenfunktion: Bei einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl < 60 ml/min sollte keine Therapie mit Empagliflozin begonnen werden. Bei Patienten, die Jardiance[®] vertragen und deren eGFR oder CrCl dauerhaft unter 60 ml/min/1,73 m² oder 60 ml/min liegt, sollte die Empagliflozin-Dosis 10 mg einmal täglich betragen. Empagliflozin sollte bei einer persistierenden eGFR oder CrCl unter 45 ml/min/1,73 m² oder 45 ml/min abgesetzt werden und bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder bei Dialysepatienten nicht angewendet werden.

Kontrollen der Nierenfunktion werden empfohlen vor Beginn einer Therapie mit Empagliflozin und mindestens einmal jährlich während der Behandlung, sowie vor Beginn einer Begleittherapie, die sich negativ auf die Nierenfunktion auswirken kann.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- In klinischen Studien mit Empagliflozin wurden Fälle einer Leberschädigung beobachtet. Ein Kausalzusammenhang zwischen Empagliflozin und einer Leberschädigung ist nicht erwiesen.
- Älteren Patienten: Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, kann ein höheres Risiko für einen durch osmotische Diurese bedingten Volumenmangel bestehen. Der Beginn einer Therapie mit Empagliflozin bei Patienten, die 85 Jahre oder älter sind, wird aufgrund fehlender Erfahrungen nicht empfohlen.
- Patienten mit Risiko von Volumenmangel: Aufgrund des Wirkmechanismus von SGLT-2-Inhibitoren kann die osmotische Diurese zu einer mäßigen Blutdrucksenkung führen. Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn eine durch Empagliflozin induzierte Blutdrucksenkung ein Risiko darstellen kann, wie z. B. bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, mit Antihypertensiva-Behandlung und Hypotonie in der Vorgeschichte oder Patienten, die 75 Jahre oder älter sind. Bei Erkrankungen, die zu Flüssigkeitsverlust führen können, wird eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus und der Elektrolyte empfohlen. Bei Flüssigkeitsverlust sollte die Behandlung mit Empagliflozin bis zu dessen Behebung unterbrochen werden.
- Harnwegsinfektionen: Die Gesamthäufigkeit von Harnwegsinfektionen war bei mit Empagliflozin 25 mg und mit Placebo behandelten Patienten vergleichbar, während sie bei mit Empagliflozin 10 mg behandelten Patienten höher war. Komplizierte Harnwegsinfektionen traten bei mit Empagliflozin bzw. Placebo behandelten Patienten mit vergleichbarer Häufigkeit auf. Bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen sollte eine Unterbrechung der Behandlung in Erwägung gezogen werden.
- Herzinsuffizienz: Erfahrungen bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Schweregrade I-II sind begrenzt, für die NYHA-Schweregrade III-IV fehlen sie.
- Laktoseintoleranz: Die Tabletten enthalten Laktose, weshalb sie von Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption nicht eingenommen werden sollen.

Dosierung und Einnahme

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich für die Monotherapie und *add-on*-Kombinationstherapie mit anderen Antidiabetika einschließlich Insulin. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 25 mg. Bei Anwendung von Empagliflozin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin kann unter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Umständen eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken.

Die Tabletten können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Wenn eine Dosis vergessen wird, sollte diese sobald wie möglich eingenommen werden. Es sollte keine Einnahme der doppelten Dosis am gleichen Tag erfolgen.

Wechselwirkungen

- Wirkungen anderer Arzneimittel auf Empagliflozin
 - Empagliflozin ist ein Substrat der Aufnahme-Transporter OAT3, OATP1B1 und OATP1B3 und für P-Glykoprotein (P-gp). Interaktionsstudien mit Empagliflozin und Inhibitoren dieser Aufnahme-Transporter und von P-gp führten zu Veränderungen in C_{\max} und AUC, die als klinisch nicht relevant eingestuft wurden.
 - Wechselwirkungsstudien bei gesunden Probanden lassen darauf schließen, dass die Pharmakokinetik von Empagliflozin nicht durch die gleichzeitige Anwendung von Metformin, Glimepirid, Pioglitazon, Sitagliptin, Linagliptin, Warfarin, Verapamil, Ramipril, Simvastatin, Torasemid und Hydrochlorothiazid beeinflusst wird.
- Wirkungen von Empagliflozin auf andere Arzneimittel
 - *In-vitro*-Studien zeigten durch Empagliflozin keine Hemmung, Inaktivierung oder Induktion von CYP450-Isoenzymen; auch die Aufnahme-Transporter OAT3 und OATP1B1/1B3 werden bei klinisch relevanten Plasmakonzentrationen beim Menschen nicht gehemmt. Zudem bewirkt Empagliflozin in therapeutischen Dosen keine Hemmung von P-gp.
 - Wechselwirkungsstudien bei gesunden Probanden lassen darauf schließen, dass Empagliflozin keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metformin, Glimepirid, Pioglitazon, Sitagliptin, Linagliptin, Simvastatin, Warfarin, Ramipril, Digoxin, Diuretika und oralen Kontrazeptiva hat.
- Diuretika: Empagliflozin kann den diuretischen Effekt von Thiazid- und Schleifendiuretika verstärken und das Risiko einer Dehydrierung und Hypotonie erhöhen.
- Insulin und Insulin-Sekretagoga: Diese können das Hypoglykämie-Risiko erhöhen, weshalb bei einer Kombinationstherapie mit Empagliflozin ihre Dosierung möglicherweise zu reduzieren ist, um das Hypoglykämie-Risiko zu senken.
- Die Interaktion mit Lebensmitteln wird als nicht klinisch relevant eingestuft.

Für die Anwendung von Empagliflozin bei Schwangeren liegen bisher keine Erfahrungen vor. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung während der Frühschwangerschaft vermieden werden und eine Anwendung im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel wird nicht empfohlen. Nachdem keine Daten vorliegen, ob Empagliflozin in die Muttermilch übergeht, soll Empagliflozin während der Stillzeit nicht angewendet werden. Zu Auswirkungen auf die Fertilität liegen bislang keine Ergebnisse für den Menschen vor.

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