

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Empagliflozin (Jardiance®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 19.12.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schema eines Nephrons mit Lokalisierung der natriumabhängigen Glukose-Cotransporter (SGLT) (A), Mechanismus der Glukoseresorption (B) sowie des Effekts der SGLT-2-Hemmung durch Empagliflozin (C)..... 8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATPase	Adenosintriphosphatase
GLUT	Glukosetransporter
HbA _{1c}	Glykiertes Hämoglobin
MDI	Multiple Dose Injection
mg	Milligramm
PK/PD	Pharmakokinetik/Pharmakodynamik
PZN	Pharmazentralnummer
SGLT	Natriumabhängiger Glukose-Cotransporter (Sodium-glucose co-transporter)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Pharmazentralnummer (PZN) ^a	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
14016944	EU/1/14/930/012	10 mg	14 Filmtabletten
10262043	EU/1/14/930/014	10 mg	30 Filmtabletten
10262072	EU/1/14/930/018	10 mg	100 Filmtabletten
14016973	EU/1/14/930/003	25 mg ^b	14 Filmtabletten
10262095	EU/1/14/930/005	25 mg ^b	30 Filmtabletten
10262132	EU/1/14/930/009	25 mg ^b	100 Filmtabletten

a: Es sind die in Deutschland verfügbaren Packungen für das zu bewertende Arzneimittel aufgeführt.
b: Die Dosierung von 25 mg ist nur bei Patienten¹ mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert.
mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer

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

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Empagliflozin ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz, der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und des Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) bei Erwachsenen (Tabelle 2-4). Die vorliegend betrachtete Indikationserweiterung umfasst Kinder ab 10 Jahren zur Behandlung von nicht ausreichend behandeltem T2DM als Ergänzung zu Diät und Bewegung (Tabelle 2-3).

In der Niere von Gesunden gelangen ca. 180 g Glukose pro Tag durch glomeruläre Filtration in den Primärharn. Aus diesem erfolgt im proximalen Tubulus die Rückresorption der Glukose durch natriumabhängige Glukose-Cotransporter (SGLT), die entweder in den Tubuluszellen des S1- und S2-Abschnitts (SGLT-2) oder des S3-Abschnitts (SGLT-1) lokalisiert sind [1, 2]. Ungefähr 90% der im Primärharn vorhandenen Glukose wird durch sekundär aktiven Transport von SGLT-2 in die Tubuluszellen reabsorbiert, die übrigen 10% durch SGLT-1 [3] (Abbildung 1A). Die aktive Rückresorption von Glukose ist an einen Influx von Natrium-Ionen entlang eines elektrochemischen Gradienten gekoppelt, der durch eine Na⁺/K⁺-ATPase (Adenosintriphosphatase) erzeugt wird. Der Austritt der Glukose aus den Tubuluszellen in das Interstitium und weiter zurück in den Blutkreislauf erfolgt durch erleichterte Diffusion hauptsächlich über den Glukosetransporter (GLUT)-2 [3] (Abbildung 1B). Die Rückresorption von Glukose erfolgt bei gesunden Nicht-Diabetikern sehr effektiv, so dass kaum Glukose ausgeschieden wird [4–6]. Bei Patienten mit T2DM ist die Rückresorptionskapazität für Glukose jedoch erhöht, was den Anstieg des Blutzuckerspiegels fördert [2, 7, 8].

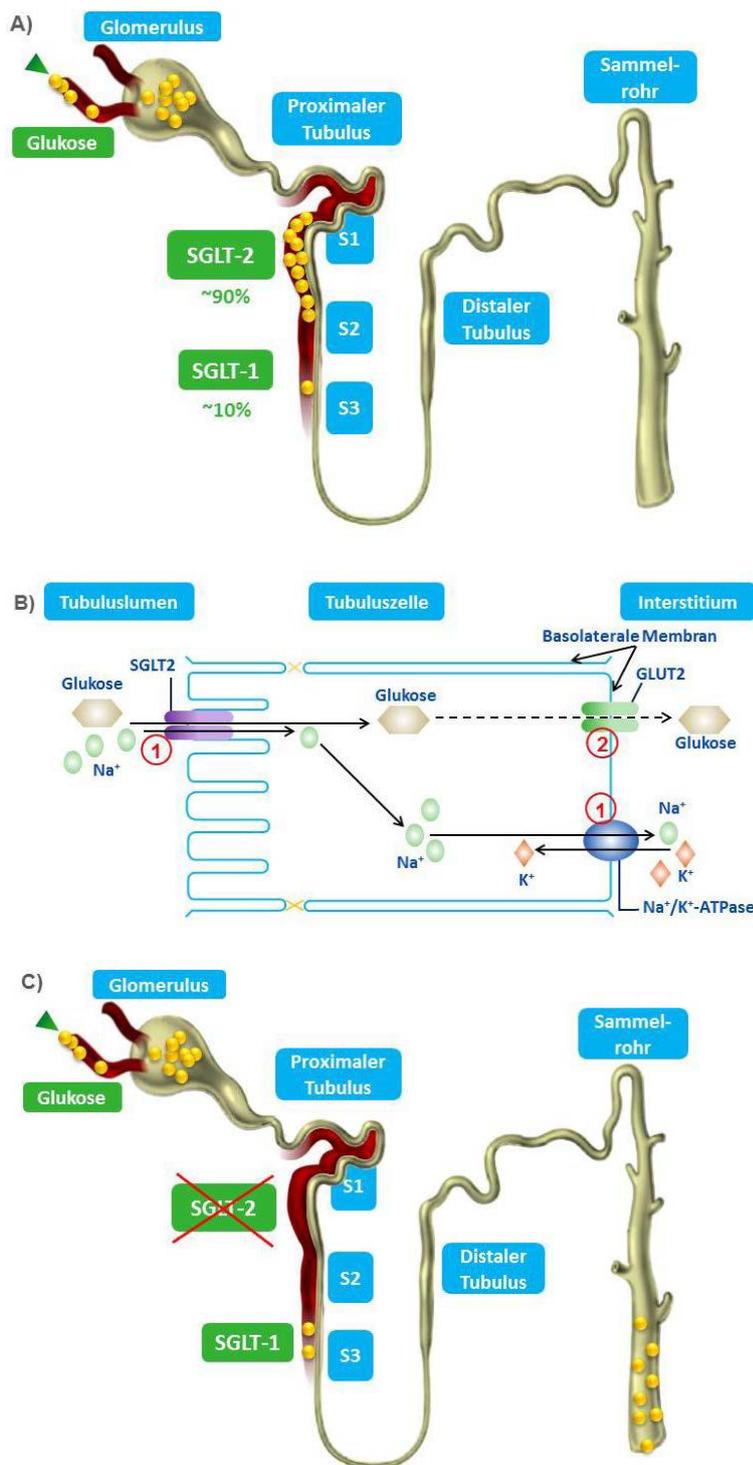


Abbildung 1: Schema eines Nephrons mit Lokalisierung der natriumabhängigen Glukose-Cotransporter (SGLT) (A), Mechanismus der Glukoseresorption (B) sowie des Effekts der SGLT-2-Hemmung durch Empagliflozin (C).

Abbildung 1-A und C verändert nach [1, 2, 8]; Abbildung 1-B verändert nach [3]

Empagliflozin gehört zur Wirkstoffgruppe der SGLT-2-Inhibitoren, der Gliflozine. Es inhibiert in den proximalen Tubuli der Niere selektiv und reversibel den SGLT-2 (Abbildung 1C). Durch Empagliflozin wird somit die bei Diabetikern erhöhte Rückresorption von Glukose inhibiert und damit der Blutzuckerspiegel insulinunabhängig gesenkt [2, 4–6]. Die nicht rückresorbierte Glukose wird mit dem Harn ausgeschieden [9]. Die orale Bioverfügbarkeit von Empagliflozin beträgt ca. 60%, die Halbwertszeit ca. zwölf Stunden [10]. Eine einmal tägliche orale Einnahme ist demnach ausreichend und gewährleistet eine deutlich bessere Compliance im Vergleich zu einer mehrmals täglichen Einnahme [10, 11].

Durch die Hemmung der Glukose-Rückresorption durch SGLT-2-Inhibitoren verbleibt ein relevanter Teil der Glukose im Harn und es werden bei Behandlung mit Empagliflozin im Durchschnitt etwa 78 g Glukose täglich mit dem Urin ausgeschieden [9]. Empagliflozin führt – unabhängig von der Funktionsfähigkeit der Betazelle sowie dem Bestehen einer Insulinresistenz – sowohl zu einer postprandialen Blutzuckersenkung als auch zu einer Senkung des Nüchternblutzuckers [10]. Weiterhin bewirkt Empagliflozin eine Verbesserung der Betazellfunktion und eine Erhöhung der Insulinsensitivität [12]. Aufgrund des insulinunabhängigen Mechanismus von SGLT-2-Inhibitoren und weil die Schwelle des Blutzuckerspiegels, ab der Glukose über die Nieren ausgeschieden wird, nur bis in physiologische Bereiche sinkt [13], liegt das Hypoglykämierisiko von Empagliflozin auf Placeboniveau, sofern Empagliflozin nicht mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin kombiniert wird [10]. Die Empagliflozin-bedingte Glukoseausscheidung geht mit einer Abgabe von täglich bis zu ca. 300 Kilokalorien einher, die einen bei den häufig übergewichtigen Patienten mit T2DM gewünschten Gewichtsverlust von durchschnittlich 2-2,5 kg bedingt [4, 6, 9]. Dieser ist zum überwiegenden Teil auf den Verlust von Körperfett zurückzuführen [14]. Die Glukosurie geht anfangs mit einer leicht bis mäßig erhöhten Abgabe von Flüssigkeit und Natrium einher, was einerseits zu einer Hämokonzentration führt (Hämatokrit steigt um durchschnittlich 4-5%), andererseits mit der Senkung des systolischen Blutdrucks in Zusammenhang gebracht wird [15]. Untersuchungen an Individuen mit einem genetischen Defekt des SGLT-2 (sogenannte hereditäre renale Glukosurie) zeigten, dass eine chronische Glukosurie keine klinisch relevanten negativen Auswirkungen hat [16, 17].

Bei Patienten mit T2DM ist die blutzuckersenkende Wirksamkeit von Empagliflozin von der Nierenfunktion abhängig [10]. Je nach Schwere der Nierenfunktionsstörung muss die Begleittherapie angepasst werden und unter Umständen ein weiteres Antidiabetikum hinzugefügt werden [10]. Jedoch ist eine Niereninsuffizienz bei Diabetes im Kinder- und Jugendalter selten und die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz steigt erst mit zunehmender Diabetesdauer im Erwachsenenalter an [18].

Das Indikationsspektrum von Empagliflozin bei Erwachsenen wurde in den letzten Jahren erweitert. So wurden neben der antidiabetischen Wirkung auch positive kardiovaskuläre und renale Effekte beobachtet. Allem voran ist hier das signifikant längere Überleben von Patienten mit T2DM mit etablierter kardiovaskulärer Erkrankung unter Empagliflozin-Therapie zusätzlich zur Standardtherapie gegenüber Placebo plus Standardtherapie zu nennen, welches in der EMPA-REG OUTCOME-Studie nachgewiesen werden konnte [19, 20]. Des Weiteren

zeigten sich für Empagliflozin positive Effekte für Patienten mit chronischer, symptomatischer Herzinsuffizienz hinsichtlich eines reduzierten Hospitalisierungsrisikos und einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität [21–23]. Erst kürzlich konnte der nephroprotektive Effekt von Empagliflozin bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in der Studie EMPA-KIDNEY durch eine signifikante Reduktion des Risikos für eine Progression der Nierenerkrankung gezeigt werden [24]. Im Zuge der Indikationserweiterungen bestätigte sich das positive Sicherheitsprofil, neue relevante Sicherheitsbedenken ergaben sich nicht.

In einer Pharmakokinetik/Pharmakodynamik (PK/PD)-Studie von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren konnte das positive Sicherheitsprofil bestätigt werden. Es wurden keine neuen Nebenwirkungen im Vergleich zu vorherigen Studien mit Erwachsenen berichtet [25, 26]. Nach einer oralen Einzeldosis Empagliflozin zeigten erwachsene und pädiatrische Patienten mit T2DM nach Berücksichtigung relevanter Kovariaten eine ähnliche Dosis-Wirkungs-Beziehung. Die Studie führte zu der Entscheidung, die bei Erwachsenen eingesetzte Dosierung von 10 mg und 25 mg auch bei Kindern und Jugendlichen einzusetzen [27]. In jüngst publizierten Ergebnissen der Phase-III-Studie DINAMO[®], welche unter anderem die Therapie mit Empagliflozin gegenüber Placebo (jeweils in Kombination mit einer Hintergrundtherapie, bestehend aus Diät und Bewegung plus Metformin mit mindestens 1.000 mg/Tag und/oder Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Basal- oder MDI-Insulin-Therapie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von zehn Jahren und älter mit unzureichend kontrolliertem T2DM untersuchte, konnte eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des glykierten Hämoglobins (HbA_{1c}) beobachtet werden. Hinsichtlich der Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) zeigten sich mit Placebo vergleichbare Werte. Des Weiteren wurden keine schweren Hypoglykämien berichtet [28].

Insgesamt birgt das Auftreten eines T2DM im Kindes- und Jugendalter ein außerordentlich hohes Risiko für Komplikationen im frühen Erwachsenenalter. Die effektive Blutzuckersenkung und die gute Verträglichkeit einer Empagliflozin-Therapie bieten, der im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachteten, vulnerablen Population daher eine effektive und sichere therapeutische Option.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Jardiance wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 10 Jahren ^b zur Behandlung von nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung <ul style="list-style-type: none"> - als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes 	nein	07.12.2023	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Die vorliegend betrachtete Indikationserweiterung umfasst Kinder ab 10 Jahren zur Behandlung von nicht ausreichend behandeltem T2DM als Ergänzung zu Diät und Bewegung.</p>			

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

Die Angaben wurden der Fachinformation von Empagliflozin (Jardiance[®]) entnommen [10].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<u>Typ-2-Diabetes mellitus^a</u> Jardiance wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung <ul style="list-style-type: none"> - als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes 	22.05.2014 ^b
<u>Herzinsuffizienz</u> Jardiance wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz.	17.06.2021 ^c / 03.03.2022 ^d
<u>Chronische Niereninsuffizienz</u> Jardiance wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz.	24.07.2023
a: Wortlaut des Anwendungsgebiets Stand Juli 2023 (Änderung der Zulassung mit Datum 19.01.2017). b: Datum der Erteilung der Erstzulassung für Empagliflozin (Jardiance [®]). c: Für Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion. d: Für Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion.	

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

Die Angaben zum Wirkmechanismus von Empagliflozin wurden der aktuellen Fachinformation von Empagliflozin (Jardiance[®]) [10] sowie der Sekundärliteratur entnommen.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die Angaben zum Wirkmechanismus von Empagliflozin wurden der aktuellen Fachinformation sowie Sekundärliteratur entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2008; 14(6):782–90. doi: 10.4158/EP.14.6.782.
2. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med* 2010; 27(2):136–42. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02894.x.
3. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int* 2009; 75(12):1272–7. doi: 10.1038/ki.2009.87.
4. Andrianesis V, Doupis J. The role of kidney in glucose homeostasis--SGLT2 inhibitors, a new approach in diabetes treatment. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013; 6(5):519–39. doi: 10.1586/17512433.2013.827399.
5. Matthaei S. Dapagliflozin - orales Antidiabetikum zur insulinunabhängigen Kontrolle des Blutzuckers bei Typ 2 Diabetes. *Thieme Drug Report* 2013; 15:4–14.
6. Rosenwasser RF, Sultan S, Sutton D, Choksi R, Epstein BJ. SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; 6:453–67. doi: 10.2147/DMSO.S34416.
7. Basile. A New Approach to Glucose Control in Type 2 Diabetes: The Role of Kidney Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibition. *Postgraduate Medicine* 2011; 123:4:38–45.
8. Rahmoune. Glucose Transporters in Human Renal Proximal Tubular Cells Isolated From the Urine of Patients With Non-Insulin-Dependent Diabetes. *Diabetes* 2005; 54 (12):3427–34.
9. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2018; 94(1):26–39. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.027.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

10. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation. Jardiance® Filmtabletten. Stand: Dezember 2023; 2023.
11. arznei-telegramm. Medikamentencompliance; 1990. Verfügbar unter: https://www.arznei-telegramm.de/html/1990_11/9011098_01.html, aufgerufen am 20.10.2023.
12. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014; 124(2):499–508. doi: 10.1172/JCI72227.
13. Liu JJ, Lee T, DeFronzo RA. Why Do SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of renal glucose reabsorption in humans? *Diabetes* 2012; 61(9):2199–204. doi: 10.2337/db12-0052.
14. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(9):691–700. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70120-2.
15. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2012; 12(3):230–8. doi: 10.1007/s11892-012-0275-6.
16. Marsenic O. Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes. *Am J Kidney Dis* 2009; 53(5):875–83. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.12.031.
17. Scholl-Bürgi S, Santer R, Ehrich JHH. Long-term outcome of renal glucosuria type 0: the original patient and his natural history. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(9):2394–6. doi: 10.1093/ndt/gfh366.
18. Robert Koch-Institut (RKI). Diabetes in Deutschland - Kinder und Jugendliche. Diabetische Nierenerkrankung; 2022. Verfügbar unter: https://diabsurv.rki.de/Webs/Diabsurv/DE/diabetes-in-deutschland/kinderjugendliche/3-26_Diabetische_Nierenerkrankung.html, aufgerufen am 13.10.2023.
19. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22):2117–28. doi: 10.1056/nejmoa1504720.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Empagliflozin. Vom 1. September 2016; 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_TrG.pdf, aufgerufen am 13.10.2023.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Empagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 6. Januar

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8161/2022-01-06_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-704_TrG.pdf, aufgerufen am 13.10.2023.
22. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15):1413–24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %). Vom 15. September 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8821/2022-09-15_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-799_TrG.pdf, aufgerufen am 13.10.2023.
24. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023; 388(2):117–27. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
25. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Clinical Trial Report – DINAMO™: A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of empagliflozin and linagliptin over 26 weeks, with a double-blind active treatment safety extension period up to 52 weeks, in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus (DINAMO™, main trial). Date of report: 10 November 2022.
26. Clinicaltrials.gov. Pharmacokinetic Single Dose Trial of Empagliflozin in Children and Adolescents With Type 2 Diabetes Mellitus; 2016. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02121483>, aufgerufen am 13.10.2023.
27. Laffel LMB, Tamborlane WV, Yver A, Simons G, Wu J, Nock V et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor empagliflozin in young people with Type 2 diabetes: a randomized trial. *Diabet Med* 2018; 35(8):1096–104. doi: 10.1111/dme.13629.
28. Laffel LM, Danne T, Klingensmith GJ, Tamborlane WV, Willi S, Zeitler P et al. Efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor empagliflozin versus placebo and the DPP-4 inhibitor linagliptin versus placebo in young people with type 2 diabetes (DINAMO): a multicentre, randomised, double-blind, parallel group, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11(3):169–81. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00387-4.