



(20244) JARDIANCE (HF), Boehringer-Ingelheim (Schweiz) GmbH

Änderung/Erweiterung der Limitierung von JARDIANCE per 1. April 2022

1 Zulassung Swissmedic

JARDIANCE wurde von Swissmedic per 7. November 2014 (Datum Erstzulassung) mit folgender Indikation zugelassen:

„JARDIANCE ist indiziert zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus, zusätzlich zu diätetischen Massnahmen und körperlicher Aktivität, wenn durch diese Massnahmen alleine keine ausreichende Kontrolle des Blutzuckers erreicht werden kann.“

Neu wird die Vergütung in folgender Indikation beantragt:

„JARDIANCE ist indiziert zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction (LVEF $\leq 40\%$, NYHA Klasse II-IV) in Kombination mit anderen medikamentösen Therapien der Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkstoffklasse, Wirkmechanismus

Empagliflozin hemmt selektiv den Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (SGLT-2) am proximalen Tubulus des Nephrons. Dieses Transportprotein ist für die Reabsorption von Glukose in der Niere verantwortlich. Folge der medikamentösen Hemmung ist eine vermehrte Glukoseausscheidung über den Urin. Dadurch wird der Blutzuckerspiegel gesenkt und ein Kalorienverlust begünstigt. Die Wirkung ist vollständig unabhängig von Insulin und hat keinen Einfluss auf die Glukoseresorption im Darm.¹

Beschreibung der Indikation und kurz der bisher in dieser Indikation eingesetzten Therapien

Herzinsuffizienz (HF) ist ein häufiges klinisches Syndrom mit Symptomen, die durch die Unfähigkeit eines oder beider Ventrikel, mit normalem Druck zu pumpen, aufgrund einer strukturellen und/oder funktionellen Herzstörung verursacht werden. HF mit reduzierter Auswurfraction (bekannt als HFrEF) ist definiert als HF mit einer linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) ≤ 40 Prozent.

In Europa liegt die Inzidenz der Herzinsuffizienz bei 3/1000 Personen pro Jahr (alle Altersgruppen) und bei 5/1000 Personen pro Jahr bei Erwachsenen. Die Prävalenz liegt bei Erwachsenen bei 1-2%, wobei die Prävalenz mit dem Alter steigt, von etwa 1% bei < 55-Jährigen zu bis zu > 10% bei den über 70-Jährigen. Man geht davon aus, dass etwa 50% der Personen, die eine Herzinsuffizienz haben, an

¹ Empagliflozin, DocCheck Flexikon (Hein et al., lizenziert unter CC BY-NC-SA, abgerufen am 11. Oktober 2021)

einer HFrEF leiden. In den westlichen Ländern sind die häufigsten Ursachen für eine Herzinsuffizienz eine koronare Herzerkrankung und Bluthochdruck. Die Prognose für Patienten mit Herzinsuffizienz hat sich in den letzten Jahrzehnten stark verbessert, aber sie bleibt grundsätzlich schlecht und die Lebensqualität ist stark reduziert. Die Mortalitätsrate liegt in den 5 Jahren nach der Diagnose bei etwa 67%. Die gesamte Prognose ist bei HRmrEF besser als bei HFrEF. Nach der Diagnose werden HF-Patienten im Schnitt jährlich einmal hospitalisiert. Das Risiko einer Hospitalisation ist 1.5 mal höher in Patienten die zusätzlich an Diabetes leiden. Ziel der Pharmakotherapie bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction ist:

- Reduktion der Mortalität
- Prävention wiederkehrender Hospitalisierungen
- Verbesserung des klinischen Status, der funktionalen Kapazität und der Lebensqualität

Das aktuelle Behandlungsschema bei HFrEF (gem. ESC-Guidelines 2021) besteht aus einer Standardtherapie, die aus einer Kombination von mehreren Wirkstoffen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus, besteht. Zu diesen Wirkstoffen gehören:

- ACE-I (ACE-Inhibitor) oder ARB (Angiotensin-Rezeptorblocker) oder ARNI (Angiotensin-Rezeptorblocker-Nepriylsininhibitor)
- Betablocker
- Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist (MRA)
- Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Hemmern
- Schleifendiuretika

Studie 1 – EMPEROR-Reduced (NCT03057977)

Packer et al., Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure, N Engl J Med 2020; 383:1413-1424

Design

Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III an 3730 Patienten über ein medianes Follow-up von 16 Monaten

Ein- und Ausschlusskriterien

Relevante Einschlusskriterien

- ≥ 18 Jahre (≥ 20 Jahre in Japan)
- HF seit mindestens 3 Monate
- NYHA II, III oder IV
- LVEF $\leq 40\%$ und mindestens 1 der folgenden Bedingungen:
 - EF 36 – 40%: Erhöhtes NT-proBNP bei Besuch 1 ≥ 2500 pg/ml für Patienten ohne Vorhofflimmern ODER ≥ 5000 pg/ml für Patienten mit Vorhofflimmern.
 - EF 31 – 35%: Erhöhtes NT-proBNP bei Besuch 1 ≥ 600 pg/ml für Patienten ohne Vorhofflimmern, ODER ≥ 1200 pg/ml für Patienten mit Vorhofflimmern.
 - EF $\leq 30\%$: Erhöhtes NT-proBNP bei Besuch 1 ≥ 600 pg/ml für Patienten ohne Vorhofflimmern, ODER ≥ 1200 pg/ml für Patienten mit Vorhofflimmern.
 - EF $\leq 40\%$ und dokumentierter Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz innerhalb von 12 Monaten: Erhöhtes NT-proBNP bei Besuch 1 ≥ 600 pg/ml für Patienten ohne Vorhofflimmern und ≥ 1200 pg/ml für Patienten mit Vorhofflimmern.
- Angemessene Dosis der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz (wie ACE-I, ARB, β -Blocker, orale Diuretika, MRA, ARNI, Ivabradin) gemäß den geltenden lokalen und internationalen Leitlinien, stabil seit mindestens 1 Woche.
- BMI < 45 kg/m²

Relevante Ausschlusskriterien

- eGFR < 20 ml/min/1.73m²
- LVAD-Implantaten (linksventrikuläre Unterstützungssysteme)
- extrem fettleibige Personen (BMI ≥ 45 kg/m²)

Intervention

Add-on zur Herzinsuffizienz-Standardtherapie

- Empagliflozin: 10 mg/d
- Placebo

Die Baseline-Therapie bestand aus ACE-Inhibitoren/Angiotensin-Rezeptor-Blockern/Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (88.3 %), Betablockern (94.7 %), Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (71.3 %), Diuretika (95.0 %), implantierbarem Kardioverter-Defibrillator (ICD) (31.4 %) und kardialer Resynchronisationstherapie (CRT) (11.8 %).

Verteilung der Standardtherapien in beiden Behandlungsgruppen:

	Empagliflozin (N = 1863)	Placebo (N = 1867)
RAAS-Inhibitoren		
ohne Nepriylsin Inhibitoren	70.5%	68.9%
mit Nepriylsin Inhibitoren	18.3%	20.7%
Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist	70.1%	72.6%
Betablocker	94.7%	94.7%

Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum ersten Ereignis des kombinierten Endpunkts (kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (HHF)).

Die Behandlung mit Empagliflozin war der Placebo-Behandlung überlegen: Empagliflozin senkte das Risiko des kombinierten primären Endpunkts signifikant:

	Empagliflozin (N = 1863) N (%)	Placebo (N = 1867) N (%)
Zeit bis zum ersten Eintreten eines kardiovaskulären (CV) Todesfalls oder einer HHF	361 (19.4)	462 (24.7)
Hazard Ratio vs. Placebo (95.04 %-KI)	0.75 (0.65; 0.86)	
p-Wert für Überlegenheit	< 0.0001	
Einzelvariablen des primären Endpunktes		
Zeit bis zum ersten Eintreten eines kardiovaskulären (CV) Todesfalls	187 (10.0)	202 (10.8)
Hazard Ratio vs. Placebo (95%-KI)	0.92 (0.75; 1.12)	
p-Wert	N/A	
HHF	246 (13.2)	342 (18.3)
Hazard Ratio vs. Placebo (95%-KI)	0.69 (0.59 to 0.81)	
p-Wert	N/A	

Empagliflozin verringerte im Vergleich zu Placebo das kombinierte Risiko für kardiovaskulären Tod oder Hospitalisierung wegen HF. Der Unterschied wurde primär durch die Verringerung der HHF getrieben. Die Subgruppenanalyse ergab keine Unterschiede des Behandlungseffekts für den primären Endpunkt (HR konsistent <1) in Abhängigkeit von den vordefinierten Parametern, wie z.B. vom glykämischen Status (Vorliegen eines Typ-2-Diabetes oder nicht) und Grad der Einschränkung der Nierenfunktion (einschliesslich schwerwiegender Einschränkung eGFR < 30 ml/min/1.73m²).

Subgruppenanalyse bezgl. LVEF

Zeit bis zum ersten Eintreten eines kardiovaskulären (KV) Todesfalls oder einer HHF Hazard Ratio (95% KI)	Empagliflozin (N = 1863) n/N (%)	Placebo (N = 1867) n/N (%)
LVEF ≤ 30% und NT-proBNP < median	80/699 (11%)	115/724 (16%)
	0.70 (0.53 – 0.93)	
LVEF ≤ 30% und NT-proBNP ≥ median	169/631 (27%)	249/661 (38%)
	0.65 (0.53 – 0.79)	
LVEF > 30%	180/526 (34%)	97/475 (20%)
	0.99 (0.76 – 1.31)	

Es konnte ein neutraler Effekt von Empagliflozin bei Patienten mit LVEF > 30% beobachtet werden. Gemäss Kommentar CA des Evaluationsberichtes der Swissmedic ist dies wahrscheinlich als Zufallsergebnis zu bewerten: „In fact, only group B showed a neutral effect that may be a chance finding dominating the results for patients with LVEF ≥30% in the EMPEROR-Reduced study. More recent data for patients with HFpEF further support this view.“

Sekundäre Endpunkte

Konfirmatorische Sekundärendpunkte waren das Auftreten von Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz [HHF] (erstmalig und wiederholt) sowie die Rate der eGFR-Abnahme im Zeitverlauf. Die Behandlung mit Empagliflozin war der Placebo-Behandlung überlegen: Empagliflozin senkte das Risiko für einer HFF, bzw. der Abnahme der eGFR gegenüber Placebo signifikant:

	Empagliflozin (N = 1863)	Placebo (N = 186)
HHF (erstmalig und wiederholt), N der Ereignisse	388	553
Hazard Ratio vs. Placebo (95.04 %-KI)	0.70 (0.58, 0.85)	
p-Wert	0.0003	
eGFR (CKD EPI)cr-Veränderungsrate, Rate der Abnahme (ml/min/1.73 m ² /Jahr)	-0.55	-2.28
Behandlungsunterschied vs. Placebo (99.9 %-KI)	1.73 (0.67; 2.80)	
p-Wert	< 0.0001	

Sicherheitsrelevante Aspekte

Unkomplizierte Infektionen des Genitaltrakts wurden in der Empagliflozin-Gruppe häufiger gemeldet. Die Häufigkeit von Hypoglykämien, Amputationen der unteren Gliedmaßen und Knochenbrüchen unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Sicherheitsbedenken, die bei anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Herzinsuffizienz aufgetreten sind (z. B. Hypotonie, Volumenverarmung, Nierenfunktionsstörungen, Bradykardie und Hyperkaliämie), waren bei Empagliflozin in der aktuellen Studie nicht erkennbar.

Studie 2 – EMPA-REG OUTCOME (NCT01131676)

Zinman et al., Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2015;373:2117-28.

Design

Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III Studie an 7020 Patienten über eine mediane Behandlungsdauer von 2.6 Jahre und eine mediane Beobachtungsdauer von 3.1 Jahre.

Ein- und Ausschlusskriterien

Relevante Einschlusskriterien

- ≥ 18 Jahre (≥ 20 Jahre in Japan)
- BMI < 45 kg/m²
- **Kardiovaskuläre Erkrankung**
- ohne antidiabetische Therapie: HbA1c: 7.0 – 9.0%
- mit antidiabetische Therapie: HbA1c: 7.0 – 10.0%

Relevante Ausschlusskriterien

- eGFR < 30 ml/min/1.73m²

Intervention

Add-on zur bestehenden Therapie

- Empagliflozin: 10 mg/d
- Empagliflozin: 25 mg/d
- Placebo

Zu Studienbeginn erhielten etwa 81% der Patienten einen Hemmer des Renin-Angiotensin-Systems, 65% Betablocker, 43% Diuretika, 89% Antikoagulantien und 81% eine lipidsenkende Medikation. Etwa 74% der Patienten nahmen bei Studienbeginn Metformin ein, 48% wendeten Insulin an und 43% erhielten einen Sulfonylharnstoff.

Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt (bestimmt für beide Empagliflozin-Arme zusammen) war die Zeit bis zum ersten Ereignis des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulären Todesfällen, nicht-tödlichen MI und nicht-tödlichen Schlaganfällen (3-point MACE [Major Adverse Cardiovascular Events]).

Empagliflozin war Placebo hinsichtlich des primären Endpunkts überlegen. Die signifikante Reduktion des primären Endpunkts beruhte grossteils auf der deutlichen Senkung der Inzidenz kardiovaskulärer Todesfälle.

	Empagliflozin, 10 und 25 mg gepoolt (N = 4687) N (%)	Placebo (N = 2333) N (%)
Zeit bis zum ersten Eintreten eines kardiovaskulären Todesfalls, nicht-tödlichen MI oder nicht-tödlichen Schlaganfalls	282 (12.1)	490 (10.5)
Hazard Ratio vs. Placebo (95.02%-KI)	0.86 (0.74; 0.99)	
p-Wert für Überlegenheit	p = 0.0382	

Sekundäre Endpunkte

Der relevante sekundäre Endpunkt war eine Kombination aus dem primären Endpunkt und einer Krankenhauseinweisung wegen instabiler Angina pectoris.

Empagliflozin war Placebo hinsichtlich dem sekundären Endpunkt nicht unterlegen.

	Empagliflozin, 10 und 25 mg gepoolt (N = 4687) N (%)	Placebo (N = 2333) N (%)
Zeit bis zum ersten Eintreten eines kardiovaskulären Todesfalls, nicht-tödlichen MI oder nicht-tödlichen Schlaganfalls sowie Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris	599 (12.8)	333 (14.3)
Hazard Ratio vs. Placebo (95.02%-KI)	0.89 (0.78; 1.01)	
p-Wert für Überlegenheit	p = 0.08	
p-Wert für non-inferiority	p < 0.001	

Sicherheitsrelevante Aspekte

Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen, die zum Absetzen eines Studienmedikaments führten, war in der Empagliflozin-Gruppe und in der Placebo-Gruppe vergleichbar.

Genitalinfektionen wurden bei einem höheren Prozentsatz bei den Patienten in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe gemeldet. Der Anteil der Patienten mit bestätigten hypoglykämischen unerwünschten Ereignissen, akutem Nierenversagen, diabetischer Ketoazidose, thromboembolischen Ereignissen, Knochenbrüchen und Ereignissen, die mit einer Volumendepletion einhergehen, war in den beiden Studiengruppen ähnlich.

Sicherheit / Verträglichkeit

Beschreibung Sicherheit und Verträglichkeit aus obgenannten Studien

Harnwegsinfektionen traten in beiden Studien häufiger in der Empagliflozin-Gruppen als in der Placebogruppe auf. Das Auftreten der übrigen unerwünschten Wirkungen war in der Regel in der Empagliflozin-Gruppe und in der Placebogruppe vergleichbar.

Beschreibung Sicherheit und Verträglichkeit aus Fachinformation

Herzinsuffizienz

Die EMPEROR-Reduced-Studie schloss 3730 Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Auswurfraction (LVEF \leq 40%) ein, die mit Empagliflozin 10 mg oder Placebo behandelt wurden. Etwa die Hälfte der Studienteilnehmer waren Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus.

Die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung bestand in einer Volumendepletion (Empagliflozin 10 mg: 10,6 %; Placebo: 9,9 %). Schwere Hypoglykämie wurde nur bei Patienten mit Diabetes mellitus beobachtet. Das Gesamtsicherheitsprofil von JARDIANCE war bei allen untersuchten Indikationen im Allgemeinen einheitlich. In der EMPEROR-Reduced-Herzinsuffizienz-Studie wurden keine neuen unerwünschten Wirkungen identifiziert.

Medizinische Leitlinien

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, European Heart Journal (2021) 42, 3599 - 3726

General principles of pharmacotherapy for heart failure with reduced ejection fraction

Modulation of the renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) and sympathetic nervous systems with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I) or an angiotensin receptor-neprilysin inhibitor

(ARNI), beta-blockers, and mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) has been shown to improve survival, reduce the risk of HF hospitalizations, and reduce symptoms in patients with HFrEF. These drugs serve as the foundations of pharmacotherapy for patients with HFrEF. **The triad of an ACE-I/ARNI, a beta-blocker, and an MRA is recommended as cornerstone therapies for these patients, unless the drugs are contraindicated or not tolerated.** They should be uptitrated to the doses used in the clinical trials (or to maximally tolerated doses if that is not possible). This guideline still recommends the use of ARNI as a replacement for ACE-I in suitable patients who remain symptomatic on ACE-I, beta-blocker, and MRA therapies; however, an ARNI may be considered as a first-line therapy instead of an ACE-I.[...] Angiotensin-receptor blockers (ARBs) still have a role in those who are intolerant to ACE-I or ARNI. **The sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors dapagliflozin and empagliflozin added to therapy with ACE-I/ARNI/betablocker/ MRA reduced the risk of CV death and worsening HF in patients with HFrEF.** Unless contraindicated or not tolerated, dapagliflozin or empagliflozin are recommended for all patients with HFrEF already treated with an ACE-I/ARNI, a beta-blocker, and an MRA, regardless of whether they have diabetes or not. Other drugs may be used for selected patients with HFrEF.

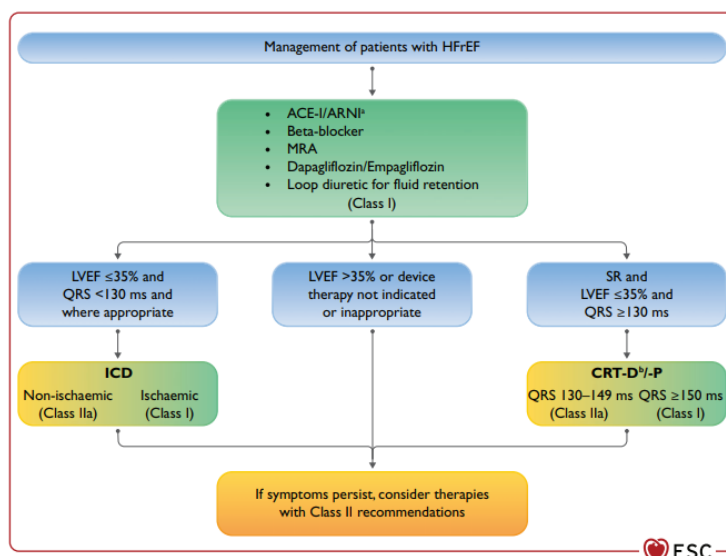


Figure 2 Therapeutic algorithm of Class I Therapy Indications for a patient with heart failure with reduced ejection fraction. ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARNI = angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; CRT-D = cardiac resynchronization therapy with defibrillator; CRT-P = cardiac resynchronization therapy pacemaker; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; QRS = Q, R, and S waves of an ECG; SR = sinus rhythm. ^aAs a replacement for ACE-I ^bWhere appropriate. Class I = green. Class IIa = Yellow.

Abbildung 1: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, European Heart Journal (2021) 42, 3599 - 3726 , Figure 2, s. 3620

5.3.5 Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors

[...] Subsequently, the EMPEROR-Reduced trial found that empagliflozin reduced the combined primary endpoint of CV death or HF hospitalization by 25% in patients with NYHA class II-IV symptoms, and an LVEF < 40% despite OMT. This trial included patients with an eGFR >20 mL/min/1.73 m² and there was also a reduction in the decline in eGFR in individuals receiving empagliflozin. It was also associated with an improvement in QOL. Although there was not a significant reduction in CV mortality in the EMPEROR-Reduced trial, a recent meta-analysis of the DAPA-HF and EMPEROR-Reduced trials found no heterogeneity in CV mortality. Therefore, **dapagliflozin or empagliflozin are recommended, in addition to OMT with an ACE-I/ARNI, a beta-blocker and an MRA, for patients with HFrEF regardless of diabetes status.** The diuretic/natriuretic properties of SGLT2 inhibitors may offer additional benefits in reducing congestion and may allow a reduction in loop diuretic requirement. The combined SGLT-1 and 2 inhibitor, sotagliflozin, has also been studied in patients with diabetes who were hospitalized with HF. The drug reduced CV death and hospitalization for HF. It is discussed further in the AHF and comorbidity sections. Therapy with SGLT2 inhibitors may increase the risk of recurrent genital fungal infections. [...]

McDonald M et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a new pharmacologic standard of care for heart failure with reduced ejection fraction. Canadian Journal of Cardiology 37 (2021): 531-546

Recommendation

1. We recommend that in the absence of contraindications, patients with HFrEF be treated with combination therapy including 1 evidence-based medication **from each** of the following categories:

- ARNI (or ACEI/ARB);
- b-blocker;
- MRA; and
- SGLT2 inhibitor.

[...]

11. We recommend an SGLT2 inhibitor, such as dapagliflozin or **empagliflozin**, be used in patients with HFrEF, with or without concomitant type 2 diabetes, to improve symptoms and quality of life and to reduce the risk of HF hospitalization and/or CV mortality (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

12. We recommend an SGLT2 inhibitor, such as **empagliflozin**, canagliflozin, or dapagliflozin be used for treatment of patients with type 2 diabetes and atherosclerotic CV disease to reduce the risk of HF hospitalization and death (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

13. We recommend an SGLT2 inhibitor, such as dapagliflozin, be used in patients with type 2 diabetes who are older than 50 years with additional risk factors for atherosclerotic CV disease to reduce the risk of HF hospitalization (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

14. We recommend SGLT2 inhibitors such as canagliflozin or dapagliflozin be used in patients with albuminuric renal disease, with or without type 2 diabetes, to reduce the risk of HF hospitalization and progression of renal disease (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

McDonald et al.
CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update

537

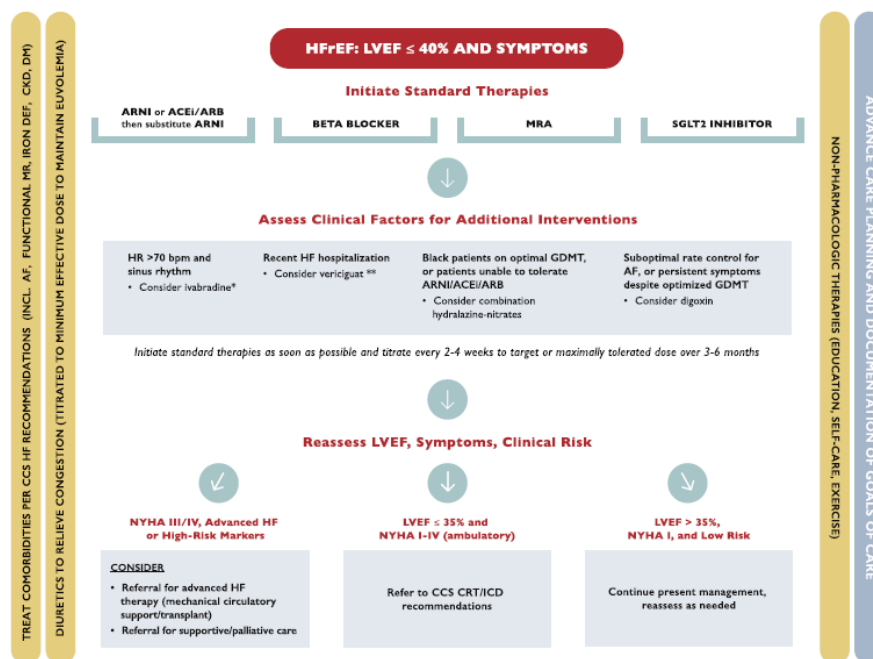


Figure 1. Simplified treatment algorithm for management of heart failure (HF) with reduced ejection fraction (HFrEF). Standard therapies are applicable to most patients with HFrEF for reducing cardiovascular mortality and hospitalization for HF. Additional, pharmacologic therapies should be individualized on the basis of clinical factors as outlined in the text. Every attempt should be made to initiate and titrate therapies with the goal of medication optimization by 3-6 months after a diagnosis of HFrEF. Throughout the patient journey, nonpharmacologic therapies should be prescribed, along with judicious use of diuretics to maintain euvoolemia. Evidence also supports interventions to treat important comorbidities including iron deficiency, atrial fibrillation (AF), and functional mitral regurgitation (MR) in selected patients. ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; CCS, Canadian Cardiovascular Society; CKD, chronic kidney disease; CRT, cardiac resynchronization therapy; DM, diabetes mellitus; GDMT, guideline-directed medical therapy; ICD, implantable cardioverter defibrillator; LVEF, left ventricular ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA, New York Heart Association; SGLT, sodium glucose transport. * Health Canada has approved ivabradine for patients with HFrEF and heart rate (HR) \geq 77 bpm in sinus rhythm. ** Vericiguat is not yet approved for use in Canada.

Abbildung 2: McDonald M et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a new pharmacologic standard of care for heart failure with reduced ejection fraction. Canadian Journal of Cardiology 37 (2021): 531-546, Figure 1, s. 537

When to start SGLT2 inhibitor treatment in patients with HFrEF

The benefits of SGLT2 inhibitors in patients with established HFrEF have been shown in 2 large clinical trials and 1 meta-analysis, with consistency of benefit regardless of diabetes status. These agents should be considered as standard or foundational therapy in patients with HFrEF. [...]

[...]

The results of the recently published EMPEROR-Reduced trial, in which empagliflozin 10 mg daily was compared with placebo in patients with symptomatic HFrEF, were concordant with those of DAPA-HF. Participants included those with an LVEF < 40% and elevated NT-proBNP levels that varied according to LVEF and atrial fibrillation status. Enrollment could occur with an eGFR as low as 20 mL/min/1.73 m². During a median follow-up of 16 months, the primary outcome of CV death or HHF occurred in 19.4% of participants in the empagliflozin group and in 24.7% of the placebo group (HR, 0.75 [95% CI 0.65-0.86]; P < 0.001); this benefit was comparable for patients with and without diabetes. The total number of HHF was lower in the empagliflozin group (HR, 0.70 [95% CI 0.58-0.85]; P < 0.001), as was the annual rate of decline in eGFR (-0.55 vs -2.28 mL/min/1.73 m² per year; P < 0.001).

ACC guidelines, Update 2021

Maddox et al., 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction, Journal of the American College of Cardiology 77 (6): 772-810.

How to Achieve Optimal Therapy Given Multiple Drugs for HF, Including Augmented Clinical Assessment That May Trigger Additional Changes in GDMT (e.g., Imaging Data, Biomarkers, and Filling Pressures)

[...]

SGLT2 inhibitors are added in as part of the therapy for patients with chronic HFrEF **who are already receiving beta-blockers, an ARNI/ACEI/ARB, and aldosterone antagonists**, if not contraindicated. There **is little data addressing the combination of an ARNI and an SGLT2 inhibitor**. However, in both DAPA-HF and EMPEROR-Reduced, the benefit of SGLT2 inhibition was consistent in patients already treated with an ARNI, and a metaanalysis metaanalysis of the 2 trials affirms this finding (12,34,44). In the DAPA-HF trial, among the small number of patients receiving an ARNI, additive benefit was seen across each timepoint from the addition of dapagliflozin (45). Achieving target or maximally tolerated doses of other drugs is not necessary before adding SGLT2 inhibitors. The loop diuretic dose may need to be adjusted based on close monitoring of weight and symptoms (46). In patients using insulin or insulin-secretagogues (such as sulfonylureas), coordinating care through the inclusion of endocrinologists and primary care providers may be helpful in order to minimize the risk of hypoglycemia in patients with diabetes.

Colucci et al., Overview of the management of heart failure with reduced ejection fraction in adults. UpToDate, Literature review current through: Sep 2021

Pharmacologic Therapy

[...] *Initial therapy — Initial pharmacologic therapy of HFrEF includes a combination of diuretic therapy (as need to treat volume overload), an renin-angiotensin system inhibitor (ARNI, ACE inhibitor, or single agent ARB), and a beta blocker. The combination of hydralazine plus nitrate is an alternative to an angiotensin system blocker only if neither ACE inhibitor, ARNI, nor single agent ARB is tolerated. Thus, each patient with HFrEF should generally take a combination of three types of pharmacologic agent.*

*Secondary therapy — Secondary pharmacologic agents are used in selected patients with HFrEF; these agents include mineralocorticoid receptor antagonist, ivabradine, **dapagliflozin**, hydralazine plus nitrate (in addition to initial therapy with an angiotensin system blocker or hydralazine plus nitrate), and digoxin. Each patient with HFrEF may have an indication for none, one, or multiple of these secondary agents. (See "Secondary pharmacologic therapy in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) in adults".)*

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Pivotale Studien

In Studie 1 wurde die Wirksamkeit von Empagliflozin als Add-on Therapie (zusätzlich zur bisherigen, optimierten Therapie) zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction gegenüber Placebo untersucht. Ein direkter Vergleich mit anderen Wirkstoffen wurde nicht eingereicht.

Basierend auf den eingereichten Daten kann nicht abgeschätzt werden, ob Patienten unter ARNI zusätzlich von Empagliflozin profitieren (SGLT2-I + ACE-I/ARB vs. SGLT2-I + ARNI).

Zannad et al., SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials, Lancet 2020; 396: 819–29

Die Metaanalyse von Zannad et al. untersuchte den Effekt von Dapagliflozin und Empagliflozin basierend auf den klinischen Studien DAPA-HF und EMPEROR-Reduced bezüglich der kardiovaskuläre Ergebnisse bei Patienten mit HFrEF mit oder ohne Diabetes. Die Autoren der Studie kamen zu folgenden Schlussfolgerungen: „*The benefit of empagliflozin and dapagliflozin on the primary endpoint of both trials—the combined risk of cardiovascular death or hospitalisation for heart failure—is primarily driven by an approximately 30% relative reduction in the risk of hospitalisation for heart failure. A benefit on hospitalisations for heart failure was observed whether the analysis was confined to first events or to all events (first and recurrent). When compared with the effect on hospitalisations for heart failure, **the effect of these drugs on cardiovascular death was more modest (a 14% relative reduction) but significant.** The modest size of the cardiovascular death benefit might explain why it is observed inconsistently in individual trials. Specifically, the relative reduction in cardiovascular death was 18% (HR 0.82, 95% CI 0.69–0.98) in DAPA-HF (with dapagliflozin) and 8% (0.92, 0.75–1.12) in EMPEROR-Reduced (with empagliflozin). By contrast, in trials of patients with type 2 diabetes (with or without heart failure), the reduction in cardiovascular death was 2% (0.98, 0.82–1.17) in DECLARE-TIMI 58 (with dapagliflozin) and 38% (0.62, 0.49–0.77) in EMPA-REG OUTCOME (with empagliflozin). [...] The effect on the combined risk of cardiovascular death or hospitalisation for heart failure was consistent across most subgroups, including those based on age and sex, regardless of the presence or absence of diabetes and impaired renal function.*“

Aimo et al., Relative Efficacy of Sacubitril-Valsartan, Vericiguat, and SGLT2 Inhibitors in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: a Systematic Review and Network Meta-Analysis, Cardiovascular Drugs and Therapy (2021) 35:1067–1076

Methods

We compared the treatment arms (sacubitril/valsartan, vericiguat, and SGLT2i) with the respective control arms (standard-of-care [SOC]) through a network meta-analysis of the phase 3 trials (PARADIGM-HF, VICTORIA, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced), a phase 2 trial on vericiguat and the HFrEF subgroup of DECLARE-TIMI 58.

Discussion

*This NMA on the prognostic benefit in phase 3 HFrEF trials on sacubitril/valsartan, vericiguat, and SGLT2i (dapagliflozin/ empagliflozin) **did not indicate a significant superiority of one of the examined drug strategies, except for SGLT2i over vericiguat for the endpoint “HF hospitalization.”** Specifically, therapy with dapagliflozin was not associated with a significant reduction in the risk of cardiovascular (CV) death or HF hospitalization or CV death alone as compared to sacubitril/valsartan and vericiguat, and to a trend towards reduced risk of HF hospitalization as compared to sacubitril/valsartan. Despite the mostly non-significant differences, dapagliflozin had the highest SUCRA (Surface Under the Cumulative Ranking) score, which quantifies the relative efficacy of drugs, followed by sacubitril/valsartan and vericiguat. [...]*

Rosano et al., Sodium–Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in Heart Failure: Recent Data and Implications for Practice, Card Fail Rev. 2020 Nov 13

Conclusion

The results from the DAPA-HF and EMPEROR-Reduced trials represent a completely new approach to HF management, strengthening the rationale for the use of SGLT2 inhibitors in patients with HFrEF, which will impact future clinical practice. These results establish a new standard of care in HFrEF consisting of four branches: ACE inhibitors/ ARBs/ARNIs, beta-blockers, MRAs, and SGLT2 inhibitors, with these four agents being used together to reduce mortality and morbidity and to slow the progression of the disease. Dapagliflozin is the only SGLT2 inhibitor to demonstrate a significant and clinically meaningful reduction in both the CV death and worsening HF components of the primary composite endpoint in patients with HFrEF, both with and without T2D. Therefore, dapagliflozin should be the agent of choice in all patients with HFrEF, irrespective of their current HFrEF treatment, as well as in those with T2D at increased risk of developing HF. Subgroup analyses suggest the addition of dapagliflozin following recommended first-line ACE inhibitors/ARBs is beneficial whether ACE

inhibitor/ARB dosing is optimal or not, therefore dapagliflozin can be added to therapy at any point following HFrEF diagnosis. The reported renoprotective impact of dapagliflozin extends its use to the many patients with HFrEF who have impaired renal function, patients with chronic kidney disease with HFrEF and those at risk of developing it. [...]

Tomasoni et al., Heart failure in the last year: progress and perspective, ESC Heart Failure 2020; 7: 3505–3530

[...] Sodium–glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitors— empagliflozin, canagliflozin, and dapagliflozin—have consistently shown a reduced risk of HF hospitalization or CV death in diabetic patients regardless of baseline CV disease and previous history of HF. Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcome in Heart Failure (DAPA-HF) is the first trial proving a significant benefit of an SGLT-2 inhibitor— dapagliflozin—with a reduction in the risk of the composite endpoint of CV death or worsening HF (hospitalization or an urgent visit requiring intravenous therapy for HF) in HFrEF patients with or without diabetes (HR 0.74; 95% CI 0.65–0.85). Each of the three components of the composite outcome was less frequent in the dapagliflozin group. The baseline characteristics of DAPA-HF patients were similar to those in contemporary HFrEF registries and trials. The Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced) included patients with a more severe LV systolic dysfunction, higher levels of NPs, and lower estimated glomerular filtration rate, as compared with the patients in the DAPA-HF trial. Empagliflozin reduced the combined risk for CV death or hospitalization for HF compared with placebo (HR 0.75; 95% CI 0.65–0.86; $P < 0.001$), a difference that was primarily related to a reduction in hospitalization for HF. Indeed, CV death was not significantly reduced probably because EMPEROR-Reduced trial had less statistical power than DAPA-HF (less number of events in a smaller size of the trial and shorter follow-up). The beneficial effects of empagliflozin were consistent in subgroup analyses (diabetes vs. non-diabetes; ARNI treatment vs. no ARNI treatment). Furthermore, empagliflozin was associated with a slower rate of decline in the estimated glomerular filtration rate and with a lower risk of serious renal outcomes. Thus, the EMPEROR-Reduced trial extends the benefits of SGLT-2 inhibitors in stable, more advanced HF population.^{175, 176} In the Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure (SOLOIST-WHF) trial, sotagliflozin showed beneficial effects in patients with diabetes and recent worsening HF.¹⁷⁷ Further studies will assess the efficacy of SGLT-2 inhibitors in other settings (i.e. HFpEF or acute HF). [...]

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In Studie 1 wurde die Wirksamkeit von Empagliflozin als Add-on Therapie zusätzlich zur bisherigen, optimierten Therapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction untersucht (mit oder ohne Diabetes). Empagliflozin reduzierte signifikant das Risiko für den kombinierten Endpunkt bestehend aus kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Direkter Vergleich gegenüber anderen Arzneimittel zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction wurden nicht vorgelegt.

Basierend auf den eingereichten Daten kann nicht abgeschätzt werden, ob durch die Kombination von Empagliflozin + ARNI einen Mehrnutzen generiert wird (SGLT2-I + ACE-I/ARB vs. SGLT2-I + ARNI). Gemäss der Metaanalyse von Yan et al.² konnte eine Reduktion des Auftreten des primären Endpunktes bei Patienten mit Empagliflozin + ARNI gegenüber Placebo + ARNI festgestellt werden: „[...] while the EMPEROR-HF trial demonstrated a significant reduction in the primary outcome in the SGLT2i + ARNI group.“

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

² Yan et al., SGLT2i versus ARNI in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and metaanalysis, ESC Heart Failure 2021; 8: 2210–2219

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Die empfohlene Dosis von Empagliflozin beträgt 10 mg einmal täglich. Es handelt sich um eine Dauertherapie. Die Zulassungsinhaberin beantragt die Vergütung der neuen Indikation für folgende Packungen:

Filmtabl, 10 mg, 30 Stk
Filmtabl, 10 mg, 90 Stk

Damit reicht eine Packung für die Behandlung über 30, bzw. 90 Tagen. Die angebotenen Packungen ermöglichen eine Behandlung gemäss Fachinformation.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic, Evaluationsbericht Kurzbegutachtung PCR, JARDIANCE, Filmtabletten, 13.08.2021

Benefit-risk assessment

The EMPEROR-Reduced trial demonstrated a beneficial effect of empagliflozin (slowing) on the progression of heart failure in patients with reduced LVEF (HFrEF) including a minor reduction of CV mortality. The effect was present in patients with and without T2DM. The risks of empagliflozin treatment in the target population were in line to the known safety profile (no new prohibitive risks detected).

Taken together, the benefit risk ratio can be judged positive. The wording of the indication should be aligned with that for dapagliflozin.

[...]

Efficacy data concerning heart failure (HF)

a) The target population of the «Heart Failure» indication needs to be determined in more detail. Specifically, the indication should explicitly indicate the range of LVEF reduction for which efficacy has been proven irrefutably, as the subgroup analysis by LVEF yielded a neutral point estimate for the effect on the primary endpoint in patients with baseline LVEF > 30% (HR [95% CI]: 0.99 [0.76-1.31]).

The inclusion of these patients in the target population has to be further justified.

[...]

Benefits

The EMPEROR-Reduced study demonstrated superiority (HR [95% CI]: 0.75 [0.65-0.86])⁹ of the empagliflozin versus placebo for the composite primary HF endpoint (CV death and hospitalization for HF [hHF]) in patients with HFrEF (LVEF ≤ 40%). The absolute risk reduction of 5.3% (or 5.23 events per 100 patient-years) translates into a NNT of 23 per year.

EMA, JARDIANCE, Extension of indication variation assessment report, EMEA/H/C/002677/II/0055, 20 March 2021

Importance of favourable and unfavourable effects

HF is a progressive syndrome with a high, global prevalence. Treatment-induced decrease in HF-related complications such as HHF and CV death are therefore important. The finding in the EMPEROR-reduced trial of decreased occurrence of HHF or CV death with empagliflozin treatment (HR 0.75; 95% CI 0.65 to 0.86) is an important benefit. During the trial period, the number of patients who would need to be treated with empagliflozin to prevent one primary event (NNT) was 19 (95% CI, 13 to 37). Although this effect seems mainly due to the decrease in HHF and to a lesser extent to the decrease in CV death, it is still regarded as clinically relevant, especially as the normal progression of HF is still associated with a high frequency of rehospitalizations and HF is the most common cause of hospitalization among individuals above 65 years of age in the western countries.

The finding of a slower eGFR slope decline with empagliflozin treatment (estimated difference in slope of 1.733 mL/min/1.73 m² per year vs placebo (99.9% CI 0.669, 2.796; p<0.0001)), is not regarded as convincing as the findings described above. Although this endpoint was a key secondary endpoint, from a clinical perspective, the approach is questionable. The slope analysis modelling is regarded as better suited to providing some descriptive information on renal outcomes, than providing definitive statistical and clinical evidence of an effect as it is used now. This data was supported by a beneficial effect on the exploratory renal composite endpoint of (i.e. chronic dialysis, renal transplant, or sustained reduction in eGFR), HR 0.50, 95% CI 0.32 - 0.77). This analysis was also driven by change in eGFR and therefore partly represents the same information. Even if this may be regarded as promising results, this finding is not importantly contributing to the benefit-risk ratio for the indication of HFrEF.

[...] Two new AEs were identified in the EMPEROR-reduced trial: fall (empagliflozin 43 patients, 2.3% vs placebo 27 patients, 1.4%) and constipation (empagliflozin 57 patients, 3.1% vs placebo 27 patients, 1.4%).

Conclusions

The overall B/R of JARDIANCE in the treatment of heart failure is positive.

FDA, NDA 204629/S-026, SUPPLEMENT APPROVAL, JARDIANCE, 08/18/2021

JARDIANCE was superior in reducing the risk of the primary composite endpoint of cardiovascular death or hospitalization for heart failure compared with placebo, mostly through a reduction in hospitalization for heart failure. JARDIANCE significantly reduced the risk of occurrence of HHF (first and recurrent).

Beurteilung ausländischer Institute

G-BA – 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), 6. Januar 2022

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber der optimierten Standardtherapie der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz: **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.**

Medizinischer Bedarf

Die Herzinsuffizienz ist eine progressiv verlaufende Erkrankung mit einer hohen Morbidität und Mortalität. 50% aller Patienten sterben innerhalb von fünf Jahren nach Erstdiagnose. Für mit ACE-Hemmer bzw. Sartanen oder ANRI austherapierten Patienten mit NYHA II-IV und einer LVEF ≤ 35% besteht hoher Bedarf für weitere Therapien.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

In der pivotalen Studie konnte gezeigt werden, das JARDIANCE bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfreaktion einen günstigen Effekt haben kann. Gemäss den aktuellen Leitlinien wird bei HF eine Behandlung mit ACE-I/ARB/ARNI, Betablocker, MRA und inzwischen auch mit SGLT2-I (Empagliflozin/Dapagliflozin) empfohlen. Es liegen keine Empfehlungen vor, die die Kombination SGLT2-I + ARNI gegenüber der Kombination SLGT2-I + ACE-I/ARB zu bevorzugen ist. Hier sind die weiteren Entwicklungen der Empfehlungen der Leitlinie zu beachten.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Hauptindikation Typ 2 Diabetes mellitus für JARDIANCE/10 mg/30 Stk:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP [Fr.]	Dosierung	TKK [Fr.] INVOKANA	TTK [Fr.]
FORXIGA (Dapagliflozin)	28 Stk / Filmtabl 5 mg	42.12	1 x tgl 5 mg	N/A	1.504
INVOKANA (Canagliflozin)	30 Stk / Filmtabl 100 mg	44.03	1 x tgl 100 mg	1.468	1.791
	30 Stk / Filmtabl 300 mg	63.41	1 x tgl 300 mg	2.114	
STEGLATRO (Ertugliflozin)	28 Stk / Filmtabl 5 mg	42.74	1 x tgl 5 mg	N/A	1.526
TQV-Niveau TTK					1.607
TQV-Preis (FAP) Pro Packung					48.21

- ohne Innovationszuschlag,

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der neuen Indikation Herzinsuffizienz für JARDIANCE/10 mg/30 Stk:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP [Fr.]	Dosierung	TTK [Fr.]
FORXIGA (Dapagliflozin)	28 Stk / Filmtabl 10 mg	42.12	1 x tgl 10 mg	1.504
TQV-Niveau TTK				1.504
TQV-Preis (FAP) Pro Packung				45.13

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 14. März 2022, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.08/Euro, Fr. 1.26/GBP, Fr. 0.1454/DKK und Fr. 0.1066/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Filmtabl, 10 mg, 30 Stk	Fr. 40.81
Filmtabl, 10 mg, 90 Stk	Fr. 122.47

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- bezüglich der FAP der anderen Packungen werden lineare Preise berücksichtigt,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Filmtabl, 10 mg, 30 Stk	Fr. 44.51	Fr. 67.50
Filmtabl, 10 mg, 90 Stk	Fr. 133.53	Fr. 169.70

- mit einer Limitierung:

„Herzinsuffizienz

JARDIANCE 10 mg: In geeigneter Kombination mit einer bereits zuvor stabil eingestellten Dosis eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten sowie anderen Therapien für Herzinsuffizienz (z.B. Betablocker, Diuretika und Mineralkortikoidantagonisten) für die Behandlung erwachsener Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA Klassen II-IV, deren Ejektionsfraktion der linken Herzkammer (LVEF) vor Behandlung mit JARDIANCE 10 mg \leq 40% beträgt. Nicht in Kombination mit der Fixkombination aus Sacubitril/Valsartan.“

- ohne Auflagen,

5 Die Änderung/Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 31. März 2024.