

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Empagliflozin (Jardiance®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 3 A

*Symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit
reduzierter Ejektionsfraktion*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 12.07.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	50
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	60
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	62
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	66
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	72
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	73
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	75
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	76
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	79
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	79
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	93
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	93
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	94
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	97
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	98
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	98
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	99
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	100

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: NYHA-Klassifizierung der Herzinsuffizienz	17
Tabelle 3-2: Medikamentöse Therapieoptionen für Patienten mit HFrEF gemäß NVL von 2019	21
Tabelle 3-3: Prävalenz der Herzinsuffizienz in Deutschland	26
Tabelle 3-4: Prävalenz im Jahr 2017 nach Altersklassen und Geschlecht gemäß Versorgungsatlas (Holstiege et al., 2018)	29
Tabelle 3-5: Herzinsuffizienz-definierende Diagnosen der Routinedatenanalyse	32
Tabelle 3-6: Größe der Analysepopulation der FDB gemäß Ein- und Ausschlusskriterien sowie Aufgreifkriterien für Prävalenz und Inzidenz im Jahr 2019 nach Alter und Geschlecht	36
Tabelle 3-7: Anzahl prävalenter GKV-Patienten mit einer Herzinsuffizienz-definierenden Diagnose im Jahr 2019 nach Alter und Geschlecht	37
Tabelle 3-8: Anzahl inzidenter GKV-Patienten mit einer Herzinsuffizienz-definierenden Diagnose im Jahr 2019 nach Alter und Geschlecht	38
Tabelle 3-9: Anzahl prävalenter und inzidenter GKV-Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion im Jahr 2019	39
Tabelle 3-10: Änderung der Prävalenz und Inzidenz von GKV-Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion in den nächsten 5 Jahren	40
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	41
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	42
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	63
Tabelle 3-17: Berechnung zur Ermittlung der Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, hier am Beispiel des zu bewertenden Arzneimittels Jardiance® und des festbetragsgeregelten Wirkstoffes Cilazapril	66
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	69
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	70

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	73
Tabelle 3-22: Empfehlungen zur Dosisanpassung ^a	81
Tabelle 3-23: Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen (MedDRA) aus berichteten placebokontrollierten Studien und Daten nach Markteinführung	89
Tabelle 3-24: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung (Risk-Management-Plan)	94
Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	99

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Todesursachen in Deutschland: Anteil der Sterbefälle für die zehn häufigsten Todesursachen (anhand von ICD-Codes) in Deutschland 2019 basierend auf den Zahlen der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2021)	14
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ACC	American College of Cardiology
ADCHF	Acute Decompensated Chronic Heart Failure (akut dekompensierte chronische Herzinsuffizienz)
AHA	American Heart Association
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AT1	Angiotensin I
BÄK	Bundesärztekammer
BI	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
BVA	Bundesversicherungsamt
CAGR	Compound Annual Growth Rate (durchschnittliche jährliche Wachstumsrate)
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ESC	European Society of Cardiology
ESRD	End-Stage Renal Disease (terminale Niereninsuffizienz)
EU	Europäische Union
FDB	Forschungsdatenbank
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HFmrEF	Heart Failure with mid-range Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion)
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion)
HFrfEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion)

Abkürzung	Bedeutung
HRI	Health Risk Institute
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IU	International Unit
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)
m ²	Quadratmeter
min	Minute
ml	Milliliter
MRA	Mineralokortikoidrezeptorantagonist
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAS	Renin-Angiotensin
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RSA	Risikostrukturausgleich
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium-Glucose-linked Transporter 2 (natriumabhängiger Glukose-Cotransporter-2)
SoC	Standard of Care (Standardtherapie)
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das neu zugelassene Anwendungsgebiet von Empagliflozin (Jardiance®) lautet gemäß Fachinformation wie folgt: Jardiance® ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2021).

Für erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) benannt:

- „Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit (KHK), Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020).

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (BI) folgt der Festlegung des G-BA und erbringt den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Empagliflozin im vorliegenden neuen Anwendungsgebiet gegenüber einer patientenindividuellen Standardtherapie (SoC) der Herzinsuffizienz sowie der zugrundeliegenden Erkrankungen gemäß entsprechender Leitlinien.

Hierzu wird die randomisiert kontrollierte Studie EMPEROR-Reduced (1245.121) herangezogen, welche Empagliflozin in Kombination mit einer patientenindividuellen Standardtherapie (Empagliflozin + SoC) mit einer patientenindividuellen Standardtherapie allein (Placebo + SoC) vergleicht.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 08.06.2016 hat ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) unter anderem zur Frage der zVT für Empagliflozin (Jardiance®) im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz stattgefunden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016). Aus dieser Niederschrift geht zunächst hervor, dass folgende zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet festgelegt wurde.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Empagliflozin bei Erwachsenen zur Behandlung chronischer HFrEF zusätzlich zum Therapiestandard (Standard of Care):

- „Eine dem Therapiestandard entsprechende patientenindividuelle Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus sowie der Besonderheiten bei der Behandlung häufiger Komorbiditäten bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016).

Gemäß den Erläuterungen der Geschäftsstelle sowie den Hinweisen zur zVT umfasst die Standardtherapie im Anwendungsgebiet mindestens Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-

Hemmer, ggf. in Kombination mit einem Beta-Blocker, sofern diese angezeigt sind sowie vor dem Hintergrund ihres aktuellen Zulassungsstatus. Auch in den „Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz“ des G-BA findet sich die Empfehlung einer Therapie mit ACE-Hemmern, Betablockern und Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten bzw. (für ausgewählte Patientengruppen) Angiotensin-Rezeptor-Blocker, Ivabradin, Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren, Diuretika, Herzglykoside und orale Antikoagulanzen wider (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021).

Zudem wird vom G-BA eine leitliniengerechte Behandlung der Herzinsuffizienz und der Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie Begleitsymptome, beispielsweise kardiale Ödeme, für beide Therapiearme vorausgesetzt.

Weiter erläuterte der G-BA, welche Wirkstoffe zur Behandlung der Herzinsuffizienz zugelassen sind: Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer wie Captopril, Enalapril, Lisinopril, Ramipril), Angiotensin1 (AT1)-Rezeptorenblocker (Candesartan, Losartan und Valsartan – letzteres darüber hinaus auch als fixe Kombination mit dem Nepriylsin-Hemmer Sacubitril [Entresto®]), Betablocker (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol-succinat und Nebivolol), Digitalisglykoside, Diuretika, Thiazide (Hydrochlorothiazid), Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA) wie Aldosteron-Antagonisten (z. B. Spironolacton, Eplerenon), Ivabradin. Dabei galten gemäß Beratungs-Niederschrift folgende zulassungsbedingte Einschränkungen: AT1-Rezeptorenblocker sind nur zugelassen zur Behandlung der Herzinsuffizienz, wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden oder ggf. als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern. Betablocker sind zugelassen zur Behandlung der stabilen chronischen gering bis mäßig ausgeprägten Herzinsuffizienz bei eingeschränkter systolischer Ventrikelfunktion (Ejektionsfraktion $\leq 40\%$), zusätzlich zur üblichen Standardtherapie mit ACE-Hemmern und/oder Diuretika und ggf. Digitalisglykosiden. Digitalisglykoside sind lediglich für die Behandlung der manifesten chronischen Herzinsuffizienz (aufgrund einer systolischen Dysfunktion) zugelassen. Diuretika sind bei der Behandlung der Herzinsuffizienz nur indiziert, sofern Ödeme aufgrund einer Herzinsuffizienz auftreten oder, wie beispielsweise der Wirkstoff Hydrochlorothiazid, als adjuvante symptomatische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu ACE-Hemmern.

Nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen kommen gemäß Beratungs-Niederschrift im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

Zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs war die Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan für das vorliegende Anwendungsgebiet zwar zugelassen, wurde aber vom G-BA aufgrund des noch nicht abschließend beurteilbaren therapeutischen Stellenwerts zum Zeitpunkt der Beratung nicht von der zVT umfasst (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016).

Diesbezüglich hat der G-BA BI in einem Schreiben vom 16.06.2020 über eine Änderung der Hinweise zur zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse im Rahmen einer Sitzung des Unterausschuss Arzneimittel vom 26.05.2020 informiert.

Hinsichtlich der Behandlung mit Sacubitril/Valsartan verweist der G-BA auf die zu dem Zeitpunkt der Neubewertung überarbeitete Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Chronische Herzinsuffizienz, wonach ein Wechsel vom ACE-Hemmer auf Sacubitril/Valsartan bei Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch sind, empfohlen wird (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020). Gleichzeitig wird auf die derzeit noch bestehenden Unsicherheiten zur Langzeitverträglichkeit sowie auf das Nebenwirkungsprofil hingewiesen, weshalb bei diesen Patienten auf Kontraindikationen und Unverträglichkeiten zu achten sei.

Unter Berücksichtigung des heutigen Standes der medizinischen Erkenntnisse und der entsprechenden Empfehlungen der Leitlinien werden im vorliegenden Dossier sämtliche zugelassenen und empfohlenen Arzneimittel zur Verbesserung der Prognose und Symptomatik der Herzinsuffizienz sowie der zugrundeliegenden Erkrankungen von der oben formulierten zVT als umfasst betrachtet.

Die Voraussetzung einer optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz sowie der zugrundeliegenden Erkrankungen in beiden Studienarmen ist in der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie EMPEROR-Reduced erfüllt (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Grundlage dieses Abschnitts ist die Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 08.06.2016 (Beratungsanforderung 2016-B-044, Niederschrift vom 01.07.2016, sowie die schriftliche Information zur Änderung der zVT (Schreiben vom 16.06.2020).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2021. Fachinformation Jardiance®. Stand Juni 2021.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-044. Empagliflozin zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2020. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2016-B-044 (2020-B-125-z). Empagliflozin zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz.
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2021. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V. (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL). in der Fassung vom 20. März 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2) in Kraft getreten am 1. Juli 2014 geändert am 20. November 2020 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 24.02.2021 B2) in Kraft getreten am 25. Februar 2021 zuletzt geändert am 17. Dezember 2020 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 14.01.2021 B4) in Kraft getreten am 1. Januar 2021. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2416/DMP-A-RL_2020-11-20_iK-2021-02-25.pdf [Aufgerufen am 02.06.2021].

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der Erkrankung

Definition, Krankheitsbild und Symptome

Eine Herzinsuffizienz liegt vor, wenn das Herz aufgrund einer ventrikulären Funktionsstörung nur unzureichend fähig ist, das vom Organismus benötigte Herzzeitvolumen bereit zu stellen, um den Körper ausreichend mit sauerstoffreichem Blut zu versorgen. Die Herzinsuffizienz manifestiert sich als klinisches Syndrom mit einer verminderten Ejektionsfraktion und kennzeichnet sich durch typische Zeichen und Symptome (Ponikowski et al., 2016). In jüngerer Zeit gibt es unter Beteiligung der European Society of Cardiology (ESC) den Vorschlag, auch Biomarker wie die Vorstufe des B-Typ natriuretischen Peptids (NT-proBNP) zum integralen Bestandteil der Definition einer Herzinsuffizienz zu machen. Damit bekäme NT-proBNP eine ähnliche Rolle wie das Troponin in der Myokardinfarkt-Diagnostik (Bozkurt et al., 2021).

In Deutschland ist Herzinsuffizienz der häufigste Grund für eine Krankenhausaufnahme (Christ et al., 2016). Die chronische Herzinsuffizienz ist eine fortschreitende Erkrankung mit multisystemischer Störung, die sich auf viele andere Organsysteme auswirkt. Je nach Schweregrad ist der Gewebestoffwechsel sowohl im Ruhe- als auch im Belastungszustand beeinträchtigt (Jackson et al., 2000; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Klinische Kennzeichen der Herzinsuffizienz sind Atemnot (Dyspnoe) bei Belastung oder in Ruhe (McMurray et al., 2012b; Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019), Blass- oder Blauverfärbung der Lippen und Nagelbetten, Ödeme vorwiegend an Knöcheln und Unterschenkeln, schnelle Gewichtszunahme durch Wassereinlagerungen, nächtlicher Harndrang (Nykturie), Herzrhythmusstörungen und Leistungsminderung. Diese Symptome können die Lebensqualität der Patienten erheblich einschränken (Calvert et al., 2005; Frey et al., 2018; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). So treten auch depressive Störungen bei Herzinsuffizienz-Patienten deutlich häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung (Albus et al., 2018).

Die Herzinsuffizienz ist mit einer hohen Mortalität assoziiert und gehört in Deutschland zu den häufigsten Todesursachen, was anhand von Abbildung 1 verdeutlicht wird (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2021). Die Mortalität der systolischen

Herzinsuffizienz ist abhängig vom Schweregrad, sie beträgt bis zu 30% nach 3 und 50% nach 5 Jahren (Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC), 2012; Braunwald, 2013; Mozaffarian et al., 2016). Somit ist die Mortalität der Herzinsuffizienz höher als die der meisten Tumorerkrankungen (Askoxylakis et al., 2010).

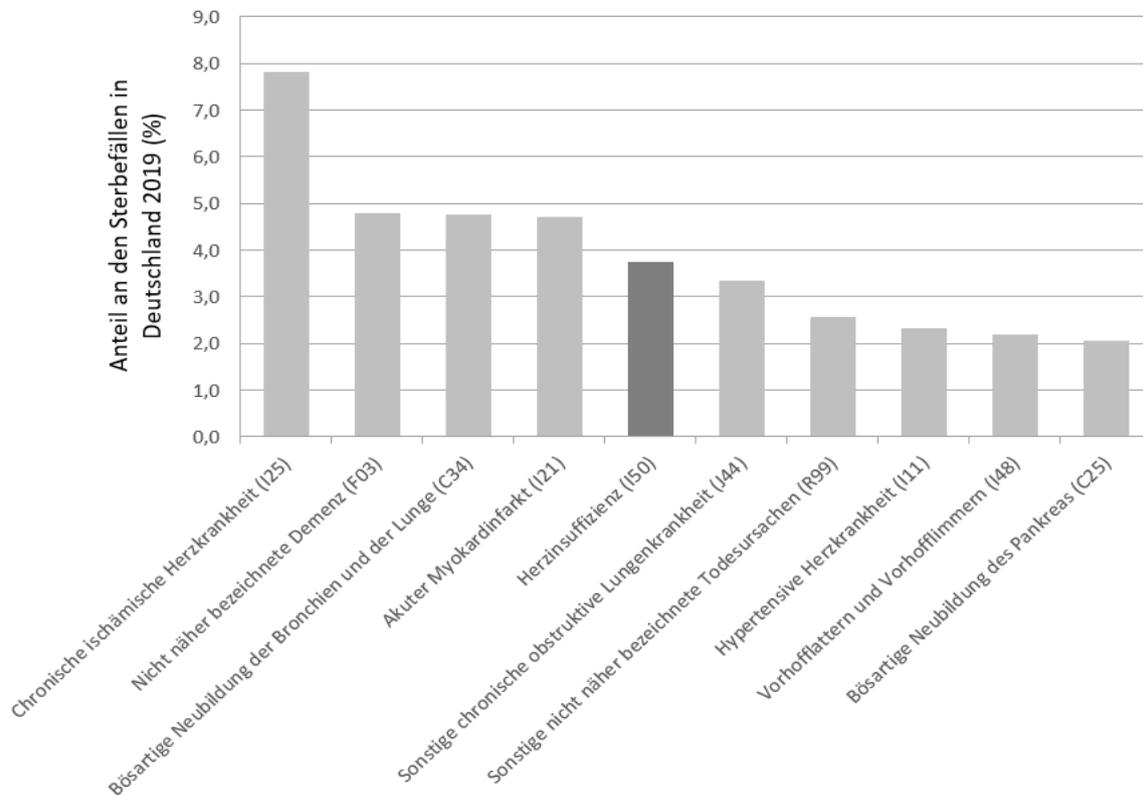


Abbildung 1: Todesursachen in Deutschland: Anteil der Sterbefälle für die zehn häufigsten Todesursachen (anhand von ICD-Codes) in Deutschland 2019 basierend auf den Zahlen der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2021)

ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

Verlauf

Da die Herzinsuffizienz eine chronisch progrediente Erkrankung ist, verschlechtert sich im Lauf der Zeit die Pumpfunktion des Herzens fortschreitend. Dies wirkt sich negativ auf die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der betroffenen Patienten aus. Die Prognose der Erkrankung ist abhängig von ihrem Schweregrad und ihrer bedarfsgerechten Behandlung (Calvert et al., 2005; Kosiborod et al., 2007; Hoekstra et al., 2011; Hoekstra et al., 2013; Ahmeti et al., 2017).

Eine Untersuchung von 31 randomisierten kontrollierten Studien (RCT) und Beobachtungsstudien ergab, dass die folgenden Faktoren die größte Aussagekraft über einen tödlichen Krankheitsverlauf von Herzinsuffizienz innerhalb von 2,5 Jahren besitzen: Alter, eingeschränkte Nierenfunktion, Diabetes mellitus, hoher Schweregrad (New York Heart Association-Klasse III/IV) und niedrige linksventrikuläre Ejektionsfraktion (Pocock et al., 2013; Ponikowski et al., 2016).

Formen der Herzinsuffizienz

Akute Herzinsuffizienz und chronische Herzinsuffizienz

Je nach zeitlichem Verlauf wird zwischen der akuten und der chronischen Herzinsuffizienz unterschieden. Die chronische Herzinsuffizienz manifestiert sich über einen längeren Zeitraum von typischerweise mindestens drei Monaten. Bei einer akuten Herzinsuffizienz unterscheidet man zwei Formen: Die „de novo“-Herzinsuffizienz (bei Patienten, bei denen noch keine Herzinsuffizienz vorlag bzw. bisher diagnostiziert war), der ein akutes Ereignis zugrunde liegt (z. B. Herzinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen, akute Lungenembolie) und die akut dekompensierte chronische Herzinsuffizienz (ADCHF) bei Patienten mit bereits diagnostizierter chronischer Herzinsuffizienz (Hummel et al., 2015; Atherton et al., 2018; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Die akute Herzinsuffizienz stellt eine lebensbedrohliche Situation dar, die oft eine Krankenseinweisung zur Folge hat. Dabei ist die Prognose der ADCHF besonders schlecht (Ponikowski et al., 2016). Im ersten Jahr nach Entlassung betrug die Sterblichkeit von Patienten, die mit akuter Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden, bei „de novo“-HFrEF-Patienten 16,4% und bei HFrEF-Patienten mit ADCHF 23,2% (Harjola et al., 2010).

Linksherzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz, globale Herzinsuffizienz

Je nachdem welche Herzkammer(n) betroffen sind, spricht man von einer Linksherz-, Rechtsherz- oder einer globalen Herzinsuffizienz (Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Der chronischen Herzinsuffizienz liegt zumeist eine Linksherzinsuffizienz zugrunde, aus der sich im Erkrankungsverlauf zusätzlich eine Rechtsherzinsuffizienz entwickeln kann, sodass eine globale Herzinsuffizienz resultiert. Eine isolierte Rechtsherzinsuffizienz kann bei Erkrankungen wie der pulmonalen Hypertonie vorliegen.

Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Eine weitere Unterteilung wird anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) vorgenommen. Die Ejektionsfraktion ist der prozentuale Anteil des Blutvolumens der Herzkammer, der vom Herzen bei einem Herzschlag in das Gefäßsystem befördert wird. Die chronische Herzinsuffizienz wird anhand der Ejektionsfraktion in drei Typen eingeteilt (Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019):

- Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF): LVEF \geq 50%
- Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF): LVEF 40-49%
- HFrEF: LVEF <40%

Aufgrund der Zulassung werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich Patienten mit **symptomatischer, chronischer HFrEF** betrachtet.

Ätiologie und Pathogenese

Hauptmerkmal der Herzinsuffizienz ist das unzureichende Herzzeitvolumen. Die häufigsten Ursachen für eine chronische Herzinsuffizienz sind (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019); (Ponikowski et al., 2016):

- **KHK und Herzinfarkt:**
Durch Ablagerungen in den Herzkranzgefäßen bei KHK wird das Herz chronisch mit zu wenig Sauerstoff versorgt und langfristig geschädigt. Die KHK wird durch das Vorliegen eines Diabetes begünstigt ist auch die häufigste Ursache für einen Herzinfarkt, der eine akute Schädigung des Herzmuskelgewebes verursacht.
- **Erhöhter Blutdruck (Hypertonie):**
Ein dauerhaft erhöhter Blutdruck führt kompensatorisch zur Verdickung der Herzmuskelfasern und der Herzwand. Das Herz wird weniger elastisch und kann weniger Blut aufnehmen und auswerfen.
- **Herzklappenfehler:**
Kann das Herz den Körper durch einen Herzklappenfehler nicht effizient mit Blut versorgen, versucht es dies durch eine gesteigerte Leistung auszugleichen und wird durch die chronische Überbelastung geschädigt.
- **Herzmuskelentzündung (Myokarditis):**
Auch eine – meist durch Infektionen ausgelöste – Myokarditis kann zu Funktions-
einschränkung des Herzmuskels führen.

Ursächlich für Herzinsuffizienz in der westlichen Welt ist vorrangig eine KHK oder arterielle Hypertonie; bei manchen Patienten treten auch beide Erkrankungen kombiniert auf. Seltener Gründe sind nicht-ischämische Kardiomyopathien, Herzrhythmusstörungen, erworbene oder angeborene Herzklappenerkrankungen, Erkrankungen des Herzbeutels sowie das Versagen bei hoher Ejektionsleistung (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Bei der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Form der Herzinsuffizienz mit *reduzierter Ejektionsfraktion* ist hauptsächlich die Kontraktionsfähigkeit und das Schlagvolumen des Herzens beeinträchtigt, meist wegen eines initialen Myokardschadens.

Zusätzlich zum Merkmal des unzureichenden Herzzeitvolumens gibt es neurohumorale und metabolische Komponenten der Herzinsuffizienz. Der Körper versucht die Fehlfunktion von Herz-, Skelettmuskulatur und Niere auszugleichen, indem unter anderem das sympathische Nervensystem stimuliert wird (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Die Stimulation des sympathischen Nervensystems zielt darauf ab, die Pumpfunktion des Herzens zu steigern. Dies geschieht über eine erhöhte Herzfrequenz und verstärkte Kontraktilität des Herzmuskels. Die verstärkte Ausschüttung von Katecholaminen führt zu einer peripheren Gefäßverengung, die wiederum den Blutdruck erhöht. Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) führt ebenfalls zu einer Gefäßengstellung, zu einer Erhöhung des Blutvolumens und zu einer Retention von Salz und Wasser, der durch vermehrte Ausschüttung

des B-Typ natriuretischen Peptids entgegengewirkt wird. Die erhöhte Belastung des Herzens führt zu einem Umbauprozess des Myokards, dem kardialen Remodeling, das zu Hypertrophie bzw. Dilatation der Herzkammer führt. Dadurch wird die Leistungsfähigkeit des Herzens weiter vermindert (Jackson et al., 2000).

Diagnose und Klassifikation

Die Diagnose einer Herzinsuffizienz erfolgt laut NVL mehrstufig. Ausgehend von den Symptomen Atemnot, Müdigkeit als Folge der Minderung der Leistungsfähigkeit und Ansammlung von Flüssigkeit im Gewebe, erfolgt eine Untersuchung auf klinische Zeichen (z. B. verlagertes Herzspitzenstoß) und eine sorgfältige Anamnese bezüglich Vor- und Begleiterkrankungen, Expositionen, seltenen Ursachen einer Herzinsuffizienz, und familiären Dispositionen. Anschließend wird empfohlen eine Labordiagnostik inklusive B-Typ natriuretisches Peptid (BNP)/NT-proBNP-Wert und ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) durchzuführen, gefolgt von einer Ultraschalluntersuchung (Echokardiographie). Mittels der Echokardiographie kann differenziert werden ob eine links- oder rechtsventrikuläre Funktionsstörung vorliegt. Sofern bestätigt wurde, dass eine chronische Herzinsuffizienz vorliegt, erfolgt eine weiterführende Diagnostik. Ziel ist u. a. das Stadium der Erkrankung und etwaige Begleiterkrankungen festzustellen, um eine Prognose zu formulieren und eine patientenindividuelle Therapie zu bestimmen. Dabei fließen die Beurteilung der Lebensqualität und psychosoziale Komponenten mit ein (Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Ein etabliertes Klassifizierungsschema ist das der New York Heart Association (NYHA), das sich an der Charakterisierung der Symptome orientiert (siehe Tabelle 3-1). Da die Zuordnung der Stadien ausschließlich nach der Leistungsfähigkeit der Patienten erfolgt, ist im Krankheitsverlauf ein mehrfacher Wechsel zwischen den Stadien möglich. Ein anderes Klassifizierungsschema ist z. B. vom American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) entworfen worden. Sie stufen das Fortschreiten der Herzinsuffizienz ein. Daher ist – anders als bei der Einteilung nach NYHA - kein schneller Wechsel zwischen den jeweiligen Stadien möglich (Yancy et al., 2013; Ponikowski et al., 2016). Die Klassifizierungen nach NYHA und ACC/AHA komplementieren sich daher gut.

Tabelle 3-1: NYHA-Klassifizierung der Herzinsuffizienz

NYHA-Klasse	Symptome und körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten
NYHA I (asymptomatisch)	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA II (leicht)	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe und bei geringer Anstrengung. Stärkere körperliche Belastung (z. B. Bergaufgehen oder Treppensteigen) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.

NYHA-Klasse	Symptome und körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten
NYHA III (mittelschwer)	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung (z. B. Gehen in der Ebene) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA IV (schwer)	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe, Bettlägerigkeit.
BÄK: Bundesärztekammer; NYHA: New York Heart Association	
Quelle: (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019)	

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wird für die Einteilung der Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz die NYHA-Klassifizierung verwendet. Hierin inbegriffen sind alle Patienten der NYHA-Klassen II bis IV, da Patienten mit NYHA-Klasse I entsprechend der Definition der NYHA keine Symptome in Ruhe und unter Belastungsbedingungen aufweisen (Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Begleiterkrankungen

Zum einen haben viele betroffenen Patienten ein hohes Alter und zum anderen sind die Ursachen einer Herzinsuffizienz heterogen. Daher treten bei einem Großteil der Patienten Komorbiditäten, wie eine KHK, eine chronische Nierenerkrankung, Diabetes mellitus und/oder Vorhofflimmern auf (McMurray et al., 2012a; Chamberlain et al., 2015; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V., 2017; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Die Komorbiditäten beeinflussen nicht nur die Lebensqualität der Patienten, sondern stellen auch relevante Prognosefaktoren dar (Hobbs et al., 2002; Jong et al., 2002; Braunstein et al., 2003). Eine retrospektive Individualdatenanalyse aus 30 randomisierten kontrollierten Studien und Beobachtungsstudien (>39.000 Patienten) mit einem medianen *Follow up* von 2,5 Jahren zeigte, dass dabei Nierenfunktionsstörung, Diabetes mellitus, und Alter zu den stärksten Prognosefaktoren für die Mortalität zählen (Hillege et al., 2006; Pocock et al., 2013).

Ungefähr 45 bis 64% der Patienten mit Herzinsuffizienz leiden an chronischer Nierenerkrankung, definiert als persistente glomeruläre Filtrationsrate von $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (Heywood et al., 2007; Löfman et al., 2016; Lofman et al., 2017). Eine reduzierte Nierenfunktion ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verknüpft (House et al., 2019). Sie gehört nicht nur zu den häufigsten Begleiterkrankungen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, sondern umgekehrt treten bei vielen Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen auch kardiale Komorbiditäten auf (Schefold et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Etwa 10% der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz haben eine schwere Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (Löfman et al., 2016; Schefold et al., 2016). Das Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung ist mit einer der stärksten Prädiktoren für

erhöhte Mortalität (Hillege et al., 2006; Schefold et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Herz- und Nierenerkrankungen teilen sich eine Reihe gemeinsamer bidirektionaler Signalwege und Mechanismen, welche zur Entwicklung und/oder Beschleunigung der kardioresalen Dysfunktion beitragen: hämodynamische Mechanismen, (neuro-)hormonelle Mechanismen und Herz-Kreislauf-krankheitsassoziierte Mechanismen. Alle Mechanismen sind miteinander verbunden und können sich somit sowohl negativ auf die Herz- als auch auf die Nierenfunktion auswirken (Schefold et al., 2016). Deshalb ist es essenziell, die Progression der Niereninsuffizienz zu verlangsamen.

Patienten, die an einem Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) leiden, haben ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko, an einer Herzinsuffizienz zu erkranken (Tamargo, 2019). Es ist noch nicht gänzlich im Detail bekannt, wie Herzinsuffizienz bei Patienten mit Diabetes mellitus entsteht. Beteiligt sind jedoch Änderungen im (Energie-) Stoffwechsel des Herzens, die auch schon bei Patienten mit Prädiabetes auftreten können (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe, 2020). Ebenso sind Übergewicht und Insulinresistenz wichtige Risikofaktoren für Herzinsuffizienz (Packer, 2018).

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus liegt das Risiko für eine Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod zwischen 12% und 17% innerhalb eines Jahres (Nichols et al., 2004; Kristensen et al., 2016). Auch besteht bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankung und T2DM ein erhöhtes Risiko für Gefäßkomplikationen und wiederholte Hospitalisierungen. Dies ist klinisch relevant, da sich die Prognose des Patienten durch jedes weitere klinische Ereignis verschlechtert (Gheorghide et al., 2005; Solomon et al., 2007; Arundel et al., 2016; Stork et al., 2017).

Weitere typische Begleiterkrankungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, KHK, und Hypercholesterinämie (Ather et al., 2012; Chamberlain et al., 2015; Crespo-Leiro et al., 2016; Gastelurrutia et al., 2018).

Zielpopulation

Die Zielpopulation gemäß Zulassung ergibt sich aus der Fachinformation von Jardiance® (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2021b):

„Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet.“

Die für dieses Dossier relevante Zielpopulation umfasst Patienten mit einer symptomatischen HFrEF. Diese entspricht vollumfänglich der in der Zulassung von Jardiance® definierten Population.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Vorhandene Behandlungsmöglichkeiten der HFrEF

Pharmakologische Therapie von Patienten mit HFrEF

Die in Deutschland aktuell gültige NVL Herzinsuffizienz aus dem Jahr 2019 empfiehlt Patienten mit HFrEF gemäß ihrer NYHA-Klasse und Symptomatik individuell medikamentös zu behandeln (Tabelle 3-2). Grundpfeiler dieser Therapie sind ACE-Hemmer (AT1-Rezeptor-Antagonisten bei ACE-Hemmer Intoleranz), Betablocker und Diuretika (zur symptomatischen Therapie bei Wassereinlagerung). Es wird ein langsames Auftitrieren aller dieser Wirkstoffklassen (ACE-Hemmer, Betablocker, Diuretika) mit regelmäßiger Verlaufskontrolle von Laborparametern und klinischen Messgrößen wie Blutdruck empfohlen, insbesondere bei für die Diagnose HFrEF typischen älteren und multimorbiden Patienten. ACE-Hemmer und Betablocker gelten als prognoseverbessernd mit nachgewiesenem Morbiditäts- und Mortalitätsvorteil. Weitere prognoseverbessernde, ebenfalls eingesetzte Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen sind Mineralokortikoid-Antagonisten, Ivabradin und Sacubitril/Valsartan.

Basierend auf aktuellen wissenschaftlichen Diskussionen wurde der Therapiestandard für Patienten mit HFrEF hin zu einer säulenbasierten Kombinationstherapie, die sich auf bis zu fünf zentrale pharmakologische Interventionen bezieht (Renin-Angiotensin [RAS]-, Aldosteron-, Nephrylin-, natriumabhängiger Glukose-Cotransporter [SGLT]-2-Inhibition, Hemmung des sympathischen Nervensystems), weiterentwickelt (Bhatt et al., 2021). Die exakte Ausgestaltung der künftigen Leitlinien auf Basis der genannten säulenbasierten Kombinationstherapie ist derzeit in Diskussion (Bauersachs, 2021; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021b; Miller et al., 2021).

Tabelle 3-2: Medikamentöse Therapieoptionen für Patienten mit HFrEF gemäß NVL von 2019

Wirkstoffgruppe	NYHA-Klasse	Zusätzliche Information
Prognoseverbessernde Therapien		
ACE-Hemmer	I bis IV	Für alle Patienten empfohlen, unabhängig ob symptomatisch oder asymptomatisch
AT1-Rezeptor-Antagonisten	(I bis IV bei ACE-Hemmer-Intoleranz)	
Betablocker	II bis IV (I nach MI oder bei Hypertonie)	Für klinisch stabile, symptomatische Patienten
Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten	III/IV (II bei Symptomatik trotz Therapie mit ACE-Hemmern/AT1-Antag. + Betablockern)	Sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung bei Patienten mit T2DM und/oder eingeschränkter Nierenfunktion
Ivabradin	(II bis IV bei Betablocker-Intoleranz oder in Kombination bei Herzfrequenz >75/min, nur bei stabilem Sinusrhythmus)	
Sacubitril/Valsartan	(II bis IV als Ersatz für ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten bei persistierender Symptomatik trotz leitliniengerechter Therapie)	Nicht empfohlen bei eGFR <30 ml/min/1,73 m ²
Symptomatische Therapien		
Diuretika	III/IV (II bei Flüssigkeitsretention)	
Digitalisglykoside	(III/IV bei Sinusrhythmus als Reservemittel; I bis IV bei nicht beherrschbarem tachykardem Vorhofflimmern)	
ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; AT1: Angiotensin1; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie; m ² : Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter; NYHA: New York Heart Association; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus Quelle: nach (Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019)		

Invasive Therapien von Patienten mit HFrEF

Falls möglich, sollen Patienten mit kausalen Therapieansätzen behandelt werden. Diese umfassen neben anderen operativen Eingriffen den invasiven Einsatz von Kardialen Resynchronisationstherapie (CRT)-Schrittmachern. Dyssynchronien haben etwa ein Drittel der Patienten mit HFrEF und NYHA-Klasse III oder IV. Zu den invasiven Therapien gehört auch der Einsatz von präventiven Implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) bei Patienten

mit Arrhythmien, ggf. auch kombiniert als CRT-ICD-Systeme. CRT und ICD sind ein wichtiger Bestandteil des SoC von Patienten mit HFrEF und werden kombiniert mit Pharmakotherapie eingesetzt.

Therapeutischen Bedarf innerhalb der HFrEF über die vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus

Die allgemeine Prävalenz der Herzinsuffizienz scheint anzusteigen, teilweise, weil aktuelle Therapiemöglichkeiten kardialer Funktionsstörungen, wie bei Myokardinfarkt, Herzklappenerkrankungen und Arrhythmien, den Patienten ein längeres Überleben ermöglichen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Die chronische Herzinsuffizienz bleibt jedoch eine unheilbare, progrediente Erkrankung, bei der es üblicherweise mit der Zeit zu einer zunehmenden Einschränkung der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität durch ein Fortschreiten der Erkrankung und eine Verschlechterung der Symptomatik der Patienten kommt (McMurray et al., 2012b). Alltägliche Aktivitäten, wie z. B. Treppensteigen, können nicht ohne Beschwerden bewältigt werden. Die Patienten leiden an Atemnot (Dyspnoe) bei Belastung oder in Ruhe, Müdigkeit und Konzentrationsschwäche sowie nächtlichen Hustenanfällen oder Herzhusten (Asthma cardiale). In schweren Fällen treten Benommenheit, Schwindel und Bewusstseinsstörungen auf (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Trotz der vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten ist der therapeutische Bedarf von Patienten mit HFrEF weiterhin hoch, da die Erkrankung einen progredienten Verlauf annimmt und mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität verbunden ist. Trotz moderner Therapien und besserer Versorgung versterben immer noch ca. 50% der Patienten innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung (Mozaffarian et al., 2016). Nach Angaben einer Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-Datenanalyse von 7 Mio. gesetzlich Versicherten aus den Jahren 2008-2013 verstarben innerhalb von 2 Jahren 16,3% der Patienten mit Herzinsuffizienz; unter den Patienten mit neu diagnostizierter Herzinsuffizienz waren es 22,7% (Stork et al., 2017).

Der therapeutische Bedarf spiegelt sich in den von der nationalen Versorgungsleitlinie (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019) festgelegten generellen Therapiezielen wider, die auf der Verbesserung von folgenden patientenrelevanten Endpunkten beruhen:

Senkung der Mortalität

Die Mortalität im Zusammenhang mit chronischer Herzinsuffizienz ist erheblich; in einer Erhebung von gesetzlich Versicherten in Deutschland verstarben 16,3% aller Patienten mit Herzinsuffizienz und 22,7% der Patienten mit neu diagnostizierter Herzinsuffizienz innerhalb von 2 Jahren (Arundel et al., 2016; Stork et al., 2017). Zusammen mit anderen Erkrankungen des Herzens war die Herzinsuffizienz die häufigste Todesursache in Deutschland im Jahr 2018 (Deutsche Herzstiftung e.V., 2020). Das Sterblichkeitsrisiko ist abhängig von Risikofaktoren wie Alter und NYHA-Klasse, aber auch eingeschränkte Nierenfunktion, T2DM und niedrige linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurden als prognostische Faktoren für erhöhte Sterblichkeit nachgewiesen (Ponikowski et al., 2016).

Reduktion von Hospitalisierungen

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine häufige Erkrankung, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine Hospitalisierung verbunden ist. So war im Jahr 2018 Herzinsuffizienz (HFrEF und HFpEF) laut Angaben des statistischen Bundesamtes die häufigste Einzeldiagnose stationär behandelter Patienten, wobei die berichtete alters- und geschlechtsstandardisierte Hospitalisationsrate bei 489 Fällen pro 100.000 Einwohner liegt. (Deutsche Herzstiftung e.V., 2020). Hospitalisierungen sind ein wichtiger prognostischer Faktor für Mortalität: In einer Kohortenstudie lag die adjustierte 1-Jahres-Mortalität von Patienten mit HFrEF, die hospitalisiert wurden, bei 26,5% und die 30-Tage-Mortalität bei 5,0%. Die Rate für 1-Jahres-Rehospitalisierungen lag in derselben Studie bei 67,4% (Nichols et al., 2015). Dies belegt die Häufigkeit von Rehospitalisierungen innerhalb kurzer Zeiträume aufgrund des progredienten Verlaufes der Erkrankung. Rehospitalisierungen gehen wiederum mit einer signifikant verschlechterten Prognose einher. Mit jeder Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienz steigt sowohl das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität als auch für Gesamtmortalität. Vor dem Hintergrund, dass jede Krankenhauseinweisung eine Belastung für die Patienten und auch das Gesundheitssystem darstellt, ist es wichtig, auch wiederholte Hospitalisierungen zu berücksichtigen.

Verlangsamung der Progression

Der progressive Charakter der chronischen Herzinsuffizienz wird pathophysiologisch bedingt durch die permanente Belastung bzw. Überlastung der Herzwand, welche zum kardialen Remodeling, myokardialer Fibrose und einer Aufweitung der Herzkammer führt. Dies wiederum vermindert die Leistungsfähigkeit des Herzens und verstärkt den Prozess der zunehmenden Herzinsuffizienz (Atherton et al., 2018). Die Progression drückt sich in einer fortschreitenden Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit aus, weshalb die Verlangsamung der Progression ein wichtiges Therapieziel für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz darstellt (Chioncel et al., 2017; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Milderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität (inkl. soziale Teilhabe der Patienten)

Chronische Herzinsuffizienz hat selbst bei optimal therapierten Patienten einen erheblichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten (Calvert et al., 2005). Eine Verlangsamung der Progression führt daher im Ergebnis auch zu einer verlangsamten Verschlechterung der Lebensqualität. Eine vom Patienten berichtete schlechte Lebensqualität ist unter anderem assoziiert mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko, mehr Hospitalisierungen, einer schlechteren Nierenfunktion und erheblicherer Komorbidität (Hoekstra et al., 2013). Die Milderung der Symptome sowie die Verbesserung der Lebensqualität stellen daher wichtige Therapieziele bei der Behandlung von HFrEF Patienten dar.

Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit

Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz haben häufig eine Reihe belastender und schwächender Symptome, wie Atemnot, Abgeschlagenheit und eingeschränkte körperliche

Belastbarkeit. Diese Symptome gehen wiederum mit einer erheblich eingeschränkten Lebensqualität einher (Joyce et al., 2016). Neben der Verbesserung der Symptome bei symptomatischen Patienten ist bei asymptomatischen Patienten mit diagnostizierter Herzinsuffizienz ein wichtiges Therapieziel das Einsetzen der charakteristischen, körperlich einschränkenden Symptome durch pharmakologische und nicht-pharmakologische Maßnahmen zu verzögern (Ponikowski et al., 2016).

Entstehung bzw. Verlauf von Komorbiditäten positiv beeinflussen

Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, tritt die chronische Herzinsuffizienz häufig zusammen mit Nierenerkrankungen (in der Kombination als kardioresnales Syndrom bezeichnet) und T2DM auf. Da die progredient verlaufende chronische Niereninsuffizienz (d. h. abnehmende eGFR) ein prognostischer Hauptfaktor für Gesamtmortalität und Hospitalisierungen bei Patienten mit gleichzeitiger chronischer Herzinsuffizienz ist, gilt die Verlangsamung der Progression der Niereninsuffizienz hier als wichtiges Therapieziel (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019; House et al., 2019). Empagliflozin bietet aufgrund seines bewährten Wirkmechanismus und der damit verbundenen positiven renalen Effekte einen übergreifenden Behandlungsansatz für Patienten mit kardioresnalem Syndrom. Gleiches gilt bei Patienten mit T2DM und chronischer Herzinsuffizienz. Für diese Patienten sind SGLT-2 Inhibitoren bereits Teil der antidiabetischen Standardtherapie gemäß nationaler Versorgungsleitlinie (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a).

Umsetzung der Therapieempfehlungen vor dem Hintergrund individueller Therapieziele

Basierend auf den verfügbaren Therapieoptionen erfolgt mit dem Patienten die Vereinbarung individueller Therapieziele, die unter Umständen von medizinisch idealen Zielen abweichen und bei denen Verbesserung der Lebensqualität und Vermeidung von Ereignissen wie Hospitalisierungen gegenüber langfristigen Zielen wie Senkung der Mortalität vordergründig sein können. Dies steht in Zusammenhang mit der unmittelbaren Lebenssituation des Patienten, wie beispielsweise dem Wunsch nach Fortführung einer Berufstätigkeit oder nach Teilhabe am sozialen und familiären Leben.

Ein wichtiger Faktor bei der Therapieauswahl ist die Multimorbidität der häufig älteren Patienten mit Herzinsuffizienz. Aufgrund möglicher Polypharmazie und anderer Risiken wird davon abgeraten die Einzeltherapien unkritisch zu addieren. Vielmehr sollte eine patientenzentrierte Priorisierung einzelner Therapieziele erfolgen und eine individuelle Strategie erarbeitet werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Medikamente, die mehrere solcher Therapieziele positiv beeinflussen können, bieten hier klare Vorteile. Dies trifft auch auf Empagliflozin zu. Empagliflozin kann bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und/oder T2DM als Komorbidität durch seine günstigen renalen und metabolischen Effekte einen übergreifenden Therapieansatz bieten. Dabei ist keine Titration hin zu einer individuellen optimalen Dosis erforderlich (Komajda et al., 2016).

Fazit

Insgesamt bleibt trotz der therapeutischen Fortschritte während der zurückliegenden Jahre die Herzinsuffizienz bis auf wenige Ausnahmen (z. B. Herztransplantation) eine unheilbare, chronisch progrediente Erkrankung. Zur Reduzierung der Mortalität, Verringerung der Symptomlast, Verbesserung der Lebensqualität und Vermeidung von Folgekomplikationen und Rehospitalisierungen werden deshalb dringend neue, innovative therapeutische Optionen benötigt.

Deckung des therapeutischen Bedarfs innerhalb der HFrEF durch Empagliflozin

Ausgangspunkt für das therapeutische Potenzial von Empagliflozin in der Behandlung von Patienten mit HFrEF und die Durchführung der EMPEROR-Reduced Studie waren die Ergebnisse der vorangegangenen EMPA-REG OUTCOME[®]-Studie. Diese Studie untersuchte Empagliflozin gegenüber Placebo (jeweils vor dem Hintergrund von SoC) bei Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulären Risiko. Empagliflozin reduzierte signifikant die Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz sowie die Ereignisse von kardiovaskulärem Tod, sowohl bei Patienten mit als auch bei Patienten ohne bestehende Herzinsuffizienz (Zinman et al., 2015; Fitchett et al., 2016; Fitchett et al., 2018). Post-hoc-Analysen konnten zeigen, dass die beobachtete Risikoreduktion für kardiovaskulären Tod größtenteils unabhängig vom blutzuckersenkenden Effekt von Empagliflozin war (Inzucchi et al., 2018). Pharmakologisch kann Empagliflozin aufgrund seiner positiven kardialen, renalen und metabolischen Effekte (siehe Modul 2) sowohl die Grunderkrankung HFrEF als auch häufige Begleiterkrankungen wie chronische Niereninsuffizienz und T2DM gesamthaft günstig beeinflussen.

Die Behandlung von Patienten mit HFrEF in der EMPEROR-Reduced Studie erfolgte vor dem Hintergrund einer leitliniengerechten, patientenoptimierten Therapie (SoC). Alle in der Studie beobachteten und mit Empagliflozin verbundenen positiven Effekte stellen demnach eine Verbesserung der aktuell mit SoC möglichen Therapieergebnisse dar. Empagliflozin erweitert damit das Spektrum an Therapieoptionen bei Patienten mit HFrEF mit dem nachgewiesenen Potenzial, unterschiedliche patientenrelevante Endpunkte inklusive wichtiger Komorbiditäten und damit den Therapieerfolg insgesamt positiv zu beeinflussen.

Der Wirkstoff Empagliflozin zeigt, dass er in der Lage ist, bei Patienten mit HFrEF, unabhängig vom Bestehen eines T2DM, die Rate an Hospitalisierungen zu verringern, die Progression des Verlusts an Nierenfunktion zu verlangsamen und die Lebensqualität zu verbessern (Packer et al., 2020). Mit Empagliflozin steht folglich eine neue prognoseverbessernde Therapieoption zur Verfügung.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder

geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Prävalenz der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz zählt zu den häufigsten Erkrankungen in den westlichen Industrieländern (McMurray und Pfeffer, 2005). Zwar scheint die altersadjustierte Inzidenz leicht zu sinken, insgesamt zeigt sich aber hinsichtlich der Gesamtprävalenz ein Trend zur Zunahme. So lag die Einjahresprävalenz in Europa im Jahr 2014 über alle Altersgruppen hinweg bei 1.588 je 100.000 Einwohner, im Jahr 2002 hingegen bei 1.548 je 100.000 Einwohner. Dies entspricht einer Steigerung um rund 3% (Cleland et al., 2019). Die Zunahme der Prävalenz lässt sich zum einen durch den wachsenden Anteil der älteren Bevölkerung erklären. Zum anderen tragen aber auch eine erhöhte Diagnoserate und die Verbesserung der Überlebenschancen zu einem Anstieg bei (Cleland et al., 2019).

Die verfügbaren Daten zur Epidemiologie der Herzinsuffizienz sind heterogen und dürften die tatsächliche Erkrankungshäufigkeit häufig unterschätzen. Dies liegt möglicherweise an einer unvollständigen Erfassung von Erkrankungen bei multimorbiden Patienten und dem Mangel an geeigneten Kriterien zur Fallidentifikation, die gleichermaßen spezifisch und sensitiv sind (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019; Cleland et al., 2019). So kann die ungenaue International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)-10-Kodierung problematisch für eine valide Ermittlung der Prävalenz sein. Neben den sich daraus ergebenden variablen Falldefinitionen führen unterschiedliche Risikoprofile in den betrachteten Populationen zu starken Schwankungen in den Prävalenzschätzungen (Holstiege et al., 2018; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Die Ergebnisse der mittels einer orientierenden Recherche identifizierten aktuellen Literatur zur Prävalenz der Herzinsuffizienz in Deutschland sind in Tabelle 3-3 beschrieben.

Tabelle 3-3: Prävalenz der Herzinsuffizienz in Deutschland

Quelle	Datenbasis	Falldefinition	Population	Kohorten- größe	Prävalenz
Versorgungs- atlas (Holstiege et al., 2018)	Vollerfassung vertrags- ärztlicher Abrechnungs- daten für die Jahre 2009 bis 2017.	Gesicherte Diagnose gemäß ICD-10-GM (I50.x/I11.0/I13.0/I1 3.2) in mindestens zwei Quartalen im jeweiligen Jahr.	Alle GKV- Versicherten.	71.809.503	3,4% (rohe Prävalenz im Jahr 2017). 3,1% (alters- standardisiert; Jahr 2017).

Quelle	Datenbasis	Falldefinition	Population	Kohorten- größe	Prävalenz
Bundes- versicherungs- amt (Bundesamt für Soziale Sicherheit, 2020)	Diagnose- daten aller GKV- Versicherten aus dem Jahr 2017.	HQ-validierte stationäre Hauptdiagnose oder gesicherte ambulante Diagnose aus mindestens zwei Quartalen im Jahr 2017. Aufgreifkriterien gemäß ICD-10-GM (I42.0, I43.0, I50.0 sowie I51.5 und I51.7) (Bundesversicherun- gsamt (BVA), 2016).	Alle GKV- Versicherten.	Alle: 72.258.037 Erwachsene (≥20 Jahre): 59.436.306 (Bundesminis- terium für Gesundheit, 2017)	2.963.163 Patienten; ergibt: 4,1% (bezogen auf alle GKV- Versicherten; Jahr 2017). 5,0% (bezogen auf erwachsene GKV- Versicherte; Jahr 2017).
Health Risk Institute (HRI) (Stork et al., 2017)	Daten von Betriebs- kranken- kassen in der HRI- Datenbank.	Mindestens zwei ambulante oder stationäre Diagnosen gemäß ICD-10-GM (I50.x/I11.0/I13.0/I1 3.2) im Jahr 2011.	Versicherte mit ununter- brochenem Versicherten- status von 2009 bis 2013.	3.132.337	4,0% (Kohorte) 3,9% (GKV; adjustiert nach Alter, Geschlecht, Region; Jahr 2011).
Versorgungs- report (Kaduszkiewicz et al., 2014)	AOK- Versicherten- daten.	Stationäre Haupt- oder Nebendiagnose oder gesicherte ambulante Diagnose in mindestens drei von vier Quartalen gemäß ICD-10-GM (I50.x/I11.0/I13.0/I1 3.2) im Jahr 2010.	Versicherte im Jahr 2010 ≥18 Jahre mit >360 Tagen Versicherten- status.	>25 Mio.	4,7% (Jahr 2010).
Ohlmeier 2015 (Ohlmeier et al., 2015)	Versorgungs- daten von drei gesetzlichen Betriebs- kranken- kassen.	Bestätigte ambulante Diagnose oder stationäre Haupt- oder Nebendiagnose gemäß ICD-10-GM (I50.x/I11.0x/I13.0x /I13.2x/I97.1x) im Jahr 2006. Bei ambulanten Diagnosen zusätzlich Verordnung eines Medikaments zur Behandlung der HI.	Versicherte mit mindestens sechs Monaten Versicherten- status in den Jahren 2004 bis 2006.	6.284.194	1,7% (alters- und geschlechts- standardisiert; Jahr 2006).

Quelle	Datenbasis	Falldefinition	Population	Kohorten- größe	Prävalenz
CARLA-Studie (Tiller et al., 2013)	Prospektive Kohortenstudie in Halle/Saale.	Identifikation über Diagnosestellung gemäß HI-Definition der ESC; (symptomatische HI) in den Jahren 2002 bis 2006.	45 bis 83 Jahre; kardio-vaskuläres Hochrisikoprofil.	1.779	8,3% (altersstandardisiert; Jahre 2002 bis 2006).
AOK: Allgemeine Ortskrankenkasse; BVA: Bundesversicherungsamt; ESC: European Society of Cardiology; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GM: German Modification; HI: Herzinsuffizienz; HRI: Health Risk Institute; HQ: Hospitalisierungsquote; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems					

Aktuelle Daten zur Prävalenz der Herzinsuffizienz liefert der Versorgungsatlas des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung mit einer Erfassung aller Fälle in der GKV. Für das Jahr 2017 ergab die Analyse eine Prävalenz von 3,4%. Holstiege et al. verweisen jedoch auf eine mögliche Unterschätzung der Prävalenz aufgrund einer großen regionalen Bedeutung von Selektivverträgen in der ambulanten medizinischen Versorgung in Baden-Württemberg und Bayern. Diagnosen aus dieser Versorgungsform sind nicht in den vertragsärztlichen Abrechnungsdaten erfasst (Tabelle 3-3) (Holstiege et al., 2018).

Gemäß den Angaben des Bundesversicherungsamts in der Anlage 3 der Festlegung der im Risikostrukturausgleich (RSA) zu berücksichtigenden Krankheiten für das Ausgleichsjahr 2020 gab es im Jahr 2017 (Datenbasis für das Ausgleichsjahr 2020) 2.963.163 Patienten mit einer Herzinsuffizienz-Diagnose (Bundesamt für Soziale Sicherung, 2020). Bezogen auf alle GKV-Versicherten im Jahr 2017 ergibt sich eine Prävalenz von 4,1%. Bezogen auf erwachsene GKV-Versicherte im Jahr 2017 ergibt sich die Prävalenz zu 5,0% (Tabelle 3-3).

In einer retrospektiven Studie anhand von Betriebskrankenkassendaten aus der Datenbank des deutschen Health Risk Institute (HRI) konnte für die deutsche GKV-Bevölkerung im Jahr 2011 eine auf Alter, Geschlecht und Region standardisierte Prävalenz von 3,9% ermittelt werden (Tabelle 3-3) (Stork et al., 2017).

Der Allgemeine Ortskrankenkasse (AOK)-Versorgungsreport 2013/2014 gibt die Prävalenz der Herzinsuffizienz für das Jahr 2010 mit 4,7% bei erwachsenen Patienten an (Tabelle 3-3) (Kaduszkiewicz et al., 2014). Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet, da auf der einen Seite womöglich die Prävalenz unter den AOK-Versicherten aufgrund des niedrigeren sozialen Status und des daher möglicherweise schlechteren Gesundheitszustands der AOK-Versicherten im Vergleich zu anderen Krankenkassen höher ist (Hoffmann und Icks, 2012). Auf der anderen Seite ist aber die Falldefinition hinsichtlich der ambulanten Diagnosen streng und erfordert Diagnosen in drei von vier Quartalen des Auswertungsjahres.

Ohlmeier et al. kamen in einer Analyse von Versorgungsdaten von 6 Millionen GKV-Versicherten auf eine alters- und geschlechtsstandardisierte Prävalenz für das Jahr 2006 von nur 1,7%. Dass der Wert hier wesentlich niedriger ausfällt, liegt an einer strengeren Faldefinition bei ambulanten Diagnosen, die zusätzlich die Verordnung einer Medikation zur Behandlung der Herzinsuffizienz vorsah (Tabelle 3-3) (Ohlmeier et al., 2015). Außerdem ist die Prävalenz in der größten von allen in Ohlmeier et al. eingeschlossenen Krankenkassen besonders niedrig (Hoffmann und Icks, 2012). Die von Ohlmeier et al. ermittelte Prävalenz dürfte demnach eine Unterschätzung darstellen.

In der CARLA-Studie wurde die altersstandardisierte Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz in Sachsen-Anhalt im Erhebungszeitraum 2002 bis 2006 auf insgesamt 8,3% beziffert (Tabelle 3-3) (Tiller et al., 2013). Holstiege et al. kommen in einer Analyse des Datensatzes zum Versorgungsatlas auf eine Prävalenz von 5,1% in Sachsen-Anhalt in der entsprechenden Altersgruppe (Holstiege et al., 2018). Dies lässt annehmen, dass die CARLA-Studie die Prävalenz aufgrund des eingeschränkten Alterssegments (45 bis 83 Jahre) und des kardiovaskulären Hochrisikoprofils der Studienpopulation überschätzt hat.

Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz der Herzinsuffizienz in der Literatur

Die Daten des Versorgungsatlas des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung zeigen eine starke Altersabhängigkeit der Prävalenz mit einer zunächst mäßigen und dann ausgeprägten Progredienz ab etwa 50 Jahren (Männer) bzw. 55 Jahren (Frauen). Die Prävalenz lag in nahezu allen Altersgruppen bei Männern höher, wobei der Unterschied am deutlichsten im Alterssegment von 40 bis 74 Jahren ausfiel (Tabelle 3-4) (Holstiege et al., 2018).

Tabelle 3-4: Prävalenz im Jahr 2017 nach Altersklassen und Geschlecht gemäß Versorgungsatlas (Holstiege et al., 2018)

Geschlecht/Altersgruppe	Herzinsuffizienz-Patienten	GKV-Versicherte	Prävalenz (%)
Männer	1.129.637	34.397.050	3,28
0-24 Jahre	2.023	8.638.651	0,023
25-39 Jahre	9.124	7.076.951	0,129
40-59 Jahre	143.594	10.007.333	1,435
60-74 Jahre	364.109	5.333.132	6,827
75-84 Jahre	428.661	2.673.539	16,033
85-109 Jahre	182.126	667.444	27,287
Frauen	1.330.358	37.412.453	3,56
0-24 Jahre	1.681	8.121.360	0,021
25-39 Jahre	6.359	6.910.345	0,092
40-59 Jahre	83.873	10.775.356	0,778
60-74 Jahre	281.086	6.331.633	4,439
75-84 Jahre	528.398	3.760.762	14,050

Geschlecht/Altersgruppe	Herzinsuffizienz-Patienten	GKV-Versicherte	Prävalenz (%)
85-109 Jahre	428.961	1.512.997	28,352
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Der Versorgungsreport der AOK sowie die Daten der CARLA-Studie zeigen hingegen eine etwas höhere Prävalenz bei Frauen im Vergleich zu Männern (Versorgungsreport AOK: 5,0% bei Frauen vs. 4,2% bei Männern; CARLA-Studie: 9,0% bei Frauen vs. 7,7% bei Männern; jeweils altersstandardisiert) (Tiller et al., 2013; Kaduszkiewicz et al., 2014). Wie der Versorgungsatlas zeigen beide Analysen eine stark ausgeprägte Altersabhängigkeit mit einem Anstieg der Prävalenz von niedrigen einstelligen Werten in den Altersgruppen unter 55 Jahren auf Werte von 20% und höher in den Altersgruppen ab etwa 75 bis 80 Jahren (Tiller et al., 2013; Kaduszkiewicz et al., 2014).

Asymptomatische und symptomatische Herzinsuffizienz

Analog zu Prävalenzschätzungen sind die Angaben zur asymptomatischen und symptomatischen Herzinsuffizienz stark variabel in Abhängigkeit des methodischen Vorgehens und der Profile der zugrundeliegenden Populationen. Die Abgrenzung erfolgt in der Regel anhand der NYHA-Klassifizierung, wobei Klasse I die asymptomatischen Patienten umfasst, die Klassen II bis IV die symptomatischen Patienten. Etwa 10 bis 20% der Patienten weisen nach dieser Definition eine asymptomatische Herzinsuffizienz auf, entsprechend zeigen 80% bis 90% Symptome (Stork et al., 2017; Frohlich et al., 2019). Der Anteil symptomatischer Patienten ist jedoch bei der HFrEF aufgrund der reduzierten Ejektionsfraktion des Herzens größer als bei der HFpEF (Edelmann et al., 2011).

In der Gesamtsicht liefern die oben dargestellten Studien ein breites, aber aufgrund der individuellen Analyseansätze auch heterogenes Bild zur Epidemiologie der Herzinsuffizienz. Eine Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf das vorliegend betrachtete Anwendungsgebiet (Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF) bzw. die Verwendung zur Ableitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (siehe Abschnitt 3.2.4) ist somit nur eingeschränkt möglich. Zudem sind die Datengrundlagen der jeweiligen Analysen bereits mehrere Jahre alt.

Daher wurde für das vorliegende Dossier eine Routinedatenanalyse durchgeführt, in der die Anzahl der prävalenten und inzidenten Patienten im vorliegend betrachteten Anwendungsgebiet für 2021 ermittelt wird. In den folgenden Abschnitten werden Methodik und Ergebnisse dieser Routinedatenanalyse beschrieben.

Bestimmung der Studienpopulation

Zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der vorliegend betrachteten Erkrankung wurde eine Analyse auf der Basis von Routinedaten der GKV durchgeführt. Datenquelle war die

Forschungsdatenbank (FDB) des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef).

Die FDB enthält longitudinale, bundesweite Daten von rund 60 deutschen gesetzlichen Krankenkassen (GKV) mit ca. 6,3 Millionen Versicherten (knapp 10% der GKV-Population, bestehend aus hauptsächlich Betriebs- und Innungskrankenkassen). Die Größe des Datenbestandes wurde auf eine 4,0 Millionen große Analysepopulation kondensiert, die repräsentativ für die deutsche Bevölkerung in Bezug auf Alter und Geschlecht ist. Die InGef-FDB wurde kürzlich hinsichtlich relevanter Indikatoren gegen nationale Daten validiert (Andersohn und Walker, 2016). Die Analysen zeigen, dass die Indikatoren für Morbidität, Mortalität und Arzneimittelverbrauch im Allgemeinen gut mit nationalen Daten übereinstimmen, was die externe Validität der Datenbank belegt. Die für die Analyse relevanten versichertenbezogenen Angaben umfassten die Stammdaten mit Alter, Geschlecht und Versicherungszeit sowie Abrechnungsdiagnosen: Bei ambulanter Behandlung umfassen diese eine Angabe zum jeweiligen Behandlungsquartal sowie einen Hinweis auf gesicherte Diagnosen. Für stationäre Behandlungen ist das Datum für Beginn und Ende des stationären Aufenthalts verfügbar sowie die Kennung nach Haupt- und Nebendiagnosen.

Der gesamte in der Studie betrachtete Beobachtungszeitraum umfasst den Zeitraum vom 1. Januar 2014 bis zum 31. Dezember 2019, insgesamt also sechs Datenjahre.

Ein- und Ausschlusskriterien

Versicherte gelten als geeignet für den Einschluss in die Analyse, wenn sie folgende Bedingungen erfüllen:

- Für die Inzidenzbestimmung ist eine Versicherungszeit von mindestens drei Jahren vor dem jeweiligen Analysejahr erforderlich. Im Falle von aufeinanderfolgenden, nicht durchgängigen Versicherungszeiten eines Versicherten ist die letzte entsprechende Periode mit ausreichender Länge zu wählen.
- Für die Prävalenzbestimmung ist eine durchgehende Versicherungszeit von mindestens drei Jahren vor dem entsprechenden Analysejahr nicht erforderlich.
- Im jeweiligen Analysejahr beträgt die erforderliche Versicherungszeit ein Jahr. Nur bei einer Beendigung der Versicherungszeit durch Tod ist eine kürzere Versicherungszeit zulässig.

Versicherte der Analysepopulation mit fehlender Information zum Geschlecht oder zum Geburtsjahr sowie Kinder und Jugendliche unter 15 Jahre wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Für jeden identifizierten Versicherten der jeweils betrachteten Population werden zudem die Merkmale Alter und Geschlecht ermittelt.

Prävalenzbestimmung

Als prävalente Patienten gelten alle Versicherten der Analysepopulation, für die eines der folgenden Kriterien - zusätzlich zu den oben genannten Ein- bzw. Ausschlusskriterien - zutrifft:

- Stationärer Bereich: mindestens eine Haupt- oder Nebenentlassdiagnose für Herzinsuffizienz während des jeweiligen Analysejahres.
- Ambulanter Bereich: mindestens zwei, nicht notwendigerweise unmittelbar aufeinander folgende, bestätigte Diagnosen für Herzinsuffizienz während des jeweiligen Analysejahres. Bei Versicherten mit vorzeitigem Ende der Versicherungszeit durch Tod ist eine ambulante Diagnose ausreichend.

Für die Prävalenzbestimmung wird die Fallidentifizierung jeweils separat für die Jahre 2014, 2015, 2016, 2017, 2018 und 2019 durchgeführt.

Inzidenzbestimmung

Die Inzidenz wurde anhand der gleichen Datenbasis und grundsätzlich identischer Vorgehensweise wie für die Prävalenz bestimmt. Der einzige Unterschied betrifft die Versicherungsdauer: Um möglichst sicherzustellen, dass tatsächlich nur behandlungsinzidente Versicherte identifiziert werden, wurden sowohl für die Analysepopulation als auch die hieraus selektierten Herzinsuffizienz-Patienten (siehe Tabelle 3-5) festgelegt, dass vor dem jeweiligen Analysejahr eine mindestens dreijährige Versicherungszeit bestehen musste. Versicherte galten dann als inzident hinsichtlich der Diagnose Herzinsuffizienz, wenn in den drei Jahren vor dem Analysejahr keine der jeweils zu berücksichtigenden Diagnose/n dokumentiert wurde.

Für die Inzidenzbestimmung wird die Fallidentifizierung jeweils separat für die Jahre 2017, 2018 und 2019 durchgeführt.

Herzinsuffizienz-definierende Diagnosen

In der jeweiligen Analysepopulation wurden pro Jahr alle Versicherten bestimmt, für die eine Herzinsuffizienz-definierende Diagnose- bzw. Diagnosekombination entsprechend Tabelle 3-5 dokumentiert war (zur Definition der hier verwendeten Ober- und Untergrenze siehe weiter unten).

Tabelle 3-5: Herzinsuffizienz-definierende Diagnosen der Routinedatenanalyse

Diagnose	ICD-10-Code GM
Rechtsherzinsuffizienz	I50.0-
Primäre Rechtsherzinsuffizienz	I50.00
Sekundäre Rechtsherzinsuffizienz Globale Herzinsuffizienz Rechtsherzinsuffizienz infolge Linksherzinsuffizienz Rechtsherzinsuffizienz o.n.A.	I50.01 ^a

Diagnose	ICD-10-Code GM
Linksherzinsuffizienz Asthma cardiale Diastolische Herzinsuffizienz Linksherzversagen Lungenödem (akut) mit Angabe einer nicht näher bezeichneten Herzkrankheit oder einer Herzinsuffizienz	I50.1-
Ohne Beschwerden NYHA-Stadium I	I50.11
Mit Beschwerden bei stärkerer Belastung NYHA-Stadium II	I50.12 ^a
Mit Beschwerden bei leichter Belastung NYHA-Stadium III	I50.13 ^a
Mit Beschwerden in Ruhe NYHA-Stadium IV	I50.14 ^a
Nicht näher bezeichnet	I50.19
Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet Herz- oder Myokardinsuffizienz o.n.A.	I50.9
Hypertensive Herzkrankheit mit (kongestiver) Herzinsuffizienz Hypertensives Herzversagen	I11.0-
Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit mit (kongestiver) Herzinsuffizienz	I13.0-
Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit mit (kongestiver) Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz	I13.2-
Kardiomyopathie	I42.-
Kardiomyopathie bei anderenorts klassifizierten Krankheiten	I43.-
Myokarddegeneration Degeneration des Herzens oder Myokards: <ul style="list-style-type: none"> • fettig • senil Myokardkrankheit	I51.5
Kardiomegalie Kardiale: <ul style="list-style-type: none"> • Dilatation • Hypertrophie Ventrikelerweiterung	I51.7
<p>a: Berücksichtigte ICD-10-Codes zur Ermittlung der „Untergrenze“ der Anzahl Patienten im Anwendungsgebiet. Die „Obergrenze“ wurde anhand aller in dieser Tabelle genannten ICD-10-Codes ermittelt.</p> <p>GM: German Modification; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; NYHA: New York Heart Association; o.n.A.: ohne nähere Angabe</p>	

Hochrechnung und Diskussion

Anhand der so ermittelten, nach Altersgruppen und Geschlecht stratifizierten Kennzahlen wurde die entsprechende jährliche Anzahl GKV-Versicherter („Grundgesamtheit“) geschätzt. Dazu wurden die vom Bundesministerium für Gesundheit publizierten KM6-Statistiken des jeweiligen Jahres herangezogen (Bundesministerium für Gesundheit, 2014; Bundesministerium für Gesundheit, 2015; Bundesministerium für Gesundheit, 2016; Bundesministerium für Gesundheit, 2017; Bundesministerium für Gesundheit, 2018; Bundesministerium für Gesundheit, 2019). Da Empagliflozin nur für Erwachsene zugelassen ist, wurde die Anzahl der 18- und 19-jährigen Versicherten anhand des Wertes der GKV-Schätzung für die Altersgruppe 15 bis unter 20 Jahre ermittelt, wobei angenommen wurde, dass die Prävalenz in allen Jahrgängen gleich hoch war. Aufgrund der außerordentlich geringen Anzahl betroffener Versicherter in dieser Altersgruppe ist der mögliche Fehler einer Über- oder Unterschätzung vernachlässigbar.

Abgesehen davon kann für die Schätzung auf die GKV-Population insgesamt nicht ausgeschlossen werden, dass die Werte unter- oder überschätzt sind. Für die Analyse auf Basis der InGef-FDB war eine mindestens einjährige Versicherungszeit gefordert. Die KM6-Statistik enthält die Anzahl der Versicherten zum Stichtag 1. Juli des jeweiligen Jahres, unabhängig von der Versicherungszeit. Wenn die Rate der Herzinsuffizienz-Behandlungsdiagnosen sich zwischen Versicherten mit unterschiedlichen Versicherungszeiten unterscheidet, kann dies die Schätzung beeinflussen, wobei unklar ist, in welche Richtung. Gleiches gilt für das Kodierverhalten in der Analysepopulation im Vergleich zur GKV insgesamt.

Zudem ist zu berücksichtigen, dass es sich bei den vorliegend ermittelten Werten um eine sogenannte Behandlungsprävalenz handelt. Eine gering ausgeprägte Symptomatik und somit die Motivation bzw. Notwendigkeit der Versicherten, sich in ärztliche Behandlung zu begeben, kann zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen führen.

Schließlich kann mit den zur Verfügung stehenden ICD-10-Diagnosen die das Anwendungsgebiet betreffende reduzierte Ejektionsfraktion nicht unmittelbar abgebildet werden. Letztgenannte Limitationen betreffen allerdings jedwede derartige Routinedatenanalyse.

In der Gesamtsicht basiert die vorliegend durchgeführte Analyse auf einer validen und etablierten Datenbank. Im Vergleich zu publizierten Studien zur Epidemiologie der Herzinsuffizienz oder anderen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet liefert die vorliegende Routinedatenanalyse explizit auf das vorliegend betrachtete Anwendungsgebiet zugeschnittene und insbesondere aktuellere Patientenzahlen. Darüber hinaus werden in der vorliegenden Analyse die durch das IQWiG geforderten Diagnosecodes aus den Festlegungen des Bundesversicherungsamtes bezüglich der Krankheitsgruppe „Herzinsuffizienz berücksichtigt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2016), weshalb hier ausreichend sensitive Aufgreifkriterien zugrunde gelegt wurden. Die ermittelten Patientenzahlen im Anwendungsgebiet (siehe Tabelle 3-11) liegen zudem in einer weitgehend plausiblen Größenordnung (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021).

Aggregate zur Bestimmung der Unter- und Obergrenze der Zielpopulation

Zur Bestimmung einer das vorliegende Anwendungsgebiet (Patienten mit HFrEF) betreffenden Herzinsuffizienz-Diagnose kommen zunächst mehrere ICD-10-Diagnosen in Betracht (siehe Tabelle 3-5). Hierbei sind bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet spezifische Diagnosen (z. B. I50.13, unmittelbar das Anwendungsgebiet betreffend) von unspezifischen Diagnosen (z. B. I42.-) zu unterscheiden. Patienten mit unspezifischer Herzinsuffizienz-Diagnose können im weiteren Verlauf der Erkrankung für eine Therapie mit Empagliflozin in Betracht kommen. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wurde für die weitere Betrachtung sowohl eine Untergrenze als auch eine Obergrenze gebildet und wie folgt operationalisiert:

- Untergrenze: Linksherzinsuffizienz mit den ICD-10-Diagnosen:
 - I50.12 (Mit Beschwerden bei stärkerer Belastung; inkl.: NYHA-Stadium II) oder
 - I50.13 (Mit Beschwerden bei leichterer Belastung; inkl.: NYHA-Stadium III) oder
 - I50.14 (Mit Beschwerden in Ruhe; inkl.: NYHA-Stadium IV).
- Obergrenze: Mindestens eine von allen in Tabelle 3-5 angegebenen ICD-10-Diagnosen.

Anteil Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion

Anhand der ICD-10-Diagnosen ist eine Abgrenzung derjenigen Herzinsuffizienz-Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (LVEF <40%) von Patienten mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (LVEF 40-49%) oder erhaltener Ejektionsfraktion (LVEF \geq 50%) nicht möglich. Aufgrund dessen wurde bezüglich des Anteils der Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion von allen Herzinsuffizienz-Patienten auf publizierte Literatur zurückgegriffen. Hierfür wurde mithilfe einer Handsuche Literatur recherchiert, die Angaben zum Anteil der Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (LVEF <40%) enthält. Literatur, die sich ausschließlich mit einem einzelnen Land außer Deutschland befasst, wurde dabei ausgeschlossen. Sofern die entsprechende Publikation Daten mehrerer Länder beinhaltet, von denen ein mit Deutschland vergleichbarer Versorgungskontext anzunehmen ist, wurden diese jedoch berücksichtigt. Diesem Vorgehen liegt die Annahme zu Grunde, dass bspw. ein Mittelwert zum Anteil der Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion aus mehreren Ländern eher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist, als der Wert eines einzelnen anderen Landes. Auf diese Weise wurden die folgenden beiden Registerstudien identifiziert:

- Im ESC Heart Failure Langzeitregister (prospektive Beobachtungsstudie, die epidemiologische Daten zu 9.134 ambulanten Herzinsuffizienz-Patienten dokumentiert) betrug der Anteil Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion in der Region „Westen“ (n=721; Österreich, Frankreich) 68,2% (Chioncel et al., 2017).
- In einer zusammenfassenden Auswertung dreier Register mit 10.312 ambulanten Herzinsuffizienz Patienten aus Norwegen, Deutschland und dem Vereinigten

Königreich wiesen 68,7% der Patienten eine reduzierte Ejektionsfraktion auf (Frohlich et al., 2019).

Aus den beiden oben genannten Studien ergaben sich übereinstimmende Werte hinsichtlich des Anteils der Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (68,2% vs. 68,7%). Für die weiteren Berechnungen wurde der Mittelwert beider zuvor genannter Anteilswerte herangezogen (68,5%).

Ergebnisse der Routinedatenanalyse

Analysepopulation

Mit den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien sowie unter Berücksichtigung der in den Abschnitten „Prävalenzbestimmung“ bzw. „Inzidenzbestimmung“ genannten Aufgreifkriterien ergab sich für das aktuelle verfügbare Jahr 2019 die folgende, nach Alter und Geschlecht stratifizierte, Analysepopulation der FDB.

Tabelle 3-6: Größe der Analysepopulation der FDB gemäß Ein- und Ausschlusskriterien sowie Aufgreifkriterien für Prävalenz und Inzidenz im Jahr 2019 nach Alter und Geschlecht

Altersgruppe	Anzahl prävalenter Patienten in der Analysepopulation im Jahr 2019		Anzahl inzidenter Patienten in der Analysepopulation im Jahr 2019	
	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich
15 bis unter 20 Jahre	87.630	94.267	75.887	80.088
20 bis unter 50 Jahre	684.010	705.524	571.149	588.052
50 bis unter 55 Jahre	162.151	165.816	150.076	154.799
55 bis unter 60 Jahre	159.573	159.702	149.906	151.279
60 bis unter 65 Jahre	135.637	130.791	129.184	124.988
65 bis unter 70 Jahre	124.657	113.326	121.238	110.534
70 bis unter 75 Jahre	99.861	84.252	98.643	83.686
75 bis unter 80 Jahre	116.679	91.475	115.122	91.246
80 bis unter 85 Jahre	94.050	67.205	93.131	67.151
85 bis unter 90 Jahre	48.825	28.553	48.600	28.526
90 und mehr Jahre	27.593	11.479	27.565	11.465
Summe	1.740.666	1.652.390	1.580.501	1.491.814
	3.393.056		3.072.315	

FDB: Forschungsdatenbank

In der FDB lagen aus dem Jahr 2019, unabhängig von jeglicher Herzinsuffizienz-definierender Diagnose, 3.393.056 prävalente und 3.072.315 inzidente GKV-Patienten in der Analysepopulation vor.

Unter zusätzlicher Berücksichtigung der oben genannten ICD-10-Codes für Herzinsuffizienz (siehe Tabelle 3-5) sowie nach Hochrechnung auf die gesamte GKV-Population ergeben sich die in den folgenden Abschnitten beschriebene Anzahl prävalenter und inzidenter Patienten im zuletzt verfügbaren Datenjahr 2019.

Prävalenz der Herzinsuffizienz

Unter Berücksichtigung der weiter oben und in Tabelle 3-5 genannten Herzinsuffizienz-definierenden Diagnosen ergeben sich die in Tabelle 3-7 genannten Zahlen für prävalente GKV-Patienten im Jahr 2019.

Tabelle 3-7: Anzahl prävalenter GKV-Patienten mit einer Herzinsuffizienz-definierenden Diagnose im Jahr 2019 nach Alter und Geschlecht

Altersgruppe	Anzahl prävalenter GKV-Patienten im Jahr 2019			
	Untergrenze ^a		Obergrenze ^b	
	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich
15 bis unter 20 Jahre	169	187	1.243	2.394
20 bis unter 50 Jahre	9.595	21.268	43.402	90.378
50 bis unter 55 Jahre	10.074	21.314	39.405	78.533
55 bis unter 60 Jahre	18.951	42.942	68.225	135.287
60 bis unter 65 Jahre	29.445	59.195	102.206	176.350
65 bis unter 70 Jahre	48.395	77.279	148.913	209.983
70 bis unter 75 Jahre	62.558	82.273	179.478	210.448
75 bis unter 80 Jahre	115.129	124.438	300.369	294.551
80 bis unter 85 Jahre	176.870	149.450	419.350	327.132
85 bis unter 90 Jahre	134.965	86.881	312.219	182.423
90 und mehr Jahre	101.255	41.435	246.423	86.696
Summe	707.406	706.662	1.861.233	1.794.175
	1.414.068		3.655.408	

a: ICD-10-Diagnosen (I50.12 oder I50.13 oder I50.14)
b: Mindestens eine von allen in Tabelle 3-5 angegebenen ICD-10-Diagnosen
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

Für das Jahr 2019 ergaben sich, je nach zugrunde gelegten ICD-10-Codes (siehe Tabelle 3-5), 1.414.068 bis 3.655.408 prävalente GKV-Patienten mit einer Herzinsuffizienz-definierenden Diagnose. Es zeigte sich ein deutlicher Anstieg der GKV-Patientenzahlen mit zunehmendem Alter bei beiden Geschlechtern. Hinsichtlich des Geschlechts zeigten sich höhere GKV-Patientenzahlen für Männer bis zum Alter unter 80 Jahren. Ab einem Alter von 80 Jahren wiesen mehr Frauen als Männer eine Herzinsuffizienz-definierende Diagnose auf.

Inzidenz der Herzinsuffizienz

Unter Berücksichtigung der weiter oben und in Tabelle 3-5 genannten Herzinsuffizienz-definierenden Diagnosen ergeben sich die in Tabelle 3-8 genannten Zahlen für inzidente GKV-Patienten im Jahr 2019.

Tabelle 3-8: Anzahl inzidenter GKV-Patienten mit einer Herzinsuffizienz-definierenden Diagnose im Jahr 2019 nach Alter und Geschlecht

Altersgruppe	Anzahl inzidenter GKV-Patienten im Jahr 2019			
	Untergrenze ^a		Obergrenze ^b	
	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich
15 bis unter 20 Jahre	130	44	1.152	2.135
20 bis unter 50 Jahre	4.629	10.350	35.436	74.233
50 bis unter 55 Jahre	4.398	9.461	28.538	56.895
55 bis unter 60 Jahre	8.232	16.821	48.885	92.004
60 bis unter 65 Jahre	12.001	22.689	69.938	115.669
65 bis unter 70 Jahre	19.193	26.815	100.003	132.365
70 bis unter 75 Jahre	24.199	28.861	116.387	128.411
75 bis unter 80 Jahre	41.795	42.504	187.491	170.271
80 bis unter 85 Jahre	64.253	50.542	249.541	182.586
85 bis unter 90 Jahre	47.729	30.737	185.551	100.508
90 und mehr Jahre	36.849	15.211	151.583	48.738
Summe	263.408	254.035	1.174.505	1.103.815
	517.443		2.278.320	

a: ICD-10-Diagnosen (I50.12 oder I50.13 oder I50.14)
b: Mindestens eine von allen in Tabelle 3-5 angegebenen ICD-10-Diagnosen
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

Für das Jahr 2019 ergaben sich, je nach zugrunde gelegten ICD-10-Codes (siehe Tabelle 3-5), 517.443 bis 2.278.320 inzidente GKV-Patienten mit einer Herzinsuffizienz-definierenden Diagnose. Es zeigte sich ein deutlicher Anstieg der GKV-Patientenzahlen mit zunehmendem Alter bei beiden Geschlechtern. Hinsichtlich des Geschlechts zeigten sich höhere GKV-Patientenzahlen für Männer bis zum Alter unter 75 (Obergrenze) bzw. unter 80 Jahren (Untergrenze). Ab einem Alter von 75 (Obergrenze) bzw. 80 Jahren (Untergrenze) wiesen mehr Frauen als Männer eine Herzinsuffizienz-definierende Diagnose auf.

Prävalente und inzidente Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (LVEF <40%)

Das vorliegend betrachtete Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HF_rEF (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2021b). Wie oben beschrieben, wird bezüglich des Anteils der Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion ein Wert in Höhe von 68,5% (Mittelwert aus zwei Registeranalysen (Chioncel et al., 2017; Frohlich et al., 2019) angenommen. Mangels entsprechender Daten wird angenommen, dass dieser Anteil für alle betrachteten ICD-10-Codes (siehe Tabelle 3-5) gleich ist, woraus eine Über- oder Unterschätzung resultieren kann, die nicht näher beziffert werden kann. Nach Multiplikation dieses Anteilswerts mit der Anzahl prävalenter (siehe Tabelle 3-7) und inzidenter (siehe Tabelle 3-8) Herzinsuffizienz-Patienten, ergeben sich die in Tabelle 3-9 angegebenen GKV-Patientenzahlen mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion.

Tabelle 3-9: Anzahl prävalenter und inzidenter GKV-Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion im Jahr 2019

Population	Anzahl GKV-Patienten im Jahr 2019			
	Prävalenz		Inzidenz	
	Untergrenze ^a	Obergrenze ^b	Untergrenze ^a	Obergrenze ^b
Patienten mit Herzinsuffizienz	1.414.068	3.655.408	517.443	2.278.320
Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion ^c	968.637	2.503.954	354.448	1.560.649

a: ICD-10-Diagnosen (I50.12 oder I50.13 oder I50.14)
b: Mindestens eine von allen in Tabelle 3-5 angegebenen ICD-10-Diagnosen.
c: Anteil Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion an allen Herzinsuffizienz-Patienten in Höhe von 68,5%.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

Bezüglich der Anzahl der GKV-Patienten im Anwendungsgebiet ergeben sich für das Jahr 2019 insgesamt 968.637 bis 2.503.954 prävalente und 354.448 bis 1.560.649 inzidente GKV-Patienten (siehe Tabelle 3-9). Für das Jahr 2021 ergeben sich 1.054.952 bis 2.560.829 prävalente und 351.400 - 1.532.208 inzidente GKV-Patienten (zur Fortschreibung für die Jahre ab 2019 siehe folgender Abschnitt bzw Tabelle 3-10).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Zusätzlich zu den oben genannten Ergebnissen für das Jahr 2019 wurden mit der Routinedatenanalyse prävalente Patienten für die Jahre 2014 bis 2018 sowie inzidente Patienten für die Jahre 2017 bis 2018 mit der gleichen Methodik ermittelt.

Zur Fortschreibung der Werte für die Jahre 2022-2026 wurde aus den Jahreswerten der Routinedatenanalyse die durchschnittliche jährliche Wachstumsrate (CAGR, $[(\text{Endwert}/\text{Startwert})^{1/\text{Jahre}}] - 1$) errechnet. Mit der CAGR wurden dann die Jahreswerte für die Jahre nach 2019 fortgeschrieben. Es ergaben sich positive CAGR für die Prävalenz (4,36% für die Untergrenze; 1,13% für die Obergrenze) und leicht negative CAGR für die Inzidenz (-0,43% für die Untergrenze; -0,92% für die Obergrenze). Hieraus ergeben sich die in Tabelle 3-10 angegebenen Werte für die GKV-Patientenzahl in den nächsten 5 Jahren. Aufgrund des vereinfachten Vorgehens bei der Fortschreibung sind die Zahlen mit Unsicherheiten behaftet.

Tabelle 3-10: Änderung der Prävalenz und Inzidenz von GKV-Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion in den nächsten 5 Jahren

	Retrospektive Ermittlung von Prävalenz und Inzidenz						
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	-
Prävalenz							
Untergrenze ^a	782.495	803.207	842.692	887.974	931.751	968.637	-
Obergrenze ^b	2.367.233	2.359.585	2.404.123	2.433.830	2.465.281	2.503.954	-
Inzidenz							
Untergrenze ^a	-	-	-	357.523	351.730	354.448	-
Obergrenze ^b	-	-	-	1.589.619	1.564.863	1.560.649	-
Fortschreibung der retrospektiv ermittelten Prävalenzen und Inzidenzen							
	2020 ^c	2021 ^c	2022 ^c	2023 ^c	2024 ^c	2025 ^c	2026 ^c
Prävalenz							
Untergrenze ^a	1.010.873	1.054.952	1.100.952	1.148.959	1.199.058	1.251.343	1.305.907
Obergrenze ^b	2.532.232	2.560.829	2.589.749	2.618.995	2.648.572	2.678.483	2.708.731
Inzidenz							
Untergrenze ^a	352.921	351.400	349.886	348.378	346.876	345.381	343.893
Obergrenze ^b	1.546.363	1.532.208	1.518.182	1.504.285	1.490.515	1.476.871	1.463.351
a: ICD-10-Diagnosen I50.12 oder I50.13 oder I50.14							
b: Mindestens eine von allen in Tabelle 3-5 angegebenen ICD-10-Diagnosen.							
c: Fortgeschriebene Werte unter der Annahme einer durchschnittlichen jährlichen Wachstumsrate basierend auf den Vorjahren.							
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems							

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Empagliflozin	1.197.722-2.907.394	1.054.952-2.560.829
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Anzahl der GKV-Patienten basiert auf einer für die vorliegende Nutzenbewertung durchgeführten Routinedatenanalyse (siehe Abschnitt 3.2.3). Für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde zunächst der Anteil der GKV-Population an der Gesamtbevölkerung ermittelt. Die hierfür verfügbaren aktuellen Zahlen betreffen das Jahr 2020 und betragen 73.274.131 GKV-Versicherte (Bundesministerium für Gesundheit, 2021) und 83.190.556 Einwohner am 30.09.2020 (Statistisches Bundesamt, 2021). Hieraus ergibt sich ein Anteil der GKV-Patienten an der Gesamtbevölkerung in Höhe von 88,1%. Nach Division der Anzahl der GKV-Patienten durch den Anteil der GKV-Patienten in der Zielpopulation ergeben sich 1.197.722-2.907.394 Patienten in der Zielpopulation.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Beträchtlich	1.054.952- 2.560.829
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-12 hinsichtlich Anzahl der GKV-Patienten entspricht dem Ergebnis einer für die vorliegende Nutzenbewertung durchgeführten Routinedatenanalyse (siehe Abschnitt 3.2.3). Das Ausmaß des Zusatznutzens ergibt sich basierend auf den Ergebnissen der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie EMPEROR-Reduced (siehe Modul 4 bzw. Abschnitt 4.4.3).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis

Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Abschnitte 3.2.1 – 3.2.2

Zur Beantwortung spezifischer Fragestellungen erfolgten orientierende Recherchen über Suchmaschinen im Internet mit relevanten Schlagwörtern. Außerdem wurden die Referenzlisten bereits identifizierter relevanter Artikel gesichtet, um weitere relevante Informationen zu identifizieren. Demnach stammen Quellen zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs aus einer Handsuche in öffentlich zugänglichen Literaturdatenbanken (z. B. MEDLINE). Darüber hinaus liegen den o.g. Abschnitten nationale als auch internationale Therapieleitlinien der Herzinsuffizienz zugrunde.

Abschnitt 3.2.3 – 3.2.5

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der Herzinsuffizienz wurde eine orientierende Recherche nach aktuellen epidemiologischen Untersuchungen durchgeführt. Die Herleitung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation erfolgte mittels einer Routinedatenanalysen (zur Beschreibung der Methodik siehe Abschnitt 3.2.3). Die diesbezüglichen Berechnungen wurden zusätzlich als Excel-Datei hinterlegt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2021a). Die in den Abschnitten 3.2.4 und 3.2.5 angegebenen Quellen wurden gezielt recherchiert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 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] Ahmeti, A., Henein, M. Y., Ibrahim, P., et al. 2017. Quality of life questionnaire predicts poor exercise capacity only in HFpEF and not in HFrEF. *BMC Cardiovascular Disorders*, 17(1), 268.

- [2] Albus, C., Waller, C., Fritzsche, K., et al. 2018. Bedeutung von psychosozialen Faktoren in der Kardiologie – Update 2018. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Kardiologie*, 12(5), 312-331.
- [3] Andersohn, F. & Walker, J. 2016. Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 25(1), 106-9.
- [4] Arundel, C., Lam, P. H., Khosla, R., et al. 2016. Association of 30-Day All-Cause Readmission with Long-Term Outcomes in Hospitalized Older Medicare Beneficiaries with Heart Failure. *Am J Med*, 129(11), 1178-1184.
- [5] Askoxylakis, V., Thieke, C., Pleger, S. T., et al. 2010. Long-term survival of cancer patients compared to heart failure and stroke: a systematic review. *BMC Cancer*, 10105.
- [6] Ather, S., Chan, W., Bozkurt, B., et al. 2012. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 59(11), 998-1005.
- [7] Atherton, J. J., Sindone, A., De Pasquale, C. G., et al. 2018. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Australia 2018. *Heart Lung Circ*, 27(10), 1123-1208.
- [8] Bauersachs, J. 2021. Heart failure drug treatment: the fantastic four. *Eur Heart J*, 42(6), 681-683.
- [9] Bhatt, A. S., Abraham, W. T., Lindenfeld, J., et al. 2021. Treatment of HF in an Era of Multiple Therapies: Statement From the HF Collaboratory. *JACC Heart failure*, 9(1), 1-12.
- [10] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2021a. Excel-Datei zur Berechnung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation.
- [11] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2021b. Fachinformation Jardiance®. Stand Juni 2021.
- [12] Bozkurt, B., Coats, A. J. S., Tsutsui, H., et al. 2021. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Eur J Heart Fail*, 23(3), 352-380.
- [13] Braunstein, J. B., Anderson, G. F., Gerstenblith, G., et al. 2003. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 42(7), 1226-33.
- [14] Braunwald, E. 2013. Heart failure. *JACC Heart failure*, 1(1), 1-20.
- [15] Bundesamt für Soziale Sicherung. 2020. Festlegung der im Risikostrukturausgleich zu berücksichtigenden Krankheiten für das Ausgleichsjahr 2020. Anlage_3_Berechnungsergebnisse_Krankheitsauswahl - "Auswahlkrankheiten". Verfügbar:
https://www.bundesamtsozialesicherung.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/2020/Krankheitsauswahl/03_KHA_AJ2020_Festlegung.zip
(enthaltene Datei "Anlage_3_Berechnungsergebnisse_Krankheitsauswahl_AJ2020_FESTLEGUNG.xlsx") [Aufgerufen am 02.06.2021].
- [16] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2019. Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung, 3. Auflage. Verfügbar:

- https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-006l_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2020-06.pdf [Aufgerufen am 02.06.2021].
- [17] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2021a. Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021. Verfügbar: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/diabetes-2aufl-vers1.pdf> [Aufgerufen am 02.06.2021].
- [18] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2021b. Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Amendment SGLT2-Inhibitoren. 3. Auflage, 2019. Version 3 (2021) – Konsultationsfassung. AWMF-Register-Nr.: nvl-006. Verfügbar: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/konsultation/herzinsuffizienz-3aufl-vers3-amendment-konsultation.pdf> [Aufgerufen am 29.06.2021].
- [19] Bundesministerium für Gesundheit. 2014. Mitgliederstatistik KM6 2014. Verfügbar: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2014neu.xls [Aufgerufen am 02.06.2021].
- [20] Bundesministerium für Gesundheit. 2015. Mitgliederstatistik KM6 2015. Verfügbar: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2015.xls [Aufgerufen am 02.06.2021].
- [21] Bundesministerium für Gesundheit. 2016. Mitgliederstatistik KM6 2016. Verfügbar: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2016.xls [Aufgerufen am 02.06.2021].
- [22] Bundesministerium für Gesundheit. 2017. Mitgliederstatistik KM6 2017. Verfügbar: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2017.xlsx [Aufgerufen am 02.06.2021].
- [23] Bundesministerium für Gesundheit. 2018. Mitgliederstatistik KM6 2018. Verfügbar: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2018.xlsx [Aufgerufen am 02.06.2021].
- [24] Bundesministerium für Gesundheit. 2019. Mitgliederstatistik KM6 2019. Verfügbar: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2019.xlsx [Aufgerufen am 02.06.2021].
- [25] Bundesministerium für Gesundheit. 2021. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2020 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 24. März 2021. Verfügbar: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf [Aufgerufen am 02.06.2021].
- [26] Bundesversicherungsamt (BVA). 2016. Bekanntgabe der für das Ausgleichsjahr 2017 zu berücksichtigenden Krankheiten und Diagnosen nach § 31 Abs. 2 RSAV. Verfügbar: https://www.bundesamtsozialesicherung.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/2017/03_KHA_AJ2017_Festlegung.zip (enthaltene Datei "01b_Krankheitsauswahl_AJ2017_(Krankheiten_und_ICD).pdf") [Aufgerufen am 02.06.2021].
- [27] Calvert, M. J., Freemantle, N. & Cleland, J. G. F. 2005. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail*, 7(2), 243-251.

- [28] Chamberlain, A. M., St Sauver, J. L., Gerber, Y., et al. 2015. Multimorbidity in heart failure: a community perspective. *Am J Med*, 128(1), 38-45.
- [29] Chioncel, O., Lainscak, M., Seferovic, P. M., et al. 2017. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*, 19(12), 1574-1585.
- [30] Christ, M., Störk, S., Dörr, M., et al. 2016. Heart failure epidemiology 2000–2013: insights from the German Federal Health Monitoring System. *Eur J Heart Fail*, 18(8), 1009-1018.
- [31] Cleland, J. G. F., van Veldhuisen, D. J. & Ponikowski, P. 2019. The year in cardiology 2018: heart failure. *Eur Heart J*, 40(8), 651-661.
- [32] Crespo-Leiro, M. G., Anker, S. D., Maggioni, A. P., et al. 2016. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*, 18(6), 613-25.
- [33] Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. 2020. Deutscher Gesundheitsbericht. Diabetes 2021. Die Bestandsaufnahme. Verfügbar: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user_upload/06_Gesundheitspolitik/03_Veroeffentlichungen/05_Gesundheitsbericht/20201107_Gesundheitsbericht2021.pdf [Aufgerufen am 02.06.2021].
- [34] Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. 2017. ESC Pocket Guidelines. Herzinsuffizienz. Version 2016. Verfügbar: https://leitlinien.dgk.org/files/24_2016_pocket_leitlinien_herzinsuffizienz.pdf [Aufgerufen am 02.06.2021].
- [35] Deutsche Herzstiftung e.V. 2020. Deutscher Herzbericht 2019. Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. Verfügbar: https://www.herzstiftung.de/system/files/2020-11/DHB19_Herzbericht_2019.pdf [Aufgerufen am 02.06.2021].
- [36] Edelmann, F., Stahrenberg, R., Gelbrich, G., et al. 2011. Contribution of comorbidities to functional impairment is higher in heart failure with preserved than with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol*, 100(9), 755-64.
- [37] Fitchett, D., Zinman, B., Wanner, C., et al. 2016. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J*, 37(19), 1526-34.
- [38] Fitchett, D., Butler, J., van de Borne, P., et al. 2018. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J*, 39(5), 363-370.
- [39] Frey, N., Albrecht, A., Bauersachs, J., et al. 2018. Curriculum Herzinsuffizienz. *Der Kardiologe*, 12(1), 56-67.
- [40] Frohlich, H., Rosenfeld, N., Tager, T., et al. 2019. Epidemiology and long-term outcome in outpatients with chronic heart failure in Northwestern Europe. *Heart*, 105(16), 1252-1259.
- [41] Gastelurrutia, P., Lupón, J., Moliner, P., et al. 2018. Comorbidities, Fragility, and Quality of Life in Heart Failure Patients With Midrange Ejection Fraction. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2(2), 176-185.
- [42] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen

- Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 20. Mai 2021. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf [Aufgerufen am 25.05.2021].
- [43] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2021. Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, ICD-10. Verfügbar: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gastd&p_aid=19666701&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=516&p_indsp=4065&p_ityp=H&p_fid= [Aufgerufen am 02.06.2021].
- [44] Gheorghiu, M., De Luca, L., Fonarow, G. C., et al. 2005. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*, 96(6a), 11g-17g.
- [45] Harjola, V. P., Follath, F., Nieminen, M. S., et al. 2010. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail*, 12(3), 239-48.
- [46] Heywood, J. T., Fonarow, G. C., Costanzo, M. R., et al. 2007. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail*, 13(6), 422-30.
- [47] Hillege, H. L., Nitsch, D., Pfeffer, M. A., et al. 2006. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*, 113(5), 671-8.
- [48] Hobbs, F. D., Kenkre, J. E., Roalfe, A. K., et al. 2002. Impact of heart failure and left ventricular systolic dysfunction on quality of life: a cross-sectional study comparing common chronic cardiac and medical disorders and a representative adult population. *Eur Heart J*, 23(23), 1867-76.
- [49] Hoekstra, T., Lesman-Leegte, I., van Veldhuisen, D. J., et al. 2011. Quality of life is impaired similarly in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 13(9), 1013-1018.
- [50] Hoekstra, T., Jaarsma, T., Veldhuisen, D., et al. 2013. Quality of life and survival in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*, 1594-102.
- [51] Hoffmann, F. & Icks, A. 2012. Unterschiede in der Versichertenstruktur von Krankenkassen und deren Auswirkungen für die Versorgungsforschung: Ergebnisse des Bertelsmann-Gesundheitsmonitors. *Gesundheitswesen*, 74(5), 291-7.
- [52] Holstiege, J., MK, A., Steffen, A., et al. 2018. Prävalenz der Herzinsuffizienz – bundesweite Trends, regionale Variationen und häufige Komorbiditäten. 18/09. Verfügbar: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/97/VA_18-09_BerichtHerzinsuffizienz_2018-12-20_V2.pdf [Aufgerufen am 02.06.2021].
- [53] House, A. A., Wanner, C., Sarnak, M. J., et al. 2019. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*, 95(6), 1304-1317.
- [54] Hummel, A., Empe, K., Dorr, M., et al. 2015. De novo acute heart failure and acutely decompensated chronic heart failure. *Dtsch Arztebl Int*, 112(17), 298-310.
- [55] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2016. Sacubitril/Valsartan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/a15-60_sacubitril-valsartan_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf [Aufgerufen am 02.06.2021].

- [56] Inzucchi, S. E., Zinman, B., Fitchett, D., et al. 2018. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care*, 41(2), 356-363.
- [57] Jackson, G., Gibbs, C. R., Davies, M. K., et al. 2000. ABC of heart failure. Pathophysiology. *BMJ*, 320(7228), 167-170.
- [58] Jong, P., Vowinckel, E., Liu, P. P., et al. 2002. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Arch Intern Med*, 162(15), 1689-94.
- [59] Joyce, E., Chung, C., Badloe, S., et al. 2016. Variable Contribution of Heart Failure to Quality of Life in Ambulatory Heart Failure With Reduced, Better, or Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart failure*, 4(3), 184-193.
- [60] Kaduszkiewicz, H., Gerste, B., Eisele, M., et al. 2014. Herzinsuffizienz: Epidemiologie und Versorgung. In: KLAUBER, J. (Hrsg.) *Versorgungs-Report 2013/2014: Schwerpunkt: Depression*.
- [61] Komajda, M., Anker, S. D., Cowie, M. R., et al. 2016. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *Eur J Heart Fail*, 18(5), 514-22.
- [62] Kosiborod, M., Soto, G. E., Jones, P. G., et al. 2007. Identifying heart failure patients at high risk for near-term cardiovascular events with serial health status assessments. *Circulation*, 115(15), 1975-81.
- [63] Kristensen, S. L., Preiss, D., Jhund, P. S., et al. 2016. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail*, 9(1).
- [64] Lofman, I., Szummer, K., Dahlstrom, U., et al. 2017. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 19(12), 1606-1614.
- [65] Löfman, I., Szummer, K., Hagerman, I., et al. 2016. Prevalence and prognostic impact of kidney disease on heart failure patients. *Open Heart*, 3(1), e000324.
- [66] McMurray, J. J. & Pfeffer, M. A. 2005. Heart failure. *Lancet*, 365(9474), 1877-89.
- [67] McMurray, J. J., Adamopoulos, S., Anker, S. D., et al. 2012a. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 33(14), 1787-847.
- [68] McMurray, J. J., Adamopoulos, S., Anker, S. D., et al. 2012b. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 14(8), 803-69.
- [69] Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) 2012. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*, 33(14), 1750-7.
- [70] Miller, R. J. H., Howlett, J. G. & Fine, N. M. 2021. A Novel Approach to Medical Management of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol*, 37(4), 632-643.

- [71] Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., et al. 2016. Heart Disease and Stroke Statistics - 2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 133(4), e38-e360.
- [72] Nichols, G. A., Gullion, C. M., Koro, C. E., et al. 2004. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care*, 27(8), 1879-84.
- [73] Nichols, G. A., Reynolds, K., Kimes, T. M., et al. 2015. Comparison of Risk of Re-hospitalization, All-Cause Mortality, and Medical Care Resource Utilization in Patients With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol*, 116(7), 1088-92.
- [74] Ohlmeier, C., Mikolajczyk, R., Frick, J., et al. 2015. Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons. *Clin Res Cardiol*, 104(8), 688-96.
- [75] Packer, M. 2018. Heart Failure: The Most Important, Preventable, and Treatable Cardiovascular Complication of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 41(1), 11-13.
- [76] Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., et al. 2020. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*, 383(15), 1413-1424.
- [77] Pocock, S. J., Ariti, C. A., McMurray, J. J., et al. 2013. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*, 34(19), 1404-13.
- [78] Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., et al. 2016. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 18(8), 891-975.
- [79] Schefold, J. C., Filippatos, G., Hasenfuss, G., et al. 2016. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol*, 12(10), 610-23.
- [80] Solomon, S. D., Dobson, J., Pocock, S., et al. 2007. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 116(13), 1482-7.
- [81] Statistisches Bundesamt. 2021. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2020. Verfügbar: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html> [Aufgerufen am 02.06.2021].
- [82] Stork, S., Handrock, R., Jacob, J., et al. 2017. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clin Res Cardiol*, 106(11), 913-922.
- [83] Tamargo, J. 2019. Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure: Potential Mechanisms of Action, Adverse Effects and Future Developments. *Eur Cardiol*, 14(1), 23-32.
- [84] Tiller, D., Russ, M., Greiser, K. H., et al. 2013. Prevalence of symptomatic heart failure with reduced and with normal ejection fraction in an elderly general population-the CARLA study. *PLoS One*, 8(3), e59225.
- [85] Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., et al. 2013. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 62(16), e147-239.
- [86] Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., et al. 2015. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 373(22), 2117-28.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur vorliegenden Nutzenbewertung von Jardiance® (Empagliflozin) lautet:

„Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie,

Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit (KHK), Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020).

Unter der optimierten Standardtherapie wird eine leitliniengerechte Behandlung der Herzinsuffizienz und der Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren im Sinne der in Abschnitt 3.2.2 vorgestellten allgemeinen Therapieziele verstanden. Die Umsetzung der Standardtherapie berücksichtigt die patientenindividuellen Prioritäten (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020).

Obwohl nicht-medikamentöse Maßnahmen unter der Berücksichtigung der individuellen Situation einen Vorteil hinsichtlich Symptomatik und Sterblichkeit bieten können, werden nicht-medikamentöse Interventionen in der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021).

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Kontinuierlich	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
ACE-Hemmer (ACE-I)				
Cilazapril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Kontinuierlich	365	1
Ramipril		Kontinuierlich	365	1
Benazepril		Kontinuierlich	365	1
Captopril		Kontinuierlich	365	1
Enalapril		Kontinuierlich	365	1
Fosinopril		Kontinuierlich	365	1
Lisinopril		Kontinuierlich	365	1
Perindopril		Kontinuierlich	365	1
Quinapril		Kontinuierlich	365	1
AT1-Antagonisten (ARBs)				
Candesartan	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Kontinuierlich	365	1
Losartan		Kontinuierlich	365	1
Valsartan		Kontinuierlich	365	1
Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNI)				

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Sacubitril/Valsartan	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Kontinuierlich	365	1
Betablocker^a				
Bisoprolol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Kontinuierlich	365	1
Carvedilol		Kontinuierlich	365	1
Metoprololsuccinat		Kontinuierlich	365	1
Nebivolol		Kontinuierlich	365	1
Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA)^b				
Eplerenon	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Kontinuierlich	365	1
Spironolacton ^c		Kontinuierlich	365	1
If-Kanalblocker				
Ivabradin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Kontinuierlich	365	1
Diuretika^d				
Chlortalidon	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Kontinuierlich	365	1
Furosemid		Kontinuierlich	365	1
Hydrochlorothiazid		Kontinuierlich	365	1
Piretanid		Kontinuierlich	365	1
Torasemid		Kontinuierlich	365	1
Triamteren/ Hydrochlorothiazid		Kontinuierlich	365	1
Triamteren/Bemetizid		Kontinuierlich	365	1
Xipamid		Kontinuierlich	365	1
Digitalisglykoside				
Digitoxin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Kontinuierlich	365	1
Digoxin		Kontinuierlich	365	1
<p>a: In Kombination mit ACE-Hemmern und Diuretika, ggf. Herzglykoside b: Zusätzlich zu einer Standardtherapie inkl. Betablocker c: Keine Indikation HFrEF, Empfehlung durch int. Leitlinien und Indikation Ödeme infolge sek. Hyperaldosteronismus d: Diuretika z.T. ohne Indikation zur Herzinsuffizienz, sondern zur Behandlung kardialer Ödeme; keine separaten Studien zur Wirksamkeit in HFrEF, sondern Leitlinienempfehlung: Verbesserung der Langzeitprognose in Kombinationsstudien mit ACE-Hemmer</p> <p>ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; AT1: Angiotensin I; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; MRA: Mineralokortikoidrezeptorantagonisten</p>				

Das zu bewertende Arzneimittel Empagliflozin wird gemäß der Zulassung im Indikationsgebiet kontinuierlich eingenommen.

Die Bezeichnung der Population ergibt sich aus dem Wortlaut der Fachinformation (Abschnitt 4.1) zu Jardiance®:

„Jardiance® ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.“

Das Anwendungsgebiet chronische HFrEF stellt eine chronische progrediente Erkrankung dar: Es wird daher eine unbefristete, kontinuierliche Behandlung angenommen.

Die Angaben zur Behandlungsdauer ergeben sich aus der Definition der zVT, den Therapieempfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie Herzinsuffizienz (zusammengefasst in Abschnitt 3.2.1 Tabelle 3-2), sowie der Fachinformationen der in Tabelle 3-13 aufgeführten Arzneimittel.

Die zVT beinhaltet auch die Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen Begleitsymptome, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, KHK, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome.

Im Folgenden wird die Behandlung der vom G-BA benannten Grunderkrankungen bei gleichzeitigem Vorliegen einer HFrEF beschrieben, entsprechend wurden die Leitlinien zur chronischen Herzinsuffizienz sowie der zugrunde liegenden Krankheiten beiderseitig berücksichtigt:

Hintergrundmedikation zur Behandlung der Komorbiditäten

Zur Hintergrundbehandlung der vom G-BA benannten Komorbiditäten werden folgende Leitlinien identifiziert:

- **Hypertonie:** ESC/ESH Pocketguidelines zum Management der arteriellen Hypertonie 2018 (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. und Deutsche Hochdruckliga e.V., 2019)
- **Herzrhythmusstörungen:** 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation (Hindricks et al., 2021)
- **KHK / Angina Pectoris:** Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019b)
- **T2DM:** Nationalen VersorgungsLeitlinie „Typ-2-Diabetes“ (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021)
- **Hypercholesterinämie:** 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) (Hindricks et al., 2021)

Die Therapie der HFREF und deren Komorbiditäten ist äußerst vielschichtig. Die Behandlung soll stets im Einklang mit dem gesamten klinischen Bild erfolgen, ein unkritisches Aufzählen der Therapieoptionen wird nicht empfohlen. Stattdessen soll die Medikation stets sowohl im Hinblick auf die Dosierung des einzelnen Medikaments als auch auf die Notwendigkeit der Therapiefortführung im Einvernehmen mit den zwischen Arzt/Ärztin und Patient/Patientin vereinbarten Therapiezielen überprüft werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019a).

Auf eine detaillierte Darstellung der einzelnen Wirkstoffe zur Behandlung der Grunderkrankungen wird aufgrund der Vielschichtigkeit und der Vielzahl an möglichen Arzneimitteln verzichtet. Die Behandlung der Grunderkrankungen und deren Begleitsymptome wird fortan als patientenindividuell unterschiedliche „Hintergrundmedikation“ zusammengefasst.

Im Folgenden wird daher lediglich die Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion betrachtet. Daher bleiben die Synergien durch Medikamente, die mehrere Therapieziele positiv beeinflussen können, aus Gründen der Vereinfachung in der Darstellung unberücksichtigt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Daten für den Verbrauch entstammen den jeweiligen Angaben in der Fachinformationen (AbZ-Pharma GmbH, 2014; HEUMANN PHARMA, 2016a; HEUMANN PHARMA, 2016b; AbZ-Pharma GmbH, 2018; HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG, 2018b; HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG, 2018a; HEUMANN PHARMA, 2018b; HEUMANN PHARMA, 2018a; AbZ-Pharma GmbH, 2019; Aspen Pharma Trading Limited, 2019; CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, 2019; MEDA Pharma GmbH & Co. KG, 2019; ratiopharm GmbH, 2019; Servier Deutschland GmbH, 2019; TEVA GmbH, 2019; AbZ-Pharma GmbH, 2020c; AbZ-Pharma GmbH, 2020d; AbZ-Pharma GmbH, 2020b; AbZ-Pharma GmbH, 2020a; Apontis Pharma GmbH & Co. KG, 2020; HEUMANN PHARMA, 2020; Merck Serono GmbH, 2020; Mylan Germany GmbH, 2020a; Mylan Germany GmbH, 2020b; Mylan Healthcare GmbH, 2020; Novartis Pharma GmbH, 2020; ratiopharm GmbH, 2020; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2020; Trommsdorff GmbH & Co. KG, 2020; Wörwag Pharma GmbH & Co. KG, 2020; PFIZER PHARMA PFE GmbH, 2021).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 10 mg. (10 mg/Tag)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
ACE-Hemmer			
Cilazapril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Die Anfangsdosis beträgt 0,5 mg. Steigerung der Dosis auf 1,0* bis 5,0 mg. Tageshöchstdosis: 5 mg (2,5 mg-5 mg/Tag)	365
Ramipril		Die empfohlene Anfangsdosis für auf Diuretika eingestellte Patienten beträgt 1,25 mg täglich. Durch Verdoppelung der Dosis alle ein bis 2 Wochen kann Tageshöchstdosis von 10 mg erreicht werden. Es empfiehlt sich, die Dosis auf 2 Gaben täglich aufzuteilen. (2,5 mg-10 mg/Tag)	365
Benazepril		Die Anfangsdosis beträgt einmal 2,5 mg. Die Erhaltungsdosis beträgt i. d. R. 5 mg-10 mg einmal täglich. Die Tageshöchstdosis beträgt 20 mg einmal täglich. (5 mg-20 mg/Tag)	365
Captopril		Die Anfangsdosis beträgt 6,2 mg-12,5 mg zweimal oder dreimal täglich. Titration auf die Erhaltungsdosis von 75 mg-150 mg sollte basierend auf dem Ansprechen des Patienten, dem klinischen Status und der Verträglichkeit erfolgen aufgeteilt auf mehrere Gaben pro Tag. (75 mg-150 mg/Tag)	365
Enalapril		Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2,5 mg einmal täglich. In Abhängigkeit der Verträglichkeit sollte auf eine Erhaltungsdosis von täglich 20 mg (nach Verträglichkeit 1 oder 2 Gaben/Tag) schrittweise erhöht werden, die Maximaldosis beträgt 40 mg verteilt auf zwei Gaben. (20 mg-40 mg/Tag)	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Fosinopril		Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg einmal täglich. In Abhängigkeit der Verträglichkeit kann auf bis zu einer Dosis von einmal täglich 40 mg schrittweise erhöht werden. (10 mg-40 mg/Tag)	365
Lisinopril		Die Therapie mit Lisinopril kann mit einer Initialdosis von 2,5 mg einmal täglich begonnen werden. Die Erhöhung erfolgt in Schritten von max. 10 mg Lisinopril bis zu 35 mg einmal täglich. (2,5 mg-35 mg/Tag)	365
Perindopril		Die Anfangsdosis beträgt einmal täglich 2,5 mg und kann bei Verträglichkeit auf 5 mg gesteigert werden. (2,5 mg-5 mg/Tag)	365
Quinapril		Quinapril wird anfangs zweimal täglich zu 2,5 mg gegeben. Die Erhaltungsdosis beträgt 10 mg-20 mg, bis zu maximal 2 x 20 mg/Tag. (10 mg-40 mg/Tag)	365
ATI-Antagonisten (ARBs)			
Candesartan	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Die übliche empfohlene Anfangsdosis von Candesartan Tabletten ist 4 mg einmal täglich. Die Auftitration bis zur Zieldosis von 32 mg einmal täglich (Maximaldosis) oder bis zur verträglichen Höchstdosis erfolgt durch Dosisverdopplung in Intervallen von mindestens 2 Wochen. (4 mg-32 mg/Tag)	365
Losartan		Die übliche Anfangsdosis bei Patienten mit Herzinsuffizienz beträgt 12,5 mg einmal täglich. Im Allgemeinen sollte die Dosis, abhängig von der individuellen Verträglichkeit, im Abstand von jeweils einer Woche (d. h. 12,5 mg täglich, 25 mg täglich, 50 mg täglich, 100 mg täglich, bis zu einer Maximaldosis von 150 mg einmal pro Tag) erhöht werden. (12,5 mg-150 mg/Tag)	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Valsartan		Die empfohlene Startdosis beträgt zweimal täglich 40 mg Valsartan. Die Dosis sollte dann schrittweise bis zur höchsten vom Patienten tolerierten Dosis, nämlich zunächst auf zweimal täglich 80 mg Valsartan und dann auf bis zu zweimal täglich 160 mg Valsartan gesteigert werden. (160 mg-320 mg/Tag)	365
Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNI)			
Sacubitril/Valsartan	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Die empfohlene Anfangsdosis beträgt eine Tablette mit 49 mg/51 mg zweimal täglich. Nach Verträglichkeit sollte die Dosis bis zur Zieldosis von einer Tablette mit 97 mg/103 mg zweimal täglich gesteigert werden. (98 mg/102 mg-194 mg/206 mg/Tag)	365
Betablocker^a			
Bisoprolol		Nach einer initialen Titrations-phase von 1,25 mg einmal täglich über 2,5 mg, 3,75 mg, 5 mg und 7,5 mg jeweils einmal täglich beträgt die Höchstdosis nach individueller Verträglichkeit bis zu 10 mg einmal täglich. (1,25 mg-10 mg/Tag)	365
Carvedilol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Nach einer initialen Titrations-phase von zweimal täglich 3,125 mg über zweimal täglich 6.25 mg und 12,5 mg beträgt die Maximaldosis zweimal täglich 25 mg für Patienten unter 85 kg KG, für über 85 kg KG beträgt die Maximaldosis zweimal 50 mg. (6,25 mg-50 mg/Tag)	365
Metoprololsuccinat		Die Anfangsdosis beträgt einmal täglich 23,75 mg retardiert, wird in der Titrationsphase jeweils bei einmal täglicher Gabe verdoppelt bis zur verträglichen Höchstdosis, maximal 190 mg/Tag. (23,75 mg-190 mg/Tag)	365
Nebivolol		Die Anfangsdosis beträgt einmal täglich 1,25 mg, wird in der Titrationsphase jeweils bei einmal täglicher Gabe verdoppelt bis zur verträglichen Höchstdosis, maximal 10 mg/Tag. (1,25 mg-10 mg/Tag)	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Mineralokortikoidrezeptorantagonist (MRA)^b			
Eplerenon	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Die Initialtherapie beginnt mit einmal täglich 25 mg, welche nach 4 Wochen auf die Zieldosis von einmal täglich 50 mg gesteigert wird. (50 mg/Tag)	365
Spironolacton ^c		Nach Initialtherapie mit bis zu 400 mg täglich liegt die Erhaltungsdosis bei 50 mg bis maximal 200 mg jeweils einmal täglich. (50 mg-200 mg/Tag)	365
If-Kanalblocker			
Ivabradin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Ivabradin wird zweimal täglich zu je 5 mg oder 7,5 mg empfohlen. (10 mg-15 mg/Tag)	365
Diuretika^d			
Chlortalidon	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Nach Initialtherapie mit bis zu 50 mg einmal täglich liegt die Erhaltungsdosis bei 12,5 mg bis 25 mg jeweils einmal täglich. (12,5 mg-25 mg/Tag)	365
Furosemid		Nach Initialtherapie mit bis zu 160 mg täglich liegt die Erhaltungsdosis bei 40 mg bis 80 mg jeweils einmal täglich. (40 mg-80 mg/Tag)	365
Hydrochlorothiazid		Bei kardialen Ödemen beträgt die Erhaltungsdosis i. d. R. 25 mg-50 mg. Zur adjuvanten symptomatischen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu ACE-Hemmern einmal täglich 25 mg-37,5 mg. (25 mg-50 mg)	365
Piretanid		Bei Ödemen werden 6 mg Piretanid einmal täglich empfohlen, ggf. ist eine Dosis von 3 mg ausreichend. (3 mg-6 mg/Tag)	365
Torasemid		Die Regeldosis beträgt 5 mg einmal täglich, welche auf bis zu 10 mg gesteigert werden kann. (5 mg-10 mg/Tag)	365

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Triamteren/Bemetizid		Soweit nicht anders verordnet, eine Filmtablette täglich (10 mg/20 mg/Tag)	365
Triamteren/ Hydrochlorothiazid		Häufig genügt eine halbe Tablette täglich. (25 mg/12,5 mg/Tag)	365
Xipamid		Kurzfristig sind bis zu 40 mg einmal täglich möglich, i. A. beträgt die Dosis 10 mg-20 mg täglich. (10 mg-20 mg/Tag)	365
Digitalsglykoside			
Digitoxin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Die Dosierung erfolgt patientenindividuell, häufig ist eine tägliche Erhaltungsdosis von 0,05 mg-0,1 mg Digitoxin ausreichend. (0,05 mg-0,1 mg/Tag)	365
Digoxin		Die Dosierung erfolgt patientenindividuell, die Erhaltungsdosis liegt häufig bei einmal täglich 0,25 mg-0,375 mg. (0,25 mg-0,375 mg/Tag)	365
Hintergrundbehandlung der Komorbiditäten			
Hintergrundmedikation	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p>a: In Kombination mit ACE-Hemmern und Diuretika, ggf. Herzglykoside b: Zusätzlich zu einer Standardtherapie inkl. Betablocker c: Keine Indikation HFrEF, Empfehlung durch int. Leitlinien und Indikation Ödeme infolge sek. Hyperaldosteronismus d: Diuretika z.T. ohne Indikation zur Herzinsuffizienz, sondern zur Behandlung kardialer Ödeme; keine separaten Studien zur Wirksamkeit in HFrEF, sondern Leitlinienempfehlung: Verbesserung der Langzeitprognose in Kombinationsstudien mit ACE-Hemmer</p> <p>ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; AT1: Angiotensin1; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; i. d. R.: in der Regel; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; MRA: Mineralokortikoidrezeptorantagonisten</p> <p>* Information aus Fachinformation Dynorm, zum Stand der Dossiererstellung gibt es im deutschen Markt weder eine 1,0 mg-Dosierung, noch ließe sich durch Teilung eine 1,0 mg-Dosis erzielen. Es wird daher von einer Erhaltungsdosis von 2,5 mg-5,0 mg ausgegangen.</p>			

Empagliflozin wird gemäß Zulassung im Indikationsgebiet in der Dosis 10 mg/Tag eingenommen.

Die weiteren Daten zum Verbrauch der angegebenen Medikamente ergeben sich aus den jeweiligen Fachinformationen. Der tatsächliche Verbrauch ergibt sich aus der individuellen

Verträglichkeit. Im Einklang mit den Empfehlungen der NVL „Chronische Herzinsuffizienz“ soll stets die maximal verträgliche Dosis bis hin zur gemäß Fachinformation empfohlenen Höchstdosis als Erhaltungsdosis angestrebt werden. Daraus ergeben sich zwangsläufig bei vielen medikamentösen Behandlungsoptionen Dosisspannen der Medikamente, die anzugeben sind.

Bei den Medikamenten mit Dosisspannen sind verschiedene Dosierungen auf dem Markt erhältlich, um die jeweilige individuell erforderliche Dosierung zu ermöglichen. Häufig sind die entsprechenden Dosierungen als ganze Tablette erhältlich, in einigen Fällen müssen Tabletten geteilt werden. Dafür stehen Formulierungen zur Verfügung, die in gleiche Dosen geteilt werden können. In einigen Fällen ist es sowohl möglich, die gewünschte Dosis als ganze Tablette zu erhalten, als auch die gleiche Dosis durch Teilung einer anderen Dosierung zu erreichen.

Im Folgenden wird aus Gründen der Vereinfachung bei der zVT auf eine Darstellung der Anzahl Tabletten verzichtet und der Verbrauch in Milligramm angegeben.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	365	10 mg	3.650 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
ACE-Hemmer				
Cilazapril	Erwachsene Patienten mit	365	2,5 mg-5,0 mg	912,5 mg-1.825 mg
Ramipril		365	2,5 mg-10 mg	912,5 mg-3.650 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß)
Benazepril	symptomatischer, chronischer HFrEF	365	5,0 mg-20 mg	1.825 mg-7.300 mg
Captopril		365	75 mg-150 mg	27.375 mg-54.750 mg
Enalapril		365	20 mg-40 mg	7.300 mg-14.600 mg
Fosinopril		365	10 mg-40 mg	3.650 mg-14.600 mg
Lisinopril		365	2,5 mg-35 mg	912,5 mg-12.775 mg
Perindopril		365	2,5 mg-5,0 mg	912,5 mg-1.825 mg
Quinapril		365	10 mg-40 mg	3.650 mg-14.600 mg
AT1-Antagonisten (ARBs)				
Candesartan	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	365	4,0 mg-32 mg	1.460 mg-11.680 mg
Losartan		365	12,5 mg-150 mg	4.562,5 mg-54.750 mg
Valsartan		365	160 mg-320 mg	58.400 mg-116.800 mg
Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI)				
Sacubitril/ Valsartan	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	365	98 mg/102 mg-194 mg/206 mg	35.770 mg/37.230 mg-70.810 mg/75.190 mg
Betablocker^a				
Bisoprolol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	365	1,25 mg-10 mg	456,25 mg-3.650 mg
Carvedilol		365	6,25 mg-50 mg	2.281,25 mg-18.250 mg
Metoprololsuccinat		365	23,75 mg-190 mg	8.668,75 mg-69.350 mg
Nebivolol		365	1,25 mg-10 mg	456,25 mg-3.650 mg
Mineralokortikoidrezeptorantagonist (MRA)^b				
Eplerenon	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	365	50 mg	18.250 mg
Spironolacton ^c		365	50 mg-200 mg	18.250 mg-73.000 mg
If-Kanalblocker				
Ivabradin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	365	10 mg-15 mg	3.650 mg-5.475 mg
Diuretika^d				
Chlortalidon	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	365	12,5 mg-25 mg	4.562,5 mg-9.125 mg
Furosemid		365	40 mg-80 mg	14.600 mg-29.200 mg
Hydrochlorothiazid		365	25 mg-50 mg	9.125 mg-18.250 mg
Piretanid		365	3 mg-6 mg	1.095 mg-2.190 mg
Torasemid		365	5 mg-10 mg	1.825 mg-3.650 mg
Triamteren/ Bemetizid		365	10 mg/20 mg	3.650 mg/7.300 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß)
Triamteren/ Hydrochlorothiazid		365	25 mg/12,5 mg	9.125 mg/4.562,5 mg
Xipamid		365	10 mg-20 mg	3650 mg-7.300 mg
Digitalsglykoside				
Digitoxin	Erwachsene Patienten mit	365	0,05 mg-0,1 mg	18,25 mg-36,5 mg
Digoxin	symptomatischer, chronischer HFrEF	365	0,25 mg-0,375 mg	91,25 mg-136,875 mg
Hintergrundbehandlung der Komorbiditäten				
Hintergrundmedikation	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: In Kombination mit ACE-Hemmern und Diuretika, ggf. Herzglykoside b: Zusätzlich zu einer Standardtherapie inkl. Betablocker c: Keine Indikation HFrEF, Empfehlung durch int. Leitlinien und Indikation Ödeme infolge sek. Hyperaldosteronismus d: Diuretika z.T. ohne Indikation zur Herzinsuffizienz, sondern zur Behandlung kardialer Ödeme; keine separaten Studien zur Wirksamkeit in HFrEF, sondern Leitlinienempfehlung: Verbesserung der Langzeitprognose in Kombinationsstudien mit ACE-Hemmer</p> <p>ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; AT1: Angiotensin1; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; mg: Milligramm; MRA: Mineralokortikoidrezeptorantagonisten</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben in Tabelle 3-15 basieren auf den Angaben gemäß der jeweiligen Fachinformation. Der Jahresverbrauch wurde errechnet, indem die Angaben aus dem Behandlungsmodus in den Verbrauch pro Gabe in Tabelle 3-15 übertragen worden ist. Damit ist der Verbrauch pro Gabe unabhängig vom Dosierungsintervall (z. B: einmal oder zweimal täglich) als Tagesverbrauch zu sehen. Der Jahresverbrauch errechnet sich durch die jeweilige Multiplikation mit der Behandlungsdauer, welche in Tagen 365 ist, da es sich um eine kontinuierliche Gabe handelt.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n)

Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Empagliflozin (Jardiance®)	PZN 10262072 100 FTA à 10 mg	192,40 € 180,59 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
ACE-Hemmer		
Cilazapril	FB 100 FTA à 2,5 mg	14,92 € 13,15 €
	FB 100 FTA à 5,0 mg	16,60 € 14,83 €
Ramipril	FB 100 FTA à 1,25 mg	12,45 € 10,68 €
	FB 100 FTA à 5 mg	14,40 € 12,63 €
Benazepril	FB 98 FTA à 5,0 mg	14,08 € 12,31 €
	FB 98 FTA à 20 mg	17,01 € 15,24 €
Captopril	FB 100 FTA à 25 mg	13,45 € 11,68 €
	FB 100 FTA à 50 mg	14,66 € 12,89 €
	FB 100 FTA à 100 mg	16,26 € 14,49 €
Enalapril	FB 100 FTA à 10 mg	15,17 € 13,40 €
	FB 100 FTA à 20 mg	16,77 € 15,00 €
Fosinopril	FB 100 TAB à 10 mg	14,66 € 12,89 €
	FB 100 TAB à 20 mg	16,26 € 14,49 €
Lisinopril	FB 100 TAB à 2,5 mg	13,02 € 11,25 €
	FB 100 TAB à 30 mg	17,86 € 16,09 €
Perindopril	FB 100 FTA à 2,5 mg	14,14 € 12,37 €
	FB 100 FTA à 5,0 mg	15,43 € 13,66 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)		Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Quinapril	FB 100 FTA à 10 mg	14,92 €	13,15 €
	FB 100 TAB à 20 mg	16,42 €	14,65 €
ATI-Antagonisten (ARBs)			
Candesartan	FB 98 TAB à 4 mg	20,13 €	18,36 €
	FB 98 TAB à 32 mg	30,26 €	28,49 €
Losartan	FB 98 TAB à 25 mg	21,19 €	19,42 €
	FB 98 TAB à 100 mg	28,35 €	26,58 €
Valsartan	FB 98 TAB à 80 mg	21,19 €	19,42 €
	FB 98 TAB à 160 mg	24,30 €	22,53 €
Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNI)			
Sacubitril/Valsartan (<i>Entresto</i> [®])	PZN 11536146 196 FTA à 49 mg/51 mg	554,10 €	522,26 €
	PZN 11536175 196 FTA à 98 mg/103 mg	554,10 €	522,26 €
Betablocker^a			
Bisoprolol	FB 100 FTA à 2,50 mg	12,86 €	11,09 €
	FB 100 FTA à 10 mg	15,86 €	14,09 €
Carvedilol	FB 100 TAB à 3,125 mg	15,68 €	13,91 €
	FB 100 TAB à 50 mg	26,28 €	24,51 €
Metoprololsuccinat	FB 100 RET à 23,75 mg	14,83 €	13,06 €
	FB 100 RET à 190 mg	19,23 €	17,46 €
Nebivolol	FB 100 TAB à 5 mg	14,04 €	12,27 €
Mineralokortikoidrezeptorantagonist (MRA)^b			
Eplerenon	FB 100 FTA à 50 mg	185,38 €	183,61 €
Spironolacton ^c	FB 100 TAB à 50 mg	21,05 €	19,28 €
	FB 100 TAB à 100 mg	30,02 €	28,25 €
If-Kanalblocker			
Ivabradin	FB 98 FTA à 5,0 mg	42,92 €	41,15 €
	FB 98 FTA à 7,5 mg	42,92 €	41,15 €
Diuretika^d			
Chlortalidon	FB 100 TAB à 25 mg	16,08 €	14,31 €
Furosemid	FB 100 TAB à 40 mg	13,93 €	12,16 €
	FB 100 TAB à 80 mg	16,80 €	15,03 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)		Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Hydrochlorothiazid	FB 100 TAB à 12,5 mg	14,82 €	13,05 €
	FB 100 TAB à 25 mg	16,08 €	14,31 €
Piretanid	FB 100 TAB à 3,0 mg	20,21 €	18,44 €
	FB 100 TAB à 6,0 mg	30,74 €	28,97 €
Torasemid	FB 100 TAB à 5,0 mg	14,54 €	12,77 €
	FB 100 TAB à 10,0 mg	16,40 €	14,63 €
Triamteren/Bemetizid (Dehydro Comp®)	PZN 16731183 100 FTA à 25 mg/12,5 mg	43,95 €	31,83 €
Triamteren/Hydrochlorothiazid	FB 100 TAB à 50 mg/25 mg	17,30 €	15,53 €
Xipamid	FB 100 TAB à 10 mg	16,08 €	14,31 €
	FB 100 TAB à 20 mg	17,73 €	15,96 €
Digitalsglykoside			
Digitoxin	FB 100 TAB à 0,05 mg	14,17 €	12,40 €
	FB 100 TAB à 0,1 mg	17,06 €	15,29 €
Digoxin	FB 100 TAB à 0,125 mg	15,48 €	13,71 €
	FB 100 TAB à 0,25 mg	16,96 €	15,19 €
Hintergrundbehandlung der Komorbiditäten			
Hintergrundmedikation	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: In Kombination mit ACE-Hemmern und Diuretika, ggf. Herzglykoside b: Zusätzlich zu einer Standardtherapie inkl. Betablocker c: Keine Indikation HFREF, Empfehlung durch int. Leitlinien und Indikation Ödeme infolge sek. Hyperaldosteronismus d: Diuretika z.T. ohne Indikation zur Herzinsuffizienz, sondern zur Behandlung kardialer Ödeme; keine separaten Studien zur Wirksamkeit in HFREF, sondern Leitlinienempfehlung: Verbesserung der Langzeitprognose in Kombinationsstudien mit ACE-Hemmer</p> <p>ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor; AT1: Angiotensin1; FB: Festbetrag; FTA: Filmtabletten; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HFREF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; mg: Milligramm; MRA: Mineralokortikoidrezeptor-antagonisten; PZN: Pharmazentralnummer; RET: Retardtablette; TAB: Tablette</p> <p>Alle angegebenen Preise zum Stand des Stichtags 01.06.2021 der Lauer Taxe</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-16 wurde durch einen Abgleich mit der Lauer-Taxe zum Stichtag 01.06.2021 erstellt: Es wurden – sofern vorhanden – die Festbeträge der Wirkstoffe in der jeweiligen Dosierung gewählt. Bei Arzneimitteln, die nicht an einen Festbetrag gebunden sind, wurde der Apothekenabgabepreis zu Grunde gelegt. Von diesen Preisen wurde der GKV-relevante Preis entsprechend der derzeit gültigen Gesetze und Bestimmungen berechnet.

Tabelle 3-17: Berechnung zur Ermittlung der Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, hier am Beispiel des zu bewertenden Arzneimittels Jardiance® und des festbetragsregulierten Wirkstoffes Cilazapril

	Empagliflozin 100 FTA à 10mg	Cilazapril FB 100 FTA à 2,5mg
AVP bzw. Festbetrag	192,40 €	14,92 €
Rabatt FB-freie AM^a	-10,04 €	-
Rabatt wirkstoffgleiche AM^a	-	-
Preismoratoriumsrabatt	-	-
Impfstoffrabatt	-	-
Pflichtrabatt Apotheke	-1,77 €	-1,77 €
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	180,59 €	13,15 €

a: Berechnet, sofern der jeweilige Rabatt des zugrunde gelegten Präparats nicht abgelöst ist.
AM: Arzneimittel; AVP: Apothekenverkaufspreis; FB: Festbetrag; FTA: Filmtabletten; mg: Milligramm
Die zugrunde gelegten Präparate, die mit der Lauer-Taxe abgeglichen wurden, sind unter den Quellenangaben aus Abschnitt 3.1.1 bei den jeweiligen Fachinformationen zu finden.
Es wurden sämtliche, zum Stichtag 01.06.2021 in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Rabatte der Substanzen aus Tabelle 3-13 berücksichtigt.

Je nach individueller Dosis, Teilbarkeiten, Substanzklasse, Kombinationen, Therapieregime und resultierendem Therapieziel (z. B. synergistische Behandlung der Komorbiditäten) können sich unterschiedlichste Konstellationen ergeben, welche die Anforderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllen. Es wird eine leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung der Herzinsuffizienz und Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren angenommen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfällt	Entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
ACE-Hemmer				
Cilazapril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfällt	Entfällt
Ramipril				
Benazepril				
Captopril				
Enalapril				
Fosinopril				
Lisinopril				
Perindopril				
Quinapril				
ATI-Antagonisten (ARBs)				
Candesartan	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfällt	Entfällt
Losartan				

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Valsartan				
Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI)				
Sacubitril/Valsartan	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfällt	Entfällt
Betablocker^a				
Bisoprolol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfällt	Entfällt
Carvedilol				
Metoprololsuccinat				
Nebivolol				
Mineralokortikoidrezeptorantagonist (MRA)				
Eplerenon	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfällt	Entfällt
Spironolacton				
If-Kanalblocker				
Ivabradin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfällt	Entfällt
Diuretika				
Chlortalidon	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfällt	Entfällt
Furosemid				
Hydrochlorothiazid				
Piretanid				
Torasemid				
Triamteren/Bemetizid				
Triamteren/ Hydrochlorothiazid				
Xipamid				
Digitalisglykoside				
Digitoxin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfällt	Entfällt
Digoxin				
Hintergrundbehandlung der Komorbiditäten				
Hintergrundmedikation	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Patientenindividuell unterschiedlich		
ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Inhibitor; AT1: Angiotensin1; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; MRA: Mineralokortikoidrezeptorantagonisten				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels Empagliflozin (Jardiance®) und der jeweiligen zVT bestehen innerhalb des Indikationsgebietes HFrEF entsprechend der Fachinformationen keine regelhaften Unterschiede in den Kosten zu Lasten der GKV verglichen mit den in der Leitlinie genannten Basis- und Verlaufsuntersuchungen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019a). Es werden daher keine gesonderten Kosten geltend gemacht.

Bei der Behandlung der Komorbiditäten fallen ggf. Kosten zu Lasten der GKV an, z. B. bei der Bestimmung der Prothrombinzeit / des International Normalized Ratio (INR)-Wertes bei der Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten (acis Arzneimittel GmbH, 2019) oder die in anderen Nutzenbewertungen hinreichend beschriebenen zusätzlichen Kosten der Insulingabe bei Patienten und Patientinnen mit T2DM (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Hintergrundmedikation	Patientenindividuell unterschiedlich
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Konsistent zum Ansatz aus dem Absatz 3.3.1, die Behandlung der Komorbiditäten nicht weiter zu quantifizieren, wird auch hier auf eine detaillierte Darstellung der durch die GKV zu erbringenden Leistungen verzichtet. Die Kosten sind „patientenindividuell unterschiedlich“.

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
ACE-Hemmer			
Cilazapril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfällt
Ramipril			
Benazepril			
Captopril			
Enalapril			
Fosinopril			
Lisinopril			
Perindopril			
Quinapril			
ATI-Antagonisten (ARBs)			
Candesartan	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfällt
Losartan			
Valsartan			

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNI)			
Sacubitril/Valsartan	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfällt
Betablocker			
Bisoprolol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfällt
Carvedilol			
Metoprololsuccinat			
Nebivolol			
Mineralokortikoidrezeptorantagonist (MRA)			
Eplerenon	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfällt
Spirolacton ^c			
If-Kanalblocker			
Ivabradin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfällt
Diuretika			
Chlortalidon	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfällt
Furosemid			
Hydrochlorothiazid			
Piretanid			
Torasemid			
Triamteren/Bemetizid			
Triamteren/ Hydrochlorothiazid			
Xipamid			
Digitalisglykoside			
Digitoxin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfällt
Digoxin			
Hintergrundbehandlung der Komorbiditäten			
Hintergrundmedikation	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Patientenindividuell unterschiedlich	
ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor; AT1: Angiotensin1; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; MRA: Mineralokortikoidrezeptorantagonisten			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Der Verbrauch und damit die Kosten der jeweiligen Medikamente, ihrer Kombinationen und damit der Jahrestherapiekosten richtet sich nach Komedikation und resultierender Verträglichkeit. Es tritt eine außerordentliche Vielzahl und Vielschichtigkeit an Behandlungsoptionen innerhalb des Anwendungsgebietes der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion auf. Die jeweilige Dosierung erfolgt patientenindividuell: Die Wahl der Dosis erfolgt anhand der jeweiligen Verträglichkeit. Insgesamt ist zu berücksichtigen, dass durch Polymedikation pharmakologische Effekte auftreten, die sich durch Wechselwirkungen gegebenenfalls verstärken. Diese Wechselwirkungen können erwünscht sein, z. B. bei einer sequentielle Nephroblockade durch Schleifen- und Thiazid-Diuretika, oder unerwünscht, wie z. B. die symptomatische, medikamentös induzierte Hypotension (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021).

Die Medikation ist – auch unter dem Aspekt der Wechselwirkungen mit den Medikamenten zur Behandlung der Komorbiditäten - daher stets zu überprüfen und ggf. anzupassen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019a).

Weiter sind die zwischen Arzt/Ärztin und Patient/Patientin vorrangig vereinbarten Therapieziele zu berücksichtigen: Bei Ko- und Multimorbidität kann es für manche Patienten/Patientinnen wichtiger sein, belastende Symptome zu behandeln und auf eine potenziell lebensverlängernde Therapie zu verzichten (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019a).

Aus den genannten Gründen ist eine Quantifizierung der Jahrestherapiekosten zur Behandlung HFrEF in hohem Maß abhängig vom jeweiligen Gesundheitszustand und den vereinbarten Therapiezielen. Deshalb wird auf eine entsprechende Quantifizierung der optimierten Standardtherapie – zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen - verzichtet, da diese aus den genannten Gründen patientenindividuell unterschiedlich ist.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	659,15 €	- €	- €	659,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Optimierte Standardtherapie	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF	Patientenindividuell unterschiedlich			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Exakte Zahlen für den Einsatz der Medikamente bei Herzinsuffizienz liegen nicht vor, da in den existierenden Statistiken zum Arzneimittelverbrauch in Deutschland nicht nach der Indikation aufgeschlüsselt wird. Dennoch gehören Substanzgruppen wie z. B. Betablocker, ACE-Hemmer und Diuretika, welche von der zVT umfasst sind, zu den verordnungstärksten Medikamenten in Deutschland (Deutsche Herzstiftung e.V., 2020).

Im Laufe des Jahres 2021 wird voraussichtlich seitens der European Society of Cardiology eine neue internationale Behandlungsleitlinie erscheinen (Maddox et al., 2021). Möglicherweise

wird in der neuen Leitlinie der Algorithmus der medikamentösen Therapie ggü. der Nationalen VersorgungsLeitlinie überarbeitet. Die Auswirkungen auf die Verordnungen können noch nicht abgeschätzt werden, da die Umsetzung in den nationalen Versorgungskontext verzögert auftritt (aktuelle NVL gültig bis 2024) (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019b).

DMP chronische Herzinsuffizienz

Die Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021) umfasst medikamentöse Behandlungsempfehlungen, die sich auf Versorgungsanteile auswirken können.

Therapieabbrüche

Die Rate der Therapieabbrüche unter der Behandlung mit Empagliflozin vor dem Hintergrund einer optimierten Standardtherapie unterscheidet sich nicht von der optimierten Standardtherapie ohne die Gabe von Empagliflozin.

Patientenpräferenzen

Die leitliniengerechte Therapie der Herzinsuffizienz berücksichtigt verschiedene Therapieziele (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021). Empagliflozin stellt eine therapeutische Option dar, die patientenindividuell priorisierten Therapieziele zu erreichen.

Kontraindikationen

Die Fachinformation (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2021a) nennt als Gegenanzeige der Behandlung mit Empagliflozin Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder der sonstigen Bestandteile des Präparats.

Unterscheidung nach ambulanten oder stationärem Einsatz

Die Dauertherapie der chronischen Herzinsuffizienz findet vorwiegend im ambulanten Bereich statt. Der Umsatzanteil wird fast ausschließlich im ambulanten Bereich erwartet.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der Vielzahl von alternativen Therapiemöglichkeiten zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz sowie Effekten durch z. B. DMP-Programmen ist nach der Zulassung von Empagliflozin klassischerweise mit einem über die Zeit ansteigenden Versorgungsanteil zu rechnen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die im Abschnitt 3.3 erforderlichen Daten und Angaben war keine systematische Literaturrecherche notwendig.

Die Angaben zum Behandlungsmodus und der Behandlungsdauer basieren auf den entsprechenden Fachinformationen.

Die Preise der Arzneimittel stammen aus der Arzneimitteldatenbank Lauer-Taxe Online 4.0 zum Datenstand 01.06.2021 (LAUER-FISCHER GmbH, 2021).

Für die Festbeträge wurden die Preise des GKV-Spitzenverbandes herangezogen, die auf der Webseite des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte abrufbar sind. Stand der Information ist der 01.06.2021 (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2021).

Medizinische Angaben sind den entsprechenden Behandlungsleitlinien der nationalen und internationalen Fachgesellschaften entnommen.

Die Berechnungen der Jahrestherapiekosten wurden zusätzlich als Excel-Datei hinterlegt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2021b).

Alle verwendeten Quellen sind im Abschnitt 3.3.8 aufgeführt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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] AbZ-Pharma GmbH. 2014. Fachinformation Carvedilol AbZ 6,25 mg/12,5 mg/25 mg Tabletten. Stand Mai 2014. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.05.2021].
- [2] AbZ-Pharma GmbH. 2018. Fachinformation Candesartan-AbZ Tabletten. Stand Februar 2018. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.05.2021].
- [3] AbZ-Pharma GmbH. 2019. Fachinformation Lisinopril AbZ Tabletten. Stand Juli 2019. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.05.2021].
- [4] AbZ-Pharma GmbH. 2020a. Fachinformation Triamteren comp.-CT 50 mg/25 mg Filmtabletten. Stand Juli 2020. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.05.2021].
- [5] AbZ-Pharma GmbH. 2020b. Fachinformation HCT-CT 25 mg Tabletten. Stand April 2020. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.05.2021].
- [6] AbZ-Pharma GmbH. 2020c. Fachinformation Eplerenon AbZ 25 mg / 50 mg Filmtabletten. Stand August 2020, Version 3. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 02.06.2021].
- [7] AbZ-Pharma GmbH. 2020d. Fachinformation Enalapril AbZ 2,5 mg/5 mg/10 mg/20 mg Tabletten. Stand Juli 2020. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.05.2021].
- [8] acis Arzneimittel GmbH. 2019. Fachinformation Phenprocoumon acis® 3 mg Tabletten. Stand März 2019. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.05.2021].
- [9] Apontis Pharma GmbH & Co. KG. 2020. Fachinformation dehydro® comp. Stand August 2020. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.05.2021].
- [10] Aspen Pharma Trading Limited. 2019. Fachinformation Lenoxin® Tabletten. Lenoxin® Liquidum. Stand September 2019. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.05.2021].
- [11] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2019. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi®). Modul 3A. Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus. Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. Stand: 27.05.2019. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3108/2019-05-27_Modul3A_Empagliflozin-Linagliptin.pdf [Aufgerufen am 17.05.2021].
- [12] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2021a. Fachinformation Jardiance®. Stand Juni 2021.
- [13] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2021b. Excel-Datei zur Berechnung der Jahrestherapiekosten.
- [14] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2019a. Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung, 3. Auflage. Verfügbar:

- https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-006l_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2020-06.pdf [Aufgerufen am 02.06.2021].
- [15] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2019b. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 5. Auflage. Version 1. 2019. Verfügbar: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-5aufl-vers1-lang.pdf> [Aufgerufen am 02.06.2021].
- [16] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2021. Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021. Verfügbar: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/diabetes-2aufl-vers1.pdf> [Aufgerufen am 02.06.2021].
- [17] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). 2021. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname. Stand: 01.06.2021. Verfügbar: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/festbetrage/2021/festbetrage-20210601.pdf> [Aufgerufen am 07.06.2021].
- [18] CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. 2019. Fachinformation Dynorm® 0,5/Dynorm® 1,0/Dynorm® 2,5/Dynorm® 5,0 Filmtabletten. Stand März 2019. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.05.2021].
- [19] Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. & Deutsche Hochdruckliga e.V. 2019. ESC/ESH Pocket Guidelines. Management der arteriellen Hypertonie. Version 2018. Verfügbar: https://leitlinien.dgk.org/files/28_2018_pocket_leitlinien_arterielle_hypertonie.pdf [Aufgerufen am 02.06.2021].
- [20] Deutsche Herzstiftung e.V. 2020. Deutscher Herzbericht 2019. Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. Verfügbar: https://www.herzstiftung.de/system/files/2020-11/DHB19_Herzbericht_2019.pdf [Aufgerufen am 02.06.2021].
- [21] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2020. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2016-B-044 (2020-B-125-z). Empagliflozin zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz.
- [22] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2021. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V. (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL). in der Fassung vom 20. März 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2) in Kraft getreten am 1. Juli 2014 geändert am 20. November 2020 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 24.02.2021 B2) in Kraft getreten am 25. Februar 2021 zuletzt geändert am 17. Dezember 2020 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 14.01.2021 B4) in Kraft getreten am 1. Januar 2021. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2416/DMP-A-RL_2020-11-20_iK-2021-02-25.pdf [Aufgerufen am 02.06.2021].
- [23] HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG. 2018a. Fachinformation Ivabradin Hennig®. Stand Februar 2018. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.05.2021].

- [24] HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG. 2018b. Fachinformation Losartan Hennig®. Stand Juni 2018. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.05.2021].
- [25] HEUMANN PHARMA. 2016a. Fachinformation Spironolacton 50 Heumann Spironolacton 100 Heumann. Stand Juni 2016. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.05.2021].
- [26] HEUMANN PHARMA. 2016b. Fachinformation Torasemid Heumann. Stand April 2016. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.05.2021].
- [27] HEUMANN PHARMA. 2018a. Fachinformation Nebivolol Heumann 5 mg Tabletten. Stand Oktober 2018. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.05.2021].
- [28] HEUMANN PHARMA. 2018b. Fachinformation Metoprololsuccinat Heumann 47,5 mg/95 mg/190 mg Retardtabletten. Stand Oktober 2018. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.05.2021].
- [29] HEUMANN PHARMA. 2020. Fachinformation Furosemid 40 Heumann. Stand November 2020. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 02.06.2021].
- [30] Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., et al. 2021. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 42(5), 373-498.
- [31] LAUER-FISCHER GmbH. 2021. LAUER-TAXE® Online 4.0. Verfügbar: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe> [Aufgerufen am 16.04.2021].
- [32] Maddox, T. M., Januzzi, J. L., Allen, L. A., et al. 2021. 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. *J Am Coll Cardiol*, 77(6), 772-810.
- [33] MEDA Pharma GmbH & Co. KG. 2019. Fachinformation Cibacen® Filmtabletten. Stand November 2019. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.05.2021].
- [34] Merck Serono GmbH. 2020. Fachinformation Digimerck®. Stand September 2020. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.05.2021].
- [35] Mylan Germany GmbH. 2020a. Fachinformation Valsartan dura® Filmtabletten. Stand Februar 2020. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.05.2021].
- [36] Mylan Germany GmbH. 2020b. Fachinformation Bisoprolol Mylan Filmtabletten. Stand Februar 2020. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.05.2021].
- [37] Mylan Healthcare GmbH. 2020. Fachinformation Udrik® 0,5 mg / 1 mg / 2 mg. Stand August 2020. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.05.2021].
- [38] Novartis Pharma GmbH. 2020. Fachinformation Entresto® Filmtabletten. Stand Juni 2020. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.05.2021].
- [39] PFIZER PHARMA PFE GmbH. 2021. Fachinformation Accupro®. Stand Mai 2021. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 02.06.2021].
- [40] ratiopharm GmbH. 2019. Fachinformation Ramipril-ratiopharm® Tabletten. Stand Juni 2019. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.05.2021].
- [41] ratiopharm GmbH. 2020. Fachinformation Xipamid-ratiopharm® Tabletten. Stand Juli 2020. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.05.2021].
- [42] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2020. Fachinformation Arelix® mite 3 mg Tabletten, Arelix® 6 mg Tabletten. Arelix® RR 6 mg Retardkapseln. Stand Januar 2020. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.05.2021].

- [43] Servier Deutschland GmbH. 2019. Fachinformation Coversum® Arginin 2,5 mg/5 mg/10 mg Filmtabletten. Stand Februar 2019. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.05.2021].
- [44] TEVA GmbH. 2019. Fachinformation Fosino-TEVA® 10 mg, 20 mg Tabletten. Stand Mai 2019. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.05.2021].
- [45] Trommsdorff GmbH & Co. KG. 2020. Fachinformation Hygroton® 25 mg. Hygroton® 50 mg. Stand September 2020. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 14.05.2021].
- [46] Wörwag Pharma GmbH & Co. KG. 2020. Fachinformation Captogamma®. Stand April 2020. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 02.06.2021].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Jardiance® entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2021a).

Anwendungsgebiete

Typ-2-Diabetes mellitus

Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet

- als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes.

Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 der Fachinformation.

Herzinsuffizienz

Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet.

Anforderungen an die Diagnostik

Jardiance weist keine besonderen Anforderungen, die über die Fachinformation hinausgehen, auf.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personal

Für eine Anwendung von Empagliflozin sind keine spezifischen Qualifikationen erforderlich.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Empagliflozin erfordert keine besonderen Lagerungsbedingungen.

Die Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung*Typ-2-Diabetes mellitus*

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich für die Monotherapie und die Add-on-Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, die eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 25 mg (siehe unten und Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Herzinsuffizienz

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 10 mg Empagliflozin.

Alle Anwendungsgebiete

Bei Anwendung von Empagliflozin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin kann unter Umständen eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8 der Fachinformation).

Wenn eine Dosis vergessen wird, sollte diese eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt; jedoch sollte keine Einnahme einer doppelten Dosis am gleichen Tag erfolgen.

Besondere Patientengruppen*Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist die blutzuckersenkende Wirksamkeit von Empagliflozin von der Nierenfunktion abhängig. Empfehlungen bezüglich der Dosisanpassung nach eGFR oder CrCl sind Tabelle 3-22 zu entnehmen.

Tabelle 3-22: Empfehlungen zur Dosisanpassung^a

Anwendungsgebiet	eGFR [ml/min/1,73 m ²] oder CrCl [ml/min]	Tägliche Gesamtdosis
Typ-2-Diabetes mellitus	≥60	Beginn mit 10 mg Empagliflozin. Bei Patienten, die 10 mg Empagliflozin vertragen und eine zusätzliche Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg Empagliflozin erhöht werden.
	45 bis <60	Kein Beginn mit Empagliflozin. Fortsetzung mit 10 mg Empagliflozin bei Patienten, die bereits Jardiance einnehmen.
	<45	Empagliflozin wird nicht empfohlen.
Herzinsuffizienz (mit oder ohne Typ-2-Diabetes mellitus)	≥20	Die empfohlene tägliche Dosis liegt bei 10 mg Empagliflozin.
	<20	Empagliflozin wird nicht empfohlen.
a: Siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation		

Aufgrund des Wirkmechanismus ist die blutzuckersenkende Wirksamkeit von Empagliflozin von der Nierenfunktion abhängig. Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit einer eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl ≥60 ml/min nicht erforderlich.

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einer eGFR <60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl <60 ml/min sollte keine Therapie mit Empagliflozin begonnen werden.

Bei Patienten, die Empagliflozin vertragen und deren eGFR dauerhaft unter 60 ml/min/1,73 m² oder deren CrCl dauerhaft unter 60 ml/min fällt, sollte die Empagliflozin-Dosis auf 10 mg einmal täglich angepasst oder diese Dosis beibehalten werden. Empagliflozin sollte bei einer persistierenden eGFR unter 45 ml/min/1,73 m² oder einer persistierenden CrCl unter 45 ml/min abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit oder ohne Typ-2-Diabetes mellitus kann bis zu einer eGFR von 20 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl von 20 ml/min eine Therapie mit Empagliflozin 10 mg begonnen oder fortgesetzt werden.

Empagliflozin sollte bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) oder bei Dialysepatienten nicht angewendet werden. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, die eine Anwendung bei diesen Patienten stützen würden (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht erforderlich. Die Exposition gegenüber Empagliflozin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung erhöht. Da die therapeutischen Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung begrenzt sind, wird die Anwendung von Empagliflozin bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Ältere Patienten

Es ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, sollte das erhöhte Risiko eines Volumenmangels berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation). Bei Patienten, die 85 Jahre oder älter sind, wird der Beginn einer Therapie mit Empagliflozin wegen der begrenzten therapeutischen Erfahrungen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Tabletten können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden und werden im Ganzen mit Wasser geschluckt.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ketoazidose

Seltene Fälle von Ketoazidose, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Fälle, wurden bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus berichtet, die eine Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren einschließlich Empagliflozin erhielten. In einer Reihe von Fällen zeigte sich ein untypisches Krankheitsbild mit nur mäßig erhöhtem Blutzuckerspiegel unter 14 mmol/l (250 mg/dl). Ob eine Ketoazidose mit größerer Wahrscheinlichkeit bei höheren Dosen von Empagliflozin auftritt, ist nicht bekannt.

Das Risiko einer Ketoazidose muss beim Auftreten von unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, übermäßiger Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schläfrigkeit in Betracht gezogen werden. Unabhängig vom Blutzuckerspiegel sollten Patienten beim Auftreten dieser Symptome unverzüglich auf eine Ketoazidose untersucht werden.

Bei Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine Ketoazidose besteht oder eine Ketoazidose diagnostiziert wurde, ist die Behandlung mit Empagliflozin sofort abzusetzen.

Die Behandlung sollte bei Patienten unterbrochen werden, die aufgrund größerer chirurgischer Eingriffe oder akuter schwerer Erkrankungen in ein Krankenhaus kommen. Bei diesen Patienten wird eine Überwachung der Ketonkörperkonzentration empfohlen. Die Ermittlung der Ketonkörperkonzentration im Blut ist der Ermittlung der Konzentration im Urin vorzuziehen. Die Behandlung mit Empagliflozin kann erneut aufgenommen werden, wenn die Ketonkörperkonzentration normal ist und der Zustand des Patienten sich stabilisiert hat.

Vor Beginn einer Behandlung mit Empagliflozin sind Faktoren in der Anamnese des Patienten, die ihn für eine Ketoazidose prädisponieren könnten, abzuwägen.

Zu den Patienten, für die ein erhöhtes Risiko einer Ketoazidose bestehen könnte, gehören Patienten mit einer geringen Funktionsreserve der Beta-Zellen (z. B. Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und niedrigem C-Peptid oder latentem Autoimmundiabetes bei Erwachsenen [LADA] oder Patienten mit anamnestisch bekannter Pankreatitis), Patienten mit Erkrankungen, die zu eingeschränkter Nahrungsaufnahme oder schwerer Dehydratation führen, Patienten bei denen die Insulindosis herabgesetzt wird und Patienten mit erhöhtem Insulinbedarf infolge einer akuten Krankheit, einer Operation oder Alkoholmissbrauchs. Bei diesen Patienten sind SGLT-2-Inhibitoren mit Vorsicht anzuwenden.

Die Wiederaufnahme der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor wird bei Patienten nicht empfohlen, die unter der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor zuvor eine Ketoazidose entwickelt hatten, es sei denn, es wurde ein anderer eindeutiger auslösender Faktor ermittelt und beseitigt.

Patienten mit Typ-1-Diabetes sollten nicht mit Jardiance behandelt werden. Daten von Patienten mit Typ-1-Diabetes aus einem klinischen Studienprogramm zeigten eine Zunahme von Ketoazidose, die häufig bei Patienten beobachtet wurde, die 10 mg und 25 mg Empagliflozin als Zusatztherapie zu Insulin anstelle von Placebo erhielten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Empagliflozin sollte bei Patienten mit ESRD oder bei Dialysepatienten nicht angewendet werden. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, die eine Anwendung bei diesen Patienten stützen würden (siehe Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Typ-2-Diabetes mellitus

Da die blutzuckersenkende Wirksamkeit von der Nierenfunktion abhängig ist, sollte bei Patienten mit einer eGFR <60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl <60 ml/min keine Therapie mit Jardiance begonnen werden. Bei Patienten, die Empagliflozin vertragen und deren eGFR dauerhaft unter 60 ml/min/1,73 m² oder deren CrCl dauerhaft unter 60 ml/min liegt, sollte die Empagliflozin-Dosis auf 10 mg einmal täglich angepasst oder diese Dosis beibehalten werden. Empagliflozin wird bei einer persistierenden eGFR unter 45 ml/min/1,73 m² oder einer persistierenden CrCl unter 45 ml/min nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Herzinsuffizienz

Jardiance wird bei Patienten mit einer eGFR <20 ml/min/1,73 m² nicht empfohlen.

Überwachung der Nierenfunktion

Die Kontrolle der Nierenfunktion wird wie folgt empfohlen:

- Vor Beginn einer Therapie mit Empagliflozin und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung, d. h. mindestens einmal jährlich (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation),
- Vor Beginn einer Begleittherapie mit Arzneimitteln, die sich negativ auf die Nierenfunktion auswirken können.

Risiko für einen Volumenmangel

Aufgrund des Wirkmechanismus von SGLT-2-Inhibitoren kann die osmotische Diurese, die die Glucosurie begleitet, zu einer mäßigen Blutdrucksenkung führen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Deshalb ist Vorsicht geboten bei Patienten, bei denen eine durch Empagliflozin induzierte Blutdrucksenkung ein Risiko darstellen könnte, wie z. B. Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, mit Antihypertensiva behandelte Patienten und Hypotonie in der Vorgeschichte oder Patienten, die 75 Jahre oder älter sind.

Bei Erkrankungen, die zu Flüssigkeitsverlust führen können (z. B. gastrointestinale Erkrankungen), wird bei mit Empagliflozin behandelten Patienten eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Blutdruckmessung, Labortests einschließlich Hämatokrit) und der Elektrolyte empfohlen. Es sollte erwogen werden, die Behandlung mit Empagliflozin zu unterbrechen, bis der Flüssigkeitsverlust behoben ist.

Ältere Patienten

Die Wirkung von Empagliflozin auf die Glucoseausscheidung im Urin ist mit einer osmotischen Diurese verbunden, die den Hydrierungszustand beeinflussen könnte. Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, kann ein höheres Risiko für einen Volumenmangel bestehen. Bei diesen Patienten traten unter der Behandlung mit Empagliflozin im Vergleich zu Placebo häufiger Nebenwirkungen auf, die mit einem Volumenmangel in Verbindung standen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Deshalb ist bei älteren Patienten bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu Volumenmangel führen können (z. B. Diuretika, ACE-Hemmer), besonders auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten. Die therapeutischen Erfahrungen bei Patienten, die 85 Jahre oder älter sind, sind begrenzt. Der Beginn einer Therapie mit Empagliflozin wird bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Komplizierte Harnwegsinfektionen

Für mit Empagliflozin behandelte Patienten wurden Fälle von komplizierten Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis und Urosepsis gemeldet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen sollte eine Unterbrechung der Behandlung mit Empagliflozin in Erwägung gezogen werden.

Nekrotisierende Fasziiitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

Es wurden Fälle von nekrotisierender Fasziiitis des Perineums (auch als Fournier-Gangrän bezeichnet) bei weiblichen und männlichen Patienten mit Diabetes mellitus gemeldet, die SGLT-2-Hemmer einnahmen. Hierbei handelt es sich um ein seltenes, aber schwerwiegendes und potenziell lebensbedrohliches Ereignis, das einen dringenden chirurgischen Eingriff und eine Behandlung mit Antibiotika erfordert.

Den Patienten sollte empfohlen werden, sich an einen Arzt zu wenden, wenn bei ihnen die Symptome Schmerzen, Berührungsempfindlichkeit, Erythem oder Schwellungen im Bereich der Genitalien oder des Perineums gleichzeitig mit Fieber oder Unwohlsein auftreten. Beachten Sie, dass im Vorfeld einer nekrotisierenden Fasziiitis Infektionen des Urogenitaltrakts oder Perinealabszesse auftreten können. Bei Verdacht auf Fournier-Gangrän ist Jardiance abzusetzen und unverzüglich eine Behandlung (u. a. die Gabe von Antibiotika und chirurgisches Debridement) einzuleiten.

Amputationen der unteren Gliedmaßen

Eine erhöhte Anzahl von Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) sind in klinischen Langzeitstudien mit einem anderen SGLT-2-Inhibitor beobachtet worden. Ob es sich hierbei um einen Klasseneffekt handelt, ist nicht bekannt. Wie bei allen Diabetes-Patienten üblich, ist es wichtig, die Patienten hinsichtlich der regelmäßigen präventiven Fußpflege zu beraten.

Leberschädigung

In klinischen Studien mit Empagliflozin wurden Fälle einer Leberschädigung berichtet. Ein Kausalzusammenhang zwischen Empagliflozin und einer Leberschädigung ist nicht erwiesen.

Erhöhter Hämatokrit

Unter der Behandlung mit Empagliflozin wurde ein Anstieg des Hämatokrits beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Auswertungen von Urin-Laboruntersuchungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Jardiance fallen Urintests auf Glucose bei mit Jardiance behandelten Patienten positiv aus.

Beeinflussung des 1,5-Anhydroglucitol (1,5-AG)-Tests

Eine Überwachung der Blutzuckerkontrolle mittels 1,5 AG-Test wird nicht empfohlen, da die ermittelten 1,5-AG-Werte bei Patienten, die SGLT-2-Hemmer einnehmen, bei der Bewertung der Blutzuckerkontrolle unzuverlässig sind. Es wird geraten, andere Methoden zur Überwachung der Blutzuckerkontrolle zu verwenden.

Lactose

Die Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Diuretika

Empagliflozin kann den diuretischen Effekt von Thiazid- und Schleifendiuretika verstärken und das Risiko einer Dehydrierung und Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Insulin und Insulin-Sekretagoga

Insulin und Insulin-Sekretagoga, wie z. B. Sulfonylharnstoffe, können das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen. Bei Anwendung in Kombination mit Empagliflozin muss daher unter Umständen die Dosierung des Insulins oder Insulin-Sekretagogums reduziert werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Empagliflozin

In-vitro-Daten lassen darauf schließen, dass die primäre Metabolisierung von Empagliflozin beim Menschen über eine Glucuronidierung durch die Uridin-5'-Diphospho-Glucuronosyltransferasen UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 und UGT2B7 erfolgt. Empagliflozin ist ein Substrat der Aufnahme-Transporter OAT3, OATP1B1 und OATP1B3 beim Menschen, jedoch nicht von OAT1 und OCT2. Empagliflozin ist ein Substrat für P-Glykoprotein (P-gp) und das Brustkrebs-Resistenzprotein (BCRP).

Die gleichzeitige Anwendung von Empagliflozin mit Probenecid, einem Inhibitor von UGT-Enzymen und OAT3, führte zu einem Anstieg der maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Empagliflozin um 26% und zu einer Zunahme der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) um 53%. Diese Veränderungen wurden als klinisch nicht relevant eingestuft.

Die Wirkung einer Induktion von UGT (z. B. Induktion durch Rifampicin oder Phenytoin) auf Empagliflozin wurde nicht untersucht. Eine gleichzeitige Behandlung mit bekannten Induktoren von UGT-Enzymen wird nicht empfohlen, da das potenzielle Risiko einer verminderten Wirksamkeit besteht. Wenn ein Induktor dieser UGT-Enzyme gleichzeitig angewendet werden muss, ist die Überwachung der Blutzuckerkontrolle zur Bewertung des Ansprechens auf Jardiance angezeigt.

Eine Interaktionsstudie mit Gemfibrozil, einem In-vitro-Inhibitor von OAT3- und OATP1B1/1B3-Transportern, zeigte, dass sich die C_{max} von Empagliflozin nach gleichzeitiger Anwendung um 15% und die AUC um 59% erhöhte. Diese Veränderungen wurden als klinisch nicht relevant eingestuft.

Die Hemmung von OATP1B1/1B3-Transportern durch gleichzeitige Anwendung von Rifampicin führte zu einem Anstieg der C_{max} von Empagliflozin um 75% und zu einem Anstieg der AUC von Empagliflozin um 35%. Diese Veränderungen wurden als klinisch nicht relevant eingestuft.

Die Exposition gegenüber Empagliflozin war mit oder ohne eine gleichzeitige Anwendung von Verapamil, einem P-gp-Inhibitor, ähnlich; dies zeigt, dass die Hemmung von P-gp keinen klinisch relevanten Effekt auf Empagliflozin hat.

Wechselwirkungsstudien 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

Basierend auf In-vitro-Studien bewirkt Empagliflozin keine Hemmung, Inaktivierung oder Induktion von CYP450-Isoenzymen. UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 oder UGT2B7 werden durch Empagliflozin nicht gehemmt. Arzneimittelwechselwirkungen aufgrund einer Beteiligung der wichtigsten CYP450- und UGT-Isoenzyme bei gleichzeitiger Anwendung von Empagliflozin und Substraten dieser Enzyme werden daher als unwahrscheinlich angesehen.

In therapeutischen Dosen bewirkt Empagliflozin keine Hemmung von P-gp. Basierend auf In-vitro-Studien gilt es als unwahrscheinlich, dass Empagliflozin Wechselwirkungen mit anderen P-gp-Substraten hervorruft. Die gleichzeitige Anwendung von Digoxin, einem P-gp-Substrat, mit Empagliflozin führte zu einer Erhöhung der AUC von Digoxin um 6% und zu einer Erhöhung der C_{\max} um 14%. Diese Veränderungen wurden als klinisch nicht relevant eingestuft.

Empagliflozin hemmt in klinisch relevanten Plasmakonzentrationen in vitro keinen der Aufnahme-Transporter beim Menschen wie OAT3, OATP1B1 und OATP1B3. Daher werden Arzneimittelwechselwirkungen mit Substraten dieser Aufnahme-Transporter als unwahrscheinlich angesehen.

Bei gesunden Probanden durchgeführte Wechselwirkungsstudien 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.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Empagliflozin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigen, dass Empagliflozin in der Spätphase der Gestation in sehr geringem Ausmaß die Plazenta passiert, ergaben jedoch keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die frühe embryonale Entwicklung. Jedoch zeigten tierexperimentelle Studien unerwünschte Wirkungen auf die postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Jardiance während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten beim Menschen vor, ob Empagliflozin in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Empagliflozin in die

Milch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Jardiance soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien mit Jardiance zu den Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Jardiance hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten angewiesen werden, Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um eine Hypoglykämie beim Lenken eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen zu vermeiden, insbesondere wenn Jardiance in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und/oder Insulin angewendet wird.

Überdosierung

Symptome

In kontrollierten klinischen Studien zeigte sich mit Einzeldosen von bis zu 800 mg Empagliflozin bei gesunden Probanden und mit täglicher Anwendung mehrfacher Dosen von bis zu 100 mg Empagliflozin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes keine Toxizität. Empagliflozin erhöhte die Glucoseausscheidung im Urin und führte dadurch zu einer Zunahme des Urinvolumens. Die beobachtete Zunahme des Urinvolumens war nicht dosisabhängig und ist klinisch nicht relevant. Beim Menschen liegen keine Erfahrungen mit Dosen über 800 mg vor.

Behandlung

Bei einer Überdosierung sollte eine auf den klinischen Zustand des Patienten abgestimmte Behandlung eingeleitet werden. Ob Empagliflozin durch Hämodialyse entfernt werden kann, wurde nicht untersucht.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Typ-2-Diabetes mellitus

In die klinischen Studien zur Beurteilung der Sicherheit von Empagliflozin waren insgesamt 15.582 Patienten mit Typ-2-Diabetes eingeschlossen, von denen 10.004 Patienten Empagliflozin erhielten, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff, Pioglitazon, DPP-4-Inhibitoren oder Insulin.

In 6 placebokontrollierten Studien mit einer Dauer von 18 bis 24 Wochen waren 3.534 Patienten eingeschlossen, von denen 1.183 mit Placebo und 2.351 mit Empagliflozin behandelt wurden. Die Gesamthäufigkeit unerwünschter Ereignisse war bei den Patienten, die

Empagliflozin erhielten, ähnlich wie mit Placebo. Die am Häufigsten angegebene Nebenwirkung war Hypoglykämie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin (siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).

Herzinsuffizienz

Die EMPEROR-Reduced-Studie schloss 3.730 Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion ein, die mit Empagliflozin 10 mg oder Placebo behandelt wurden. Etwa die Hälfte der Patienten litt an Typ-2-Diabetes-mellitus. Die häufigste Nebenwirkung war Volumenmangel (Empagliflozin 10 mg: 10,6%; Placebo: 9,9%). Schwere Hypoglykämie (Ereignis, das Fremdhilfe erforderte) wurde nur bei Patienten mit Diabetes mellitus beobachtet.

Das Gesamtsicherheitsprofil von Empagliflozin war bei allen untersuchten Indikationen im Allgemeinen einheitlich. In der EMPEROR-Reduced-Studie zur Herzinsuffizienz wurden keine neuen Nebenwirkungen identifiziert.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nach Systemorganklassen und MedDRA bevorzugten Bezeichnungen eingeteilten Nebenwirkungen bei Patienten, die in placebokontrollierten Studien Empagliflozin erhielten, sind in nachstehender Tabelle 3-23 aufgeführt.

Die Nebenwirkungen sind nach absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-23: Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen (MedDRA) aus berichteten placebokontrollierten Studien und Daten nach Markteinführung

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		Vaginale Moniliasis, Vulvovaginitis, Balanitis und andere genitale Infektionen ^a Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis und Urosepsis) ^a		Nekrotisierende Faszitis des Perineums (Fournier-Gangrän) ^{b,*}
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Hypoglykämie (bei Anwendung zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin) ^a	Durst		Diabetische Ketoazidose*
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		Obstipation		

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		Pruritus (generalisiert) Hautausschlag	Urtikaria, Angioödem	
<i>Gefäßkrankungen</i>	Volumenmangel ^a			
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Verstärkte Harnausscheidung ^a	Dysurie	
<i>Untersuchungen</i>		Serumlipide erhöht ^a	Kreatinin im Blut erhöht/ glomeruläre Filtrationsrate vermindert ^a Hämatokrit erhöht ^a	
<p>a: Siehe nachfolgende Unterabschnitte für weitere Informationen</p> <p>b: In der EMPEROR-Reduced Studie wurde bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus, die mit Empagliflozin behandelt wurden, ein Fall (<0,1%) einer nekrotisierenden Faszitis des Perineums (Fournier-Gangrän) beobachtet.</p> <p>* siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation</p>				

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie

Die Häufigkeit einer Hypoglykämie war abhängig von der Hintergrundtherapie in den betreffenden Studien und war mit Empagliflozin als Monotherapie, Add-on-Therapie zu Metformin, Add-on-Therapie zu Pioglitazon mit oder ohne Metformin, Add-on Therapie zu Linagliptin und Metformin und als Ergänzung zur Standardtherapie ähnlich wie mit Placebo sowie mit der Kombination von Empagliflozin und Metformin bei nicht vorbehandelten Patienten ähnlich wie bei jenen, die Empagliflozin oder Metformin als Einzelsubstanzen erhielten. Die Häufigkeit war höher bei einer Add-on-Therapie zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Empagliflozin 10 mg: 16,1%, Empagliflozin 25 mg: 11,5%, Placebo: 8,4%), bei einer Add-on-Therapie zu Basalinsulin mit oder ohne Metformin und mit oder ohne Sulfonylharnstoff (Empagliflozin 10 mg: 19,5%, Empagliflozin 25 mg: 28,4%, Placebo: 20,6% in den ersten 18 Behandlungswochen, wenn die Insulindosis nicht angepasst werden konnte; Empagliflozin 10 mg und 25 mg: 36,1%, Placebo: 35,3% über die 78-wöchige Studiendauer) und bei einer Add-on Therapie zu multiplen täglichen Insulininjektionen mit oder ohne Metformin (Empagliflozin 10 mg: 39,8%, Empagliflozin 25 mg: 41,3%, Placebo: 37,2% in den ersten 18 Behandlungswochen, wenn die Insulindosis nicht angepasst werden konnte; Empagliflozin 10 mg: 51,1%, Empagliflozin 25 mg: 57,7%, Placebo: 58% über die 52-wöchige Studiendauer).

In der EMPEROR-Reduced Studie zur Herzinsuffizienz wurde eine ähnliche Häufigkeit von Hypoglykämien bei einer Add-on-Therapie zu Sulfonylharnstoff oder Insulin beobachtet (Empagliflozin 10 mg: 4,2%; Placebo: 4,6%).

Schwere Hypoglykämie (Ereignis, das Fremdhilfe erfordert)

Im Vergleich zu Placebo wurde keine Zunahme schwerer Hypoglykämien beobachtet, wenn Empagliflozin als Monotherapie, Add-on-Therapie zu Metformin, Add-on-Therapie zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff, Add-on-Therapie zu Pioglitazon mit oder ohne Metformin, Add-on-Therapie zu Linagliptin und Metformin und als Ergänzung zur Standardtherapie angewendet wurde. Dies galt auch für die Kombination von Empagliflozin mit Metformin bei nicht vorbehandelten Patienten im Vergleich zu jenen, die Empagliflozin oder Metformin als Einzelsubstanzen erhielten. Die Häufigkeit war höher bei einer Add-on-Therapie zu Basalinsulin mit oder ohne Metformin und mit oder ohne Sulfonylharnstoff (Empagliflozin 10 mg: 0%, Empagliflozin 25 mg: 1,3%, Placebo: 0% in den ersten 18 Behandlungswochen, wenn die Insulindosis nicht angepasst werden konnte; Empagliflozin 10 mg: 0%, Empagliflozin 25 mg: 1,3%, Placebo 0% über die 78 wöchige Studiendauer) und bei einer Add-on-Therapie zu multiplen täglichen Insulininjektionen mit oder ohne Metformin (Empagliflozin 10 mg: 0,5%, Empagliflozin 25 mg: 0,5%, Placebo: 0,5% in den ersten 18 Behandlungswochen, wenn die Insulindosis nicht angepasst werden konnte; Empagliflozin 10 mg: 1,6%, Empagliflozin 25 mg: 0,5%, Placebo: 1,6% über die 52 wöchige Studiendauer).

In der EMPEROR-Reduced Studie zur Herzinsuffizienz wurden schwere Hypoglykämien bei Patienten mit Diabetes mellitus nur bei einer Add-on-Therapie zu Sulfonylharnstoff oder Insulin beobachtet (Empagliflozin 10 mg: 1,2%, Placebo: 1,5%).

Vaginale Moniliasis, Vulvovaginitis, Balanitis und andere genitale Infektionen

Vaginale Moniliasis, Vulvovaginitis, Balanitis und andere genitale Infektionen wurden bei den mit Empagliflozin behandelten Patienten häufiger berichtet (Empagliflozin 10 mg: 4,0%, Empagliflozin 25 mg: 3,9%) als mit Placebo (1,0%). Diese Infektionen wurden bei den mit Empagliflozin behandelten Frauen häufiger angegeben als mit Placebo und der Unterschied bezüglich der Häufigkeit war bei Männern geringer. Die Infektionen des Genitaltrakts waren von leichter bis mittlerer Intensität.

In der EMPEROR-Reduced-Studie zur Herzinsuffizienz traten diese Infektionen unter der Therapie mit Empagliflozin verglichen mit Placebo häufiger bei Patienten mit Diabetes mellitus auf (Empagliflozin 10 mg: 1,9%; Placebo: 0,4%) als bei Patienten, die nicht von Diabetes mellitus betroffen waren (Empagliflozin 10 mg: 1,4%; Placebo: 0,9%).

Verstärkte Harnausscheidung

Polyurie und Nykturie) wurde bei den mit Empagliflozin behandelten Patienten häufiger angegeben (Empagliflozin 10 mg: 3,5%, Empagliflozin 25 mg: 3,3%) als mit Placebo (1,4%). Die verstärkte Harnausscheidung war meist von leichter bis mittlerer Intensität. Eine Nykturie Eine verstärkte Harnausscheidung (einschließlich der vordefinierten Begriffe Pollakisurie, wurde mit Placebo und Empagliflozin etwa gleich häufig angegeben (<1%).

In der EMPEROR-Reduced Studie zur Herzinsuffizienz wurde verstärkte Harnausscheidung bei Patienten, die mit Empagliflozin behandelt wurden, und bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, ähnlich häufig beobachtet (Empagliflozin 10 mg: 0,7%; Placebo: 0,4%).

Harnwegsinfektionen

Die Gesamthäufigkeit von als unerwünschte Ereignisse angegebenen Harnwegsinfektionen war bei mit Empagliflozin 25 mg und mit Placebo behandelten Patienten vergleichbar (7,0% bzw. 7,2%), während sie bei mit Empagliflozin 10 mg behandelten Patienten höher war (8,8%). Ähnlich wie mit Placebo wurden Harnwegsinfektionen auch mit Empagliflozin bei Patienten mit chronischen oder rezidivierenden Harnwegsinfektionen in der Anamnese häufiger beobachtet. Die Intensität (leicht, mittelgradig, schwer) der Harnwegsinfektionen war bei den mit Empagliflozin bzw. Placebo behandelten Patienten vergleichbar. Im Vergleich zu Placebo wurden Harnwegsinfektionen bei den mit Empagliflozin behandelten Frauen häufiger angegeben; bei den Männern bestand dagegen kein Unterschied.

Volumenmangel

Die Gesamthäufigkeit von Volumenmangelzuständen (einschließlich der vordefinierten Begriffe niedriger Blutdruck [bei ambulatorischer Langzeitmessung], niedriger systolischer Blutdruck, Dehydratation, Hypotonie, Hypovolämie, orthostatische Hypotonie und Synkope) war bei den mit Empagliflozin (Empagliflozin 10 mg: 0,6%, Empagliflozin 25 mg: 0,4%) bzw. Placebo (0,3%) behandelten Patienten vergleichbar. Ein Volumenmangel trat bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, die mit Empagliflozin 10 mg (2,3%) oder Empagliflozin 25 mg (4,3%) behandelt wurden, häufiger auf als mit Placebo (2,1%).

Kreatinin im Blut erhöht/glomeruläre Filtrationsrate vermindert

Die Häufigkeit der Patienten mit erhöhtem Kreatinin im Blut und verminderter glomerulärer Filtrationsrate war zwischen Empagliflozin und Placebo insgesamt ähnlich (erhöhtes Kreatinin im Blut: Empagliflozin 10 mg 0,6%, Empagliflozin 25 mg 0,1%, Placebo 0,5%; verminderte glomeruläre Filtrationsrate: Empagliflozin 10 mg 0,1%, Empagliflozin 25 mg 0%, Placebo 0,3%). Die initiale Zunahme von Kreatinin und die initiale Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate bei den mit Empagliflozin behandelten Patienten war im Allgemeinen von vorübergehender Natur. Die Erscheinungen klangen in der Regel unter fortlaufender Behandlung ab bzw. waren nach Absetzen des Arzneimittels reversibel.

In der EMPA-REG-OUTCOME-Studie kam es bei den mit Empagliflozin behandelten Patienten durchgängig zu einem initialen Abfall der eGFR (Mittelwert: 3 ml/min/1,73 m²). Anschließend blieb die eGFR unter fortlaufender Behandlung auf diesem Niveau. Nach Absetzen des Arzneimittels ging die mittlere eGFR auf den Ausgangswert zurück, was darauf hindeutet, dass akute hämodynamische Änderungen bei diesen Veränderungen der Nierenfunktion eine Rolle spielen könnten.

Erhöhte Serumlipide

Die mittleren prozentualen Anstiege gegenüber dem Ausgangswert betragen für Empagliflozin 10 mg und 25 mg bzw. Placebo bei Gesamtcholesterin 4,9% und 5,7% gegenüber 3,5%; bei HDL-Cholesterin 3,3% und 3,6% gegenüber 0,4%; bei LDL-Cholesterin 9,5% und 10,0% gegenüber 7,5%; bei Triglyzeriden 9,2% und 9,9% gegenüber 10,5%.

Erhöhter Hämatokrit

Die mittleren Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert betragen 3,4% und 3,6% für Empagliflozin 10 mg bzw. 25 mg im Vergleich zu 0,1% für Placebo. In der EMPA-REG-OUTCOME-Studie sanken die Hämatokritwerte nach einer Nachbeobachtungsphase von 30 Tagen nach Beendigung der Therapie auf die Ausgangswerte.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Jardiance® ist ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt (Europäische Kommission, 2021).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ein Annex IV zum European Public Assessment Report (EPAR) liegt nicht vor. In Annex II D des EPAR wird hinsichtlich der Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels auf den Risk-Management-Plan (RMP) verwiesen (Europäische Kommission, 2021). Die Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des RMP beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind, werden zusammenfassend in Abschnitt 3.4.4 dargestellt .

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Risk-Management-Plan (RMP) ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen und sieht folgende Maßnahmen zur Risikominimierung vor (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2021b):

Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Empagliflozin sieht der RMP Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung vor (routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten) sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation. Tabelle 3-24 fasst die geplanten Maßnahmen zur Risikominimierung der wichtigen identifizierten und potenziellen Risiken zusammen:

Tabelle 3-24: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung (Risk-Management-Plan)

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Komplizierte Harnwegsinfektionen	<i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i> Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 und 4.8, in der Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und 4 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel <i>Zusätzliche Maßnahmen:</i>	<i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen:</i> keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	keine	<i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> PASS 1245.96 (finaler Report 30.09.2021)
Genitalinfektionen	<i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i> Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.8, in der Gebrauchsinformation Abschnitt 4 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel <i>Zusätzliche Maßnahmen:</i> keine	<i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen:</i> keine <i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> PASS 1245.96 (finaler Report 30.09.2021)
Diabetische Ketoazidose einschließlich Ereignissen mit atypischem Erscheinungsbild	<i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i> Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.8, in Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und 4 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel <i>Zusätzliche Maßnahmen:</i> keine	<i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen:</i> AE-Follow-up-Formular zur Erfassung von Daten bei Patienten mit DKA <i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> PASS 1245.96 (finaler Report 30.09.2021), PASS 1245.146 (finaler Report 31.12.2021)
Wichtige potenzielle Risiken		
Malignen Erkrankungen des Harnwegs	<i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i> Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	<i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen:</i> keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<i>Zusätzliche Maßnahmen:</i> keine	<i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> PASS 1245.97 (finaler Report 30.06.2022)
Leberschädigung	<i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i> Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 und 4.4 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel <i>Zusätzliche Maßnahmen:</i> keine	<i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen:</i> keine <i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> PASS 1245.96 (finaler Report 30.09.2021)
Knochenbrüche	<i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i> Verschreibungspflichtiges Arzneimittel <i>Zusätzliche Maßnahmen:</i> keine	<i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen:</i> keine <i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> keine
Amputationsrisiko	<i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i> Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.4, in Gebrauchsinformation Abschnitt 2 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel <i>Zusätzliche Maßnahmen:</i> keine	<i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen:</i> AE-Follow-up-Formular zur Erfassung von Daten bei Patienten mit Amputationsrisiko <i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> PASS 1245.171 (finaler Report 30.09.2022)

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Pankreatitis	<p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p><i>Zusätzliche Maßnahmen:</i> keine</p>	<p><i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen:</i></p> <p>AE-Follow-up-Formular zur Erfassung von Daten bei Patienten mit Pankreatitis</p> <p><i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> keine</p>
Fehlende Informationen		
Schwangerschaft / Stillzeit	<p><i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i></p> <p>Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.6, in Gebrauchsinformation Abschnitt 2</p> <p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p><i>Zusätzliche Maßnahmen</i> keine</p>	<p><i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen:</i> keine</p> <p><i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> keine</p>
<p>DKA: Diabetische Ketoazidose Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2021b)</p>		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem Risk-Management-Plan abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben für Abschnitt 3.4.1 wurden der Fach- und Gebrauchsinformation von Jardiance® entnommen. Für die Erstellung der Abschnitte 3.4.2 und 3.4.3 wurde der EPAR – Produktinformation verwendet.

Des Weiteren wurde der Risk-Management-Plan der Zulassungsunterlagen als Informationsquelle für die Erstellung des Abschnitts 3.4.4 verwendet. Eine systematische Literaturrecherche war zur Informationsbeschaffung nicht erforderlich.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2021a. Fachinformation Jardiance®. Stand Juni 2021.
- [2] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2021b. EU-Risk-Management-Plan.
- [3] Europäische Kommission. 2021. Product Information Jardiance (deutsch).

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-25 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Keine	-	-

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: Juni 2021 (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2021).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-25, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-25 bei.

In der aktuell gültigen Fachinformation sind keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen angeführt, die zur Anwendung von Jardiance® erforderlich sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

- [1] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2021. Fachinformation Jardiance®. Stand Juni 2021.