

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dapagliflozin (Forxiga® 5 mg/10 mg Filmtabletten)
AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

*Behandlung erwachsener Patienten mit einer
chronischen Niereninsuffizienz (CKD)*

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

Stand: 25.08.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	37
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	41
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	55
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	57
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	58
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	59
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	66
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	66
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	69
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	71
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	76
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	79
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	80
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	81
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	82
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	83
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	83
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	90
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	90
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	91
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	92
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	92
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	92
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	93
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	94

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Eingeschlossene Publikationen zur Ermittlung der Prävalenz der CKD in Deutschland aus publizierten Daten.....	44
Tabelle 3-2: ICD10-GM-Codes zur Identifikation der CKD und den entsprechenden Kohorten für die retrospektive Querschnittsanalyse	49
Tabelle 3-3: Ermittlung der Patientenzahlen anhand der anonymisierten Forschungsdatenbank des WIG2-Instituts	51
Tabelle 3-4: Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz der Gesamtzahl der CKD-Erkrankten sowie der CKD-Erkrankten mit Vorbehandlung in der GKV	52
Tabelle 3-5: Alters- und geschlechtsspezifische Verteilung der Gesamtzahl der CKD-Erkrankten sowie der CKD-Erkrankten mit Vorbehandlung in der GKV	52
Tabelle 3-6: Entwicklung der Prävalenz der CKD innerhalb der nächsten 5 Jahre	55
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	56
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	57
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	71
Tabelle 3-13: Berechnung der GKV-Kosten auf Basis der gültigen Festbeträge bzw. den in der Lauer-Taxe angegebenen Preisen	72
Tabelle 3-14: Gesamtkosten der Therapie des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	75
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	77
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	78
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	78
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	79
Tabelle 3-19: Übersicht der Maßnahmen zur Risikominimierung.....	91
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	93

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Absinken der eGFR durch den Verlust von Nephronen.	16
Abbildung 3-2: CKD-Klassifizierung mit Albuminurie und GFR zur Risikoeinschätzung	20
Abbildung 3-3: Altersstandardisierte, globale Prävalenzrate der CKD nach Ursache pro 100.000 Personen im Jahr 2016	21
Abbildung 3-4: Diagnoseverteilung bei Patienten mit einer Nierenersatztherapie zu Therapiebeginn (Inzidenz) im Jahr 2006	22
Abbildung 3-5: Hauptmediatoren in der Pathophysiologie der diabetisch verursachten Niereninsuffizienz	24
Abbildung 3-6: Auswirkungen der erhöhten Ausschüttung des TGF- β auf die Zellen in der Niere	25
Abbildung 3-7: Hyperfiltration bei Diabetes mellitus.....	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ACE-I	ACE-Inhibitoren, ACE-Hemmer (<i>Angiotensin-converting enzyme-inhibitor</i>)
ACR	Albumin-Kreatinin-Quotient (<i>Albumin-to-creatinine ratio</i>)
1,5-AG	1,5-Anhydroglucitol
AGE	Nichtenzymatische Glykierungsprodukte (<i>Advanced glycation end products</i>)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCA	Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper (<i>Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody</i>)
ARB	Angiotensin-II-Rezeptorblocker
ASN	Amerikanische Gesellschaft für Nephrologie (<i>American Society of Nephrologists</i>)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	<i>Area under the curve</i>
BASE-II	Berliner Altersstudie II
BIS	Berliner Initiative Studie – Epidemiologie der Nierenfunktion im Alter
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CKD	Chronische Niereninsuffizienz (<i>Chronic kidney disease</i>)
CKD-EPI-Formel	<i>Chronic-Kidney-Disease-Epidemiology-Collaboration-Formel</i>
CKD-MBD	<i>CKD-Mineral and Bone disorder</i>
CV	Kardiovaskulär (<i>Cardio vascular</i>)
CYP	Cytochrom-P
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>

Abkürzung	Bedeutung
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.
DKA	Diabetische Ketoazidose
dL	Deziliter
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	Geschätzte GFR (<i>Estimated glomerular filtration rate</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EPO	Erythropoetin
ERA-EDTA	Europäische Nierenvereinigung - Europäische Vereinigung für Dialyse und Transplantation (<i>European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association</i>)
ESA	Erythropoese-stimulierende Agenzien
ESRD	Niereninsuffizienz im Endstadium (<i>End stage renal disease</i>)
ESTHER	Epidemiologische Studie zu Chancen der Verhütung, Früherkennung und optimierten Therapie chronischer Erkrankungen in der älteren Bevölkerung
etc.	<i>Et cetera</i>
EU	Europäische Union
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)

Abkürzung	Bedeutung
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
IgA	Immunglobulin-A
inkl.	Inklusive
INR	International Normalized Ratio
ISN	Internationale Gesellschaft für Nephrologie (<i>International Society of Nephrology</i>)
IU	International Unit
KDIGO	<i>Kidney disease improving global outcomes</i>
KI	Konfidenzintervall
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
L	Liter
LADA	Latenter Autoimmundiabetes bei Erwachsenen (<i>Latent autoimmune diabetes in adults</i>)
LM	Lund-Malmö Formel
m ²	Quadratmeter
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
min	Minute
mL	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
mg	Milligramm
N	Anzahl (<i>Number</i>)
Nr.	Nummer
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OPS	Operationen- und Prozeduren-Schlüssel
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PTH	Parathormon
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAS	Renin-Angiotensin-System

Abkürzung	Bedeutung
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies (<i>Reactive oxygen species</i>)
SAPALDIA	<i>Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults</i>
Scr	Serum Kreatinin
SDI	Soziodemographische Index
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT	Natrium-Glukose-Cotransporter (<i>Sodium dependent glucose transporter</i>)
SHIP	<i>Study of Health in Pomerania</i>
SoC	<i>Standard of Care</i>
T1DM	Typ 1-Diabetes mellitus
T2DM	Typ 2-Diabetes mellitus
TGF	Tubuloglomerulärer Feedback Mechanismus
TGF- β	Transformierender Wachstumsfaktor- β
u. a.	Unter anderem
UACR	Urin Albumin-Kreatinin-Quotient (<i>Urine albumin-to-creatinine ratio</i>)
UDP	Uridindiphosphat
UGT1A9	UDP-Glukuronosyltransferase 1A9
USA	<i>United States of America</i>
vergl.	Vergleiche
vs.	<i>Versus</i>
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung
z. B.	Zum Beispiel
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.

Im vorliegenden Dossier wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint.

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 vorliegende Dossier bezieht sich auf die Indikationserweiterung von Dapagliflozin (Forxiga®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD).

Für diese Patientenpopulation benannte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einem Beratungsgespräch und in einem Schreiben zur Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) eine patientenindividuelle Behandlung der CKD unter Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Behandlung häufiger Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen als zVT (1, 2).

Gemäß dem Stand der medizinischen Erkenntnisse und Leitlinienempfehlungen umfasst die Behandlung der CKD den Einsatz von ACE-Hemmern (ACE-I) oder Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARBs), insofern diese in Frage kommen und nicht kontraindiziert oder unverträglich sind. In einer Sitzung zur Überprüfung der zVT am 13.07.2021 bestätigte der G-BA, dass in der Indikation CKD die Behandlung mit ACE-I und ARBs dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht (1). Behandlungsmaßnahmen der patientenindividuellen Therapie umfassen dabei zusätzlich auch Arzneimittel, welche dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechend bei der Behandlung von Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie oder Anämie eingesetzt werden. Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist hierbei zu berücksichtigen. Ebenfalls sollte die Auswahl sowie die Dosierung der Arzneimittel an die möglicherweise reduzierte Nierenfunktion angepasst werden (1, 2).

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).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat auf Antrag vom 25.05.2016 (Vorgangsnummer 2016-B-070) am 27.07.2016 stattgefunden. Der G-BA benannte als zVT von Dapagliflozin zur Behandlung der CKD:

- „Eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Behandlung häufiger Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen“ (2).

Der G-BA konkretisierte zudem, dass folgende Arzneimittel zur Therapie ausgewählter Komorbiditäten bevorzugt angewendet werden sollten:

- Behandlung des Diabetes mellitus
 - o Insulin (Humaninsulin)
- Behandlung der Hypertonie
 - o ACE-I
 - o Bei Normotonie kann - unter Beachtung des Zulassungsstatus - gegebenenfalls eine Behandlung mit Ramipril oder Captopril angezeigt sein.
 - o Für Patienten, für die eine Therapie mit ACE-I nicht in Frage kommt, wurden zusätzlich ARBs als Bestandteil einer Standardtherapie angesehen.
- Therapie der Dyslipoproteinämie
 - o 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-Inhibitoren
- Behandlung der Anämie
 - o Bei symptomatischer renaler Anämie ist eine Therapie einzuleiten, um den Hämoglobinspiegel anzuheben.

Vorausgesetzt vom G-BA wurde weiterhin die Vermeidung von nephrotoxischen Einflüssen. Dies schließt Rauchen, Kontrastmittelgaben, Langzeiteinnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und Harnwegsinfektionen sowie Anpassungen zur Dosierung und Auswahl von Arzneimitteln an die reduzierte Nierenfunktion ein (2).

In einer Überprüfung der zVT im Anschluss an die *Positive Opinion* des *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur für Dapagliflozin im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz, benannte der G-BA in der Sitzung vom 13.07.2021 die zVT als eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen. Der G-BA konkretisierte dabei, dass nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Behandlung der CKD den Einsatz von ACE-I oder ARBs umfasst, sofern diese in Frage kommen und nicht kontraindiziert oder unverträglich sind. ACE-I oder ARBs sind somit (in der Therapiesituation der Zusatztherapie) in beiden Studienarmen einzusetzen (1).

Somit umfasst die zVT, unter Berücksichtigung der Behandlungsoptionen sowie der Leitlinienempfehlungen, eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der CKD unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen.

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 der 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.

Das vorliegende Modul 3A umfasst die gemäß Zulassung von Dapagliflozin beschriebene Population von erwachsenen Patienten mit einer CKD.

AstraZeneca folgt der Festlegung der zVT des G-BA, der eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie zur Behandlung der CKD unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen als zVT bestimmt hat. Dies stimmt mit dem Stand der medizinischen Erkenntnisse und aktuellen Leitlinienempfehlungen überein (3-5).

Hinsichtlich der Behandlung der Komorbiditäten fällt den Blutdrucksenkern der Wirkstoffklassen ACE-I und ARB bei CKD-Patienten eine besondere Bedeutung zu, da die Senkung des Blutdrucks die Grundlage für eine Verlangsamung des Fortschreitens der CKD ist. In aktuell gültigen Leitlinien (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) und *Kidney disease improving global outcomes* (KDIGO)) werden sowohl ACE-I als auch ARBs zur Behandlung empfohlen, insofern diese in Frage kommen und nicht kontraindiziert oder unverträglich sind. Hierbei ist anzumerken, dass aktuell gültige Leitlinien bei der Behandlung der Hypertonie der CKD-Patienten zwar in der Erstlinie keine Empfehlungen aussprechen, jedoch wird bei gleichzeitigem Vorliegen eines Diabetes oder einer Albuminurie (> 30 mg/g) nicht nur die Behandlung mit ACE-I, sondern auch die Behandlung mit ARBs empfohlen (4, 5). Die Blutdrucktherapie wird bei jedem Patienten individuell unter Berücksichtigung der Verträglichkeit, eventuellen Kontraindikationen und dem Ansprechen festgelegt. In einer Metaanalyse von 44 Phase 3-Studien zur Untersuchung der Wirkung von Antihypertensiva bei CKD-Patienten (CKD-Stadium 3-5) konnte nachgewiesen werden, dass sowohl ACE-I als auch ARBs das Risiko für renale und kardiovaskuläre Folgekomplikationen bei CKD-Patienten signifikant reduzieren können (6).

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.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet von Dapagliflozin (Forxiga®) wurden der Fachinformation des Arzneimittels entnommen (7). Angaben zur zVT und zum Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem G-BA beruhen auf der finalen Niederschrift der Beratungsanforderung mit der Vorgangsnummer 2016-B-070 (2) und dem Schreiben zur Anpassung der zVT zur Beratungsanforderung 2016-B-070 (1).

Weitere Informationen zur zVT oder Arzneimittel zur Therapie ausgewählter Komorbiditäten wurden aus Leitlinien (4, 5) oder aktueller Literatur entnommen (6).

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infolge der Positive Opinion (Beratungsanforderung 2016-B-070) Dapagliflozin zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz.2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV: Beratungsanforderung (2016-B-070) Dapagliflozin zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz.2016.
3. Anders HJ, Peired AJ, Romagnani P. SGLT2 inhibition requires reconsideration of fundamental paradigms in chronic kidney disease, 'diabetic nephropathy', IgA nephropathy and podocytopathies with FSGS lesions. *Nephrol Dial Transplant*. 2020.
4. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). S3-Leitlinie: Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis. 2019.
5. KDIGO. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):1-150.
6. Zhang Y, He D, Zhang W, Xing Y, Guo Y, Wang F, et al. ACE Inhibitor Benefit to Kidney and Cardiovascular Outcomes for Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Stages 3–5: A Network Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Drugs*. 2020;80(8):797.
7. AstraZeneca AB. Fachinformation Forxiga® 10 mg Filmtabletten (Stand: August 2021). 2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

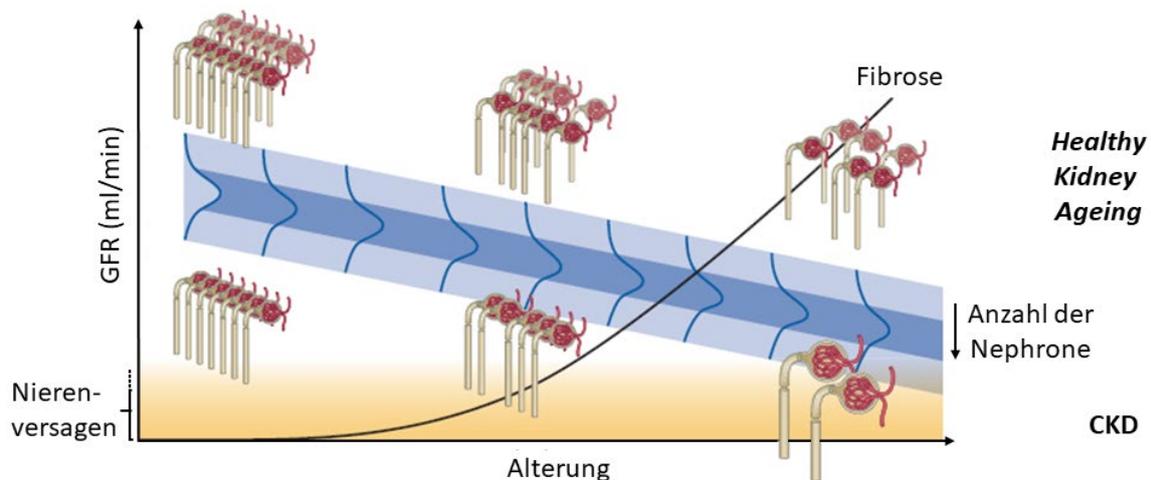
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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.

Dapagliflozin (Forxiga[®]) ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz (CKD).

Die Nieren spielen eine entscheidende Rolle bei der Erhaltung der allgemeinen Gesundheit. Neben ihrer Hauptfunktion, der Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen, sind die Nieren an der Regulation und Kontrolle des Flüssigkeits-, des Säure/Basen- und Elektrolythaushaltes, des Blutdrucks, der Blutbildung, der Knochengesundheit sowie des Immunsystems beteiligt (vergleiche Modul 2 Abschnitt 2.1.2) (1). Jede Niere beinhaltet ca. 1 Million Nephrone, welche die kleinste funktionelle Einheit der Niere darstellen und jeweils aus einem Glomerulus und dem Tubulussystem bestehen. In den Glomeruli der Nephrone werden täglich insgesamt bis zu 180 Liter Primärharn aus dem Blut filtriert. Die sogenannte Filtrationsbarriere aus Endothelzellen und der Basalmembran erlaubt die Filtration kleinerer Blutbestandteile gemeinsam mit der Flüssigkeit aus dem Blut, wobei größere Moleküle wie z. B. Proteine nicht filtriert werden. Im Tubulus-System der Nephrone wird der Primärharn konzentriert (1).

Die Nephrone haben eine natürliche Lebensspanne. Ein Verlust von ca. 50 % der Nephrone im Laufe des Lebens ist natürlich und wird als *Healthy Kidney Aging* (Abbildung 3-1) bezeichnet (2-4). Hierbei erfüllt die Niere trotz einer reduzierten Anzahl der Nephrone die funktionellen Anforderungen des Körpers. Wenn jedoch Nephrone, ausgelöst durch verschiedene Erkrankungen, frühzeitig und/oder vermehrt absterben, erhöht sich die Belastung der verbleibenden Nephrone, da diese die Nierenfunktion durch eine Überkompensation aufrecht erhalten (Abbildung 3-1) (1, 2). Es entsteht eine funktionelle Überlastung der verbleibenden Nephrone, wodurch sich diese als eine erste strukturelle Anpassung vergrößern (2). Dies löst wiederum molekulare Signalkaskaden aus, die zu einem weiteren Absterben der benachbarten Nephrone führen (2). Dadurch kommt es zu einem kontinuierlichen Voranschreiten einer unkontrollierten Wundheilung im geschädigten Gewebe, der interstitiellen Nierenfibrose, sowie zu einer CKD (2). Durch die voranschreitende Gewebeschädigung kann die Niere ihre Barrierefunktion nicht mehr erfüllen und Proteine wie Albumin nicht mehr aus dem Primärharn rückresorbieren (Albuminurie) (5). In der Konsequenz des voranschreitenden Filtrationsverlusts kann die Niere ihre vielfältigen Aufgaben im Organismus nicht mehr oder nur noch eingeschränkt erfüllen.



Quelle: Nach Anders et al. 2020 (2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Abbildung 3-1: Absinken der eGFR durch den Verlust von Nephronen.

Die chronische Niereninsuffizienz (CKD)

Die CKD ist eine chronisch progrediente Erkrankung, bei der es zu pathologischen Strukturveränderungen kommt und die Niere somit ihre natürliche Funktion kontinuierlich verliert (vergl. Modul 2 Abschnitt 2.1.2 zur Funktion der Niere) (1, 6). Weiterhin ist die CKD eine übergeordnete Bezeichnung für Erkrankungen, bei denen heterogene Ursachen zu persistierenden pathologischen Anomalitäten der Nierenfunktion führen, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, einem Fortschreiten der Niereninsuffizienz in das Endstadium (*end stage renal disease*, ESRD), mit erforderlicher Nierenersatztherapie (Dialyse oder Nierentransplantation) und vorzeitigem Tod einhergehen. Dieser Funktionsverlust erfolgt oft schleichend und kann sich über Monate bis Jahre hinziehen. Die verbleibenden gesunden Nephronen können die Nierenfunktionen über einen längeren Zeitraum durch Überkompensation ausgleichen, bis sie letztendlich durch die Überbeanspruchung absterben. Aus diesem Grund bleibt die Erkrankung häufig unbemerkt (7, 8). Die KDIGO, eine weltweite unabhängige Organisation zur Behandlung von Patienten mit Nierenerkrankungen, definiert die CKD als Abnormalität der Nierenstruktur und Nierenfunktion, die länger als 3 Monate anhält und direkte Auswirkungen auf die Gesundheit der betroffenen Patienten hat (6). Das Vorliegen einer Diabetes-Erkrankung und/oder einer Hypertonie zählt zu den häufigsten Ursachen für die Entwicklung einer CKD (9-11).

Bei einer CKD sind sowohl die metabolischen Funktionen wie die Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen, die Regulation des Flüssigkeits-, des Säure/Basen- und Elektrolythaushaltes als auch die endokrinen Funktionen eingeschränkt (1, 6). Da die Niere auch regulierende Funktionen hinsichtlich des Blutdruckes und der Blutbildung hat, kann es infolge einer Niereninsuffizienz zu Folgekomplikationen wie Hypertonie und renaler Anämie kommen (12, 13). Insgesamt weist die CKD ein heterogenes Krankheitsbild auf, dessen Ausprägung von den Ursachen, der Pathologie, dem Schweregrad und der Progression der Erkrankung abhängig ist (14).

Pathophysiologie

Die pathophysiologische Manifestation einer CKD ist der Verlust von renalen Zellen und die Ablagerung einer extrazellulären Matrix u. a. bestehend aus funktionsunfähigen Fibroblasten. Die normalerweise ruhenden Fibroblasten im interstitiellen Raum werden durch pathophysiologische Reize und Verletzungen zur unkontrollierten Proliferation angeregt, um die initiale Schädigung des Gewebes zu reparieren (15). Bei diesem Prozess der Aktivierung der ruhenden Fibroblasten spielen inflammatorische Signale (z. B. Wachstumsfaktoren wie der transformierende Wachstumsfaktor- β (TGF- β), siehe Abbildung 3-6) eine große Rolle. Dieser unkontrollierte endogene Reparaturmechanismus der interstitiellen Fibrose führt schlussendlich bis zur Progression der ESRD.

Eine weitere häufige pathophysiologische Manifestation einer CKD ist die Glomerulosklerose. Die Glomerulosklerose kann durch eine Schädigung und/oder Dysfunktion des Endothels, durch unkontrollierte Proliferation der glatten Muskelzellen und Mesangiumzellen oder durch Apoptose von Podozyten ausgelöst werden (10). Da die Podozyten die Filtrationsbarriere stabilisieren, kommt es bei deren Verlust zu einer Ausscheidung großer Plasmaproteine (z. B. Albumin). Ein Hauptrisikofaktor der Entstehung einer Glomerulosklerose ist erhöhter Bluthochdruck. Als Reaktion auf den erhöhten Blutdruck kommt es zu einer Aktivierung der Endothelzellen. Diese Aktivierung löst eine glomeruläre Mikroinflammation aus, bei der Entzündungszellen die Mesangiumzellen zur Proliferation anregen, wodurch es zu einer Mesangialausdehnung und Ausdehnung der Podozyten kommt. Dies führt letztendlich zum Verlust der Filtrationsfunktion (10).

Im umgekehrten Verhältnis kann die Glomerulosklerose auch Auslöser eines erhöhten Blutdrucks sein (16). Der Blutfluss in den peritubulären Kapillaren ist stromabwärts der sklerosierten Glomeruli reduziert. Infolge des als vermindert wahrgenommenen Blutflusses wird das Hormon Renin in den Glomeruli hypersekretiert, wodurch der Spiegel an freiem Angiotensin-II steigt. Angiotensin-II hat eine gefäßverengende Wirkung, die den systemischen Gefäßwiderstand und den Blutdruck erhöht. Da bei einer CKD weniger funktionsfähige Glomeruli vorhanden sind, muss in den verbleibenden Glomeruli die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) erhöht werden. Die Erhöhung des arteriellen Blutdrucks hilft, den Perfusionsdruck und die GFR zu steigern (16). Zudem fördert Angiotensin-II auch die Natriumrückresorption im proximalen Tubulus und (durch Aldosteron) im Sammelkanal. Durch den zunehmenden Filtrationsverlust wird die Natriumausscheidung beeinträchtigt, was zu einer Natriumretention führt. Die Natriumretention verursacht infolge volumenabhängiger und volumenunabhängiger Mechanismen ebenfalls eine Hypertonie (16).

Zudem haben die zuvor genannten fibrotisch-strukturellen Veränderungen in der Niere einen Einfluss auf die Erythropoietin-(EPO) produzierenden Zellen – die Perizyten, welche den Fibroblasten ähneln (13). EPO ist ein essenzieller Wachstumsfaktor für die Produktion roter Blutkörperchen. Durch die anhaltenden Entzündungsreaktionen in der Niere kommt es zur Proliferation von Fibroblasten und zur Entwicklung von Myofibroblasten. Dabei werden die EPO produzierenden Zellen durch nicht-EPO produzierende Myofibroblasten ersetzt, wodurch die Detektion der Hypoxie im Gewebe reduziert sowie die Ausschüttung von EPO reduziert wird (13). Eine verringerte Ausschüttung von EPO bewirkt eine reduzierte Erythropoese (13). Dies löst eine renale Anämie aus, was eine schwerwiegende Komplikation der CKD darstellt.

Indikatoren der Nierenfunktion

In Folge der strukturellen Veränderungen der Niere kommt es zu einem Verlust der glomerulären Filtrationsfunktion (GFR) und zu einer Albuminurie, welche die Organschädigung der Niere durch das Auftreten von Albumin im Urin beschreibt. Die international anerkannte Klassifizierung einer chronischen Niereninsuffizienz durch die KDIGO 2012 Leitlinie erfolgt anhand der GFR und Albuminurie (6).

Die GFR ist der anerkannte und in der Versorgung relevante Laborwert, der zur Messung und Klassifizierung der Funktion der Niere verwendet wird (6). Die GFR eines gesunden erwachsenen Menschen liegt zwischen 100 und 120 mL/min/1,73 m² (17), wobei die GFR natürlicherweise mit fortschreitendem Alter abnimmt (2). Eine GFR von < 60 mL/min/1,73 m² ist gemäß KDIGO indikativ für eine CKD. Ein irreversibler Schaden der Nierenfunktion liegt bei einer GFR von < 15 mL/min/1,73 m² vor und wird als ESRD bezeichnet (10). Geschätzt wird die GFR (eGFR) auf der Basis des Serum-Kreatinin Spiegels, der in eine Berechnungsformel eingeht. Die S3-Leitlinien der KDIGO 2012 und der DEGAM empfehlen die Berechnung der eGFR über die *Chronic-Kidney-Disease-Epidemiology-Collaboration*-(CKD-EPI-) Formel (18):

$$eGFR = 141 \times \min(Scr/\kappa, 1)^\alpha \times \max(Scr/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{Alter}$$

Hierbei beschreibt Scr den Serum-Kreatinin-Wert in mg/dL. Es werden jeweils das Minimum und das Maximum des Serum-Kreatinin-Wertes verwendet (min = Minimum des Serum-Kreatinins/ κ oder 1, max = Maximum des Serum-Kreatinins/ κ oder 1). κ und α sind als geschlechtsspezifische Variablen eingesetzt mit $\kappa = 0,7$ für Frauen und $\kappa = 0,9$ für Männer sowie $\alpha = -0,329$ für Frauen und $\alpha = -0,411$ für Männer. Abschließend muss das Ergebnis für Frauen mit 1,018 und für Patienten mit afrikanischer Herkunft mit 1,159 multipliziert werden (für Frauen mit afrikanischer Herkunft daher mit 1,018 und 1,159) (18).

Neben der eGFR ist auch die Albuminurie gemäß KDIGO ein weiterer relevanter Parameter zur Klassifizierung einer CKD. Die Albuminurie beschreibt die Organschädigung der Niere durch das Auftreten von Albumin im Urin. Bei einer Albuminurie kann Albumin, ein großes Protein, im Urin nachgewiesen werden, welches in einer gesunden Niere nicht filtriert wird. Albumin ist somit ein Marker für eine Beeinträchtigung oder Schädigung der Filtrationsbarriere in den Glomeruli, wodurch auch weitere Makromoleküle in den Urin gelangen. Zur Berechnung des Albumingehalts im Urin wird das Albumin der Kreatininkonzentration im Urin in Bezug gesetzt. Dies wird als Albumin-Kreatinin-Quotient (*Albumin-to-Creatinine Ratio*, ACR) oder Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient (*Urine Albumin-to-Creatinine Ratio*, UACR) bezeichnet und in mg/g Kreatinin angegeben.

Stadieneinteilung der CKD

Die Stadieneinteilung sowie Risikoklassifizierung der CKD sind in der Abbildung 3-2 dargestellt. Die Leitlinie der KDIGO von 2012 empfiehlt eine Klassifizierung der CKD nach deren Ursache, GFR-Kategorie und Albumin-Kategorie (6). Weiterhin liegt per definitionem eine CKD dann vor, wenn über mehr als drei Monate eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- eine GFR < 60 mL/min/1,73 m² (als Marker für eine relevante Einschränkung der Nierenfunktion),
- eine Albuminurie mit einer UACR ≥ 30 mg/g (als Marker für einen strukturellen renalen Schaden),
- oder wenn andere Befunde einen Nierenschaden anzeigen (basierend auf Anomalitäten im Harnsediment, Bildgebung oder Biopsie) (6).

Die eGFR und die Albuminurie werden als etablierte, unabhängige Parameter angesehen, um die Funktion der Niere zu beurteilen. Die KDIGO-Empfehlung zur Bestimmung des Schweregrades der Nierenfunktionseinschränkung wird international verwendet, wie in der DEGAM S3-Leitlinie dargelegt wird (17). In dieser Klassifikation wird der Schweregrad der Niereninsuffizienz anhand der geschätzten Filtrationsrate (eGFR) und der Albuminurie eingeteilt (vgl. Abbildung 3-2).

Die eGFR, wird gemäß Stadieneinteilung der KDIGO mit G1 bis G5 klassifiziert (Abbildung 3-2). Dabei spiegeln die Stadien G1 und G2 eine normale bis leicht eingeschränkte Nierenfunktion wider, im Stadium G3a und G3b ist die Nierenfunktion leicht bis moderat, bzw. moderat bis stark eingeschränkt, Stadium G4 beschreibt eine stark verringerte Nierenfunktion, und bei G5 weisen die Patienten eine terminale Niereninsuffizienz auf (17). Die Albuminurie wird über das UACR bestimmt. Die Albuminurie wird in drei Stadien von normal bis leicht erhöht mit < 30 mg/g (A1), über moderat erhöht von 30-300 mg/g (A2) bis stark erhöht bei ≥ 300 mg/g eingeteilt (A3) und muss durch wiederholte Messung bestätigt werden, da die Bestimmung biologischen, physiologischen und pathologischen Variationen unterliegen kann (Muskelmasse, Sport, Geschlecht, Alter, Ethnizität, usw.). Eine CKD kann auch dann vorliegen, wenn nur eine der beiden Messgrößen stark erhöht ist. So leiden auch Patienten mit einer normalen Filtrationsrate (eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m²) bei gleichzeitig persistenter Mikro- bzw. Makroalbuminurie unter einer CKD.

Zu den schwerwiegendsten Komplikationen einer CKD gehören ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer ESRD mit potenzieller Nierenersatztherapie (Dialyse oder Nierentransplantation) sowie ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen, und eine insgesamt deutlich erhöhte Mortalität (2, 10). Zur Beurteilung dieses Risikos werden die eGFR und die Albuminurie in Bezug zueinander gesetzt. Beide Messgrößen verstärken sich dabei gegenseitig, so dass zum Beispiel bei einer normalen bzw. leicht verringerten eGFR (≥ 60 mL/min/1,73 m²) bei gleichzeitigem Vorhandensein einer Makroalbuminurie (≥ 300 mg/g) das Risiko für Komplikationen oder eine Progression bereits erhöht ist (Abbildung 3-2).

				Persistente Albuminurie-Kategorien		
				Beschreibung und Bereich		
				A1	A2	A3
				Normal bis leicht erhöht	Moderat erhöht	Stark erhöht
				< 30 mg/g	30 – 300 mg/g (Mikroalbuminurie)	> 300 mg/g (Makroalbuminurie)
				GFR-Kategorien (ml/min/1,73m ²) Beschreibung und Bereich	G1	Normal oder hoch
G2	Leicht verringert	60 – 89				
G3a	Leicht bis moderat verringert	45 – 59				
G3b	Moderat bis stark verringert	30 – 44				
G4	Stark verringert	15 – 29				
G5	Nierenversagen	< 15				

	Niedriges Risiko (falls keine anderen Marker für Nierenerkrankungen/keine Niereninsuffizienz)
	Mäßig erhöhtes Risiko
	Erhöhtes Risiko
	Stark erhöhtes Risiko

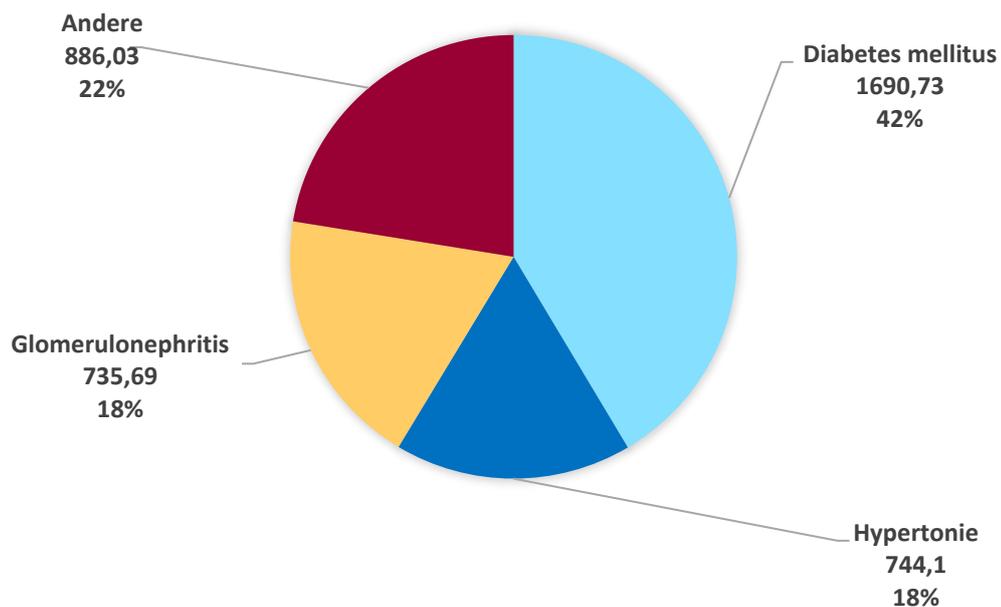
Quelle: Nach KDIGO 2012 (6)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Abbildung 3-2: CKD-Klassifizierung mit Albuminurie und GFR zur Risikoeinschätzung

Ursachen der CKD

Einer CKD liegen häufig Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder Hypertonie zu Grunde (9-11). Global betrachtet ist für ungefähr 42 % der CKD-Fälle ein Diabetes mellitus, vor allem vom Typ 2 (T2DM), mit verantwortlich (9, 10). Die zweithäufigsten Ursachen sind mit jeweils 18 % die Glomerulonephritis und die Hypertonie (hypertensive Nephropathie) (Abbildung 3-3). Während in den westlichen Ländern eher Hypertonie und T2DM eine Rolle bei der Entstehung einer CKD spielen, hat im asiatischen Raum die Glomerulonephritis eine größere Bedeutung bei der Entwicklung einer CKD (11).



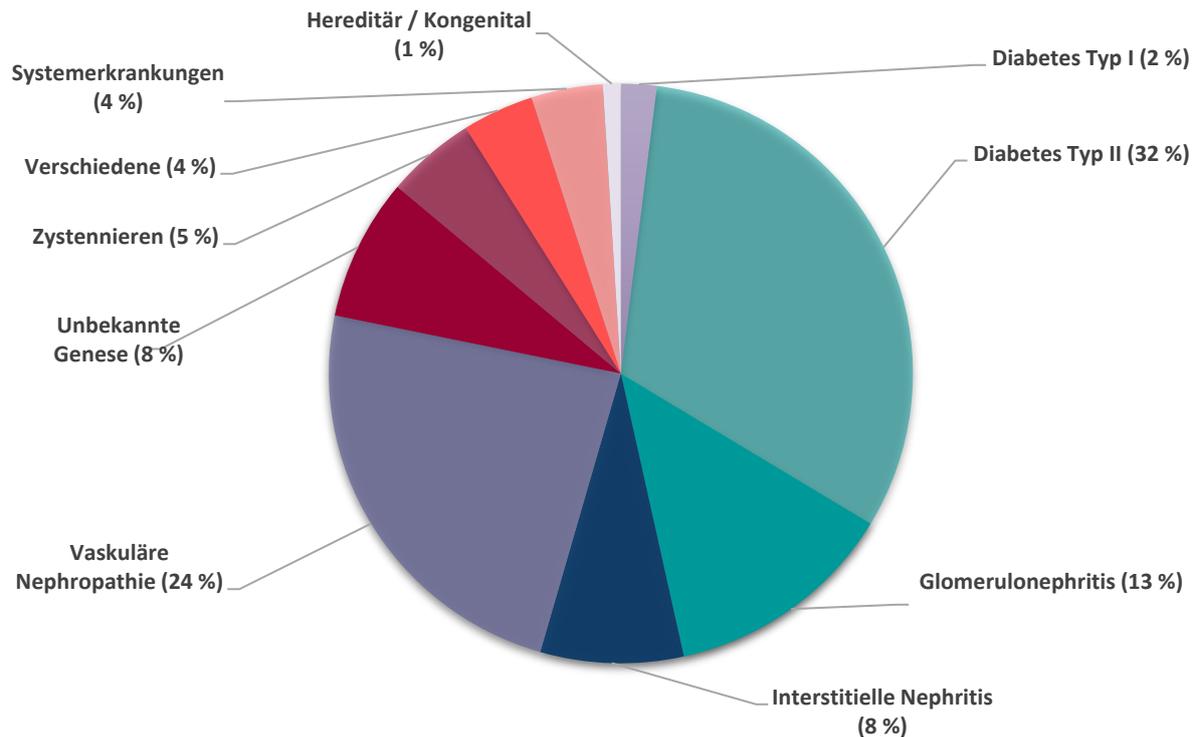
Quelle: Nach Xie et al. 2018 (9)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Abbildung 3-3: Altersstandardisierte, globale Prävalenzrate der CKD nach Ursache pro 100.000 Personen im Jahr 2016

Weitere Erkrankungen, die eine CKD bedingen können, sind unter anderem polyzystische Nierenerkrankungen (Zystennieren), interstitielle Nephritis/Pyelonephritis, Nephropathien ausgelöst durch die Einnahme von Analgetika (Analgetikanephropathie), anatomische Veränderungen (Schrumpfniere, Hufeisenniere), systemische Erkrankungen (Lupus Erythematodes) oder hereditäre Nierenerkrankungen (Alport-Syndrom, Barter-Syndrom). Aber auch ein vesikoureteraler Reflux, eine Amyloidose oder eine Nephrolithiasis können eine CKD hervorrufen.

Ein Bericht zur Nierenersatztherapie in Deutschland untersuchte die Ursachen für eine ESRD (19). Dabei wird deutlich, dass Diabetes mellitus, sowohl vom Typ 1 (T1DM) als auch vom Typ 2, vaskuläre Nephropathien und die Glomerulonephritis den größten Anteil für eine Nierenersatztherapie einnehmen und somit auch die Auslöser für die vorangegangene CKD waren (Abbildung 3-4). Somit waren diese drei Erkrankungen für über 70 % der CKD verantwortlich. Es folgten interstitielle Nephritis (8 %), Zystennieren (5 %) und Systemerkrankungen (4 %). Ein weiterer großer Teil der ESRD-Patienten erkrankte aufgrund unbekannter Ursachen (8 %).



Quelle: Aus dem Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland (19)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Abbildung 3-4: Diagnoseverteilung bei Patienten mit einer Nierenersatztherapie zu Therapiebeginn (Inzidenz) im Jahr 2006

Risikofaktoren

Die Risikofaktoren für eine CKD sind vielseitig. Neben den oben beschriebenen Ursachen zählen zu den häufigsten Risikofaktoren fortgeschrittenes Alter, Adipositas, Rauchen (sowohl ehemals als auch aktiv) und positive Familienanamnese für Schlaganfälle, koronare Herzerkrankungen oder Nierenerkrankungen. Zudem können Infektionen mit HIV und/oder Hepatitis C, Expositionen gegenüber Drogen und Toxinen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Herzinsuffizienzen und periphere vaskuläre Erkrankungen das Auftreten einer CKD begünstigen (1, 10, 14, 20).

In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu erwähnen, dass Beobachtungsstudien eine kontinuierliche globale Zunahme der Ursachen sowie Risikofaktoren für die Entwicklung einer CKD und deren Progression beschreiben (9-11). Ein globaler Anstieg der CKD um 3,7 % wurde von 1990 bis 2016 beobachtet (9). Ursachen und Verlauf der CKD weisen weltweit Unterschiede auf. Als eine Bezugsgröße wurde der Soziodemographische Index (SDI) gewählt, der eine Messgröße zur Darstellung des Entwicklungsstandes einer geographischen Region oder eines Landes ist (9). In Ländern mit einem hohen und niedrigen SDI spielt der Diabetes mellitus eine besondere Rolle in der Entstehung einer CKD. In Ländern wie Deutschland mit einem hohen SDI stieg die Anzahl an CKD-Erkrankungen, die von einem Diabetes mellitus ausgelöst wurden, von 1990 bis 2016 um 5,3 % an (9). Die steigende Prävalenz adipöser Menschen korreliert direkt mit dem Anstieg an Herz-Kreislauf-Erkrankungen, T2DM und daraus folgend der CKD (1). Dies ist im Einklang mit dem zu beobachtenden weltweiten Anstieg und dem prognostizierten weiteren Anstieg der Prävalenz (21).

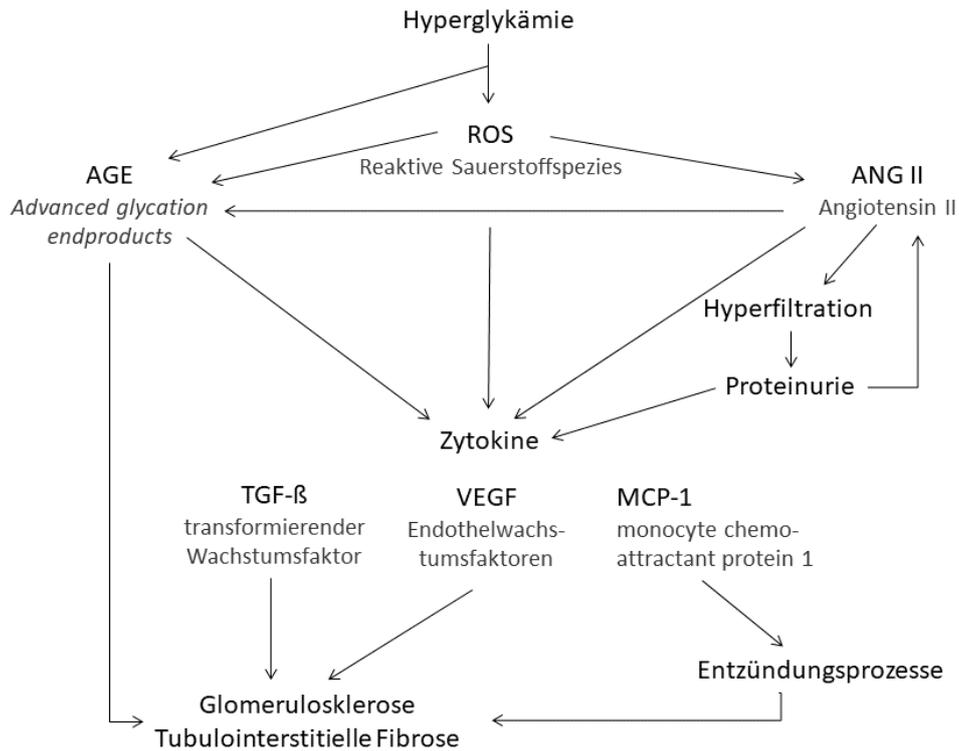
Die CKD ist zudem eine Erkrankung, deren Häufigkeit mit steigendem Alter zunimmt (17). Dies ist darin begründet, dass zum einen durch physiologische Alterungsprozesse die Nierenfunktion eingeschränkt werden kann, und zum anderen die Prävalenz für Risikofaktoren der CKD sowie von Krankheiten, die eine reduzierte Nierenfunktion herbeiführen können, im höheren Alter ansteigen (2, 17, 22).

Im Folgenden werden die pathophysiologischen Prozesse der wichtigsten Risikofaktoren, die zu einer CKD führen können, genauer beschrieben.

Diabetes mellitus

Ungefähr 40 %-50 % der Patienten mit einem T2DM entwickeln im Laufe der Erkrankung eine CKD (22, 23). Die renalen Folgen einer unausgeglichene Blutzuckerhomöostase sind komplex und werden über verschiedene miteinander verflochtene Signalwege geregelt sowie durch epigenetische Mechanismen beeinflusst, die zum Teil noch nicht vollständig verstanden sind (24, 25). In der Abbildung 3-5 sind die Hauptkomponenten dieser Prozesse dargestellt, die zu den morphologischen Veränderungen in der Niere bei Diabetes-Patienten führen.

Durch eine Hyperglykämie werden entweder direkt oder indirekt über reaktive Sauerstoffspezies (ROS) nichtenzymatische Glykierungsprodukte (AGE), die auch Glykotoxine genannt werden, gebildet. Zudem bewirken ROS auch die Ausschüttung von Angiotensin II, was wiederum hämodynamische Veränderungen (Hyperfiltration) induziert und somit eine Albuminurie verursacht (24, 25). AGE, ROS und Angiotensin II bewirken die Freisetzung verschiedener Wachstumsfaktoren, Zytokine, Chemokine und vasoaktiver Substanzen. Daraus folgend hat ein kontinuierlich erhöhter Blutzuckerspiegel einen direkten negativen Einfluss auf die Zellen der Niere.



Quelle: Nach Löffler und Wolf 2017 (24) und Wolf 2004 (25)

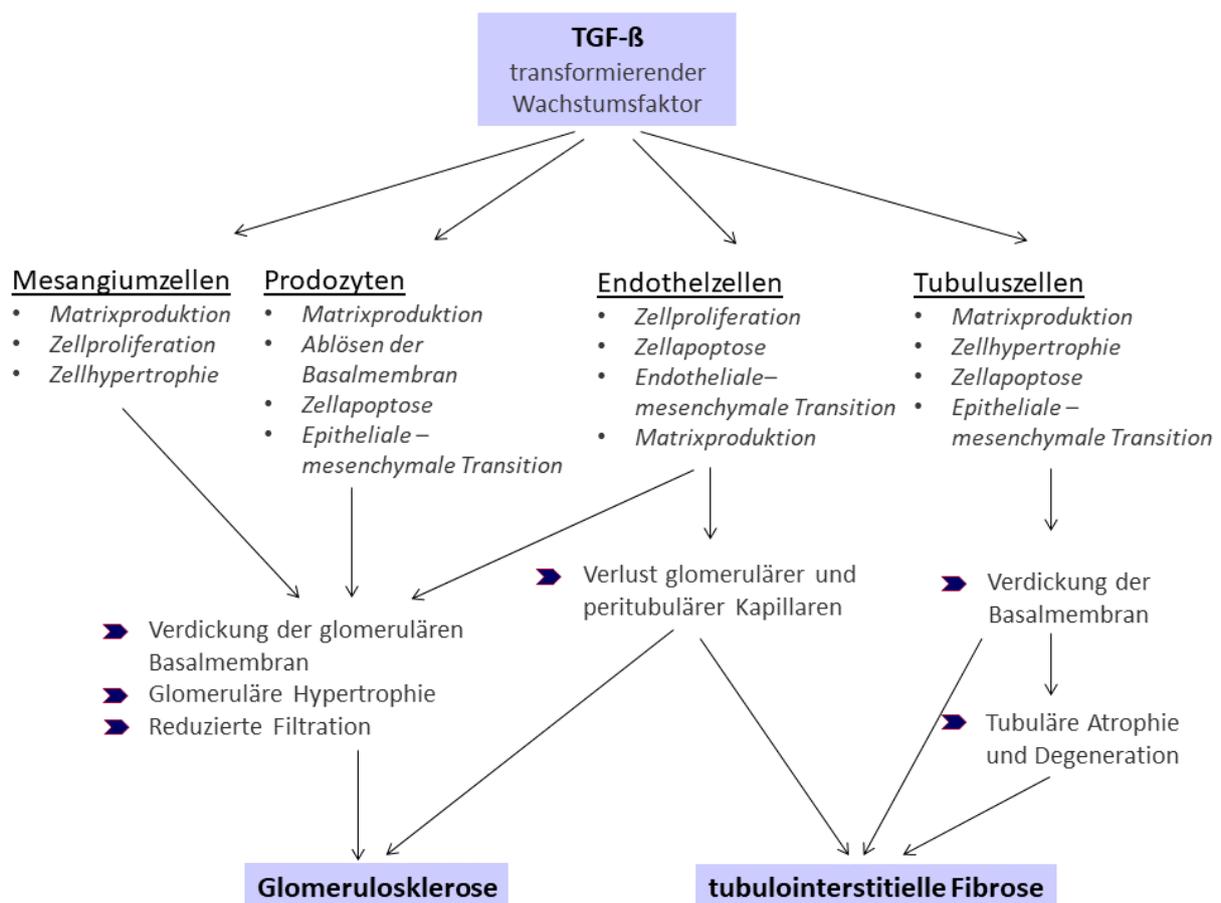
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Abbildung 3-5: Hauptmediatoren in der Pathophysiologie der diabetisch verursachten Niereninsuffizienz

Bei diabetisch verursachten Nierenerkrankungen spielt der TGF- β als profibrotisches Zytokin eine zentrale Rolle (24). Durch die Aktivierung weiterer Signalwege kommt es zu pathophysiologischen Veränderungen in den Mesangiumzellen, Podozyten sowie Endothel- und Tubuluszellen der Niere (Abbildung 3-6). Dazu gehören Proliferation, Hypertrophie, Rückdifferenzierung in funktionslose Fibroblasten und Apoptose der Zellen (15, 24, 25).

Zunächst führt dies zu einer Verdickung der glomerulären Basalmembran. Im weiteren Verlauf entsteht eine Hyalinose der afferenten und efferenten Arteriolen, was mit einer gesteigerten Permeabilität und Dilatation verbunden ist und vermutlich durch die Aktivierung von Endothelwachstumsfaktoren in den Tubuluszellen und Podozyten hervorgerufen wird (24, 25). Zusätzlich wird das *Monocyte Chemoattractant Protein-1* vermehrt ausgeschüttet, welches die Einwanderung von Monozyten, Neutrophilen und Lymphozyten unterstützt und damit eine proinflammatorische Wirkung auf das Nierengewebe hat (24).

Im Verlauf der Erkrankung nehmen die extrazelluläre Matrix und die Masse der glomerulären Mesangialzellen zu. Dies führt zu einer tubulären Atrophie und zu einer reduzierten Filtration, was letztendlich in der permanenten Funktionsstörung endet.



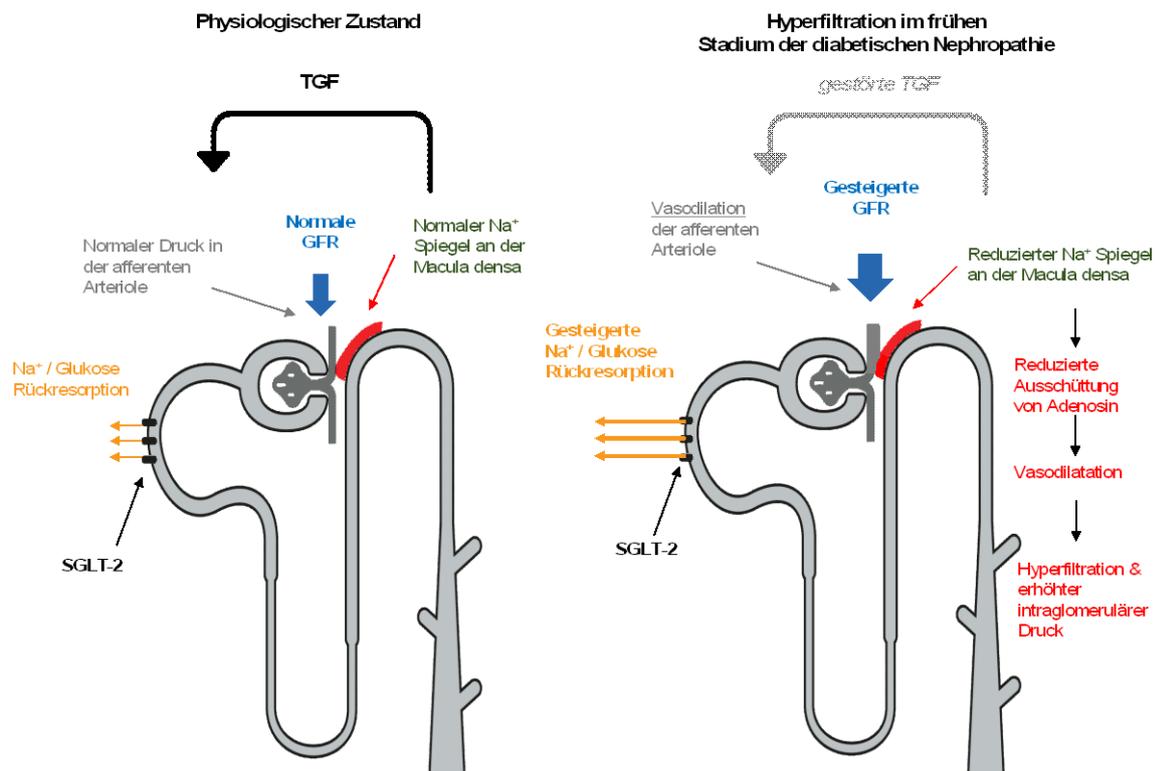
Quelle: Nach Löffler und Wolf 2017 (24)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Abbildung 3-6: Auswirkungen der erhöhten Ausschüttung des TGF- β auf die Zellen in der Niere

Die renale Hyperfiltration und glomeruläre Hyperperfusion sind frühe Anzeichen einer CKD bei Diabetes mellitus (24). Ursächlich hierfür ist ein gestörter tubuloglomerulärer Feedback (TGF) Mechanismus. Dabei entstehen hämodynamische Veränderungen durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und hierbei v. a. Angiotensin II (24, 26).

In der Abbildung 3-7 sind die Faktoren der Hyperfiltration zusammengefasst. Bei einer Hyperglykämie wird vermehrt Glukose gemeinsam mit Natrium durch die Natrium-Glukose-Cotransporter (SGLT-2) rückresorbiert. Dies bewirkt einen geringeren Natriumspiegel in der Macula densa im distalen Tubulus, was wiederum den TGF aktiviert. Diese Faktoren wirken vasodilatatorisch auf die afferente Arteriole. Im Gegensatz dazu verengt sich die efferente Arteriole durch eine erhöhte lokale Produktion von Angiotensin II. Somit entsteht ein hoher intraglomerulärer Druck und das Gleichgewicht verschiebt sich zu einer glomerulären Hyperfiltration. Der kontinuierliche Druck in den Nierenkörperchen verursacht über die Zeit eine Hyalinose der Gefäße und führt somit zu einer Albuminurie (26).



Quelle: Nach Tuttle 2017 (27)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Abbildung 3-7: Hyperfiltration bei Diabetes mellitus

Diese frühen hämodynamischen Veränderungen wirken wiederum auf die Zellen der Niere (z. B. Hypertrophie der Matrix, Verdickung der glomerulären Basalmembran) und können durch die mechanischen Veränderungen die Ausschüttung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren herbeiführen (26).

Hypertonie

Hypertonie ist die zweit häufigste Ursache für eine CKD und für Nierenersatztherapien aufgrund von Nierenversagen (16, 28). Ein kontinuierlich erhöhter Blutdruck löst eine nephrosklerotische Glomerulopathie aus, die durch verschiedene pathologische Veränderungen an den Gefäßen der Niere (u. a. renale Vaskulopathie) gekennzeichnet ist (28).

Der gesamte renale Blutfluss nimmt als Folge der Bluthochdruck-bedingten arteriolen Vaskulopathie, der vaskulären Obstruktion und der verringerten Gefäßdichte ab. Dies verursacht ischämische Verletzungen, worauf Immunreaktionen (über Makrophagen) ausgelöst und Wachstumsfaktoren (TGF- β) ausgeschüttet werden. Daraufhin entsteht durch die Hypertrophie der Mesangiumzellen mehr extrazelluläre Matrix (vgl. Abbildung 3-6). Letztendlich reduziert die Glomerulosklerose die Fähigkeit des Glomerulus Primärharn zu filtrieren (28).

Zu Beginn der CKD bzw. in milden Stadien der Erkrankung bleibt die GFR jedoch konstant, was auf einen erhöhten glomerulären Kapillardruck und eine Schädigung der Filtrationsbarriere, die zu einer größeren Permeabilität führt, zurückzuführen ist. Mit Progression der CKD nimmt die GFR als Folge eines fortschreitenden Oberflächenverlusts, der mesangialen Hypertrophie und der zunehmenden glomerulären und peritubulären Fibrose ab. Gleichzeitig führen Veränderungen der Basalmembran zu Albuminurie und Proteinhyperfiltration (28).

Es besteht ein komplexer Zusammenhang zwischen kardiovaskulären und renalen Erkrankungen. Die renale Autoregulation durch das RAAS spielt bei der Regulation des Blutdrucks eine bedeutende Rolle. Bei einer Reduktion des renalen Blutflusses wird das RAAS aktiviert und der Blutdruck angehoben, um die Filtration konstant zu halten. Jedoch kann dies bei einer gering geschädigten Niere darin resultieren, dass zum einen der systemische Blutdruck ansteigt (renale Hypertonie) und zum anderen der kontinuierlich erhöhte Bluthochdruck die Niere weiter schädigt und die Nierenschädigung in einem weiteren Blutdruckanstieg resultiert (10, 16, 28).

Glomerulonephritis

Die Glomerulonephritis ist eine entzündliche Erkrankung der Glomeruli, die sowohl akut als auch chronisch auftreten und eine CKD sowie in Folge eine ESRD mit kardiovaskulären Folgeerscheinungen auslösen kann. Verursacht wird die Glomerulonephritis von verschiedenen Grunderkrankungen, die in der Gesamtheit durch eine immunvermittelte Schädigung der Basalmembran, des Mesangiums oder des Endothels der Tubuluskapillaren gekennzeichnet sind. Typische Symptome sind Hämaturie, Proteinurie und Azotämie (29, 30).

Eine Glomerulonephritis kann durch verschiedene Erkrankungen, wie Bakterien- oder Virus-Infektionen (Streptokokken, Pneumokokken, Windpocken) oder durch nicht-infektiöse Erkrankungen wie z. B. eine Immunglobulin-A(IgA)-Nephropathie, IgA-assoziierte Vaskulitis oder systemischer Lupus erythematodes, ausgelöst werden.

Durch alle Ursachen werden krankheitsspezifische Entzündungspfade aktiviert, die zur Ausschüttung von Zytokinen führen. Diese verursachen wiederum eine Proliferation glomerulärer Zellen (vergleiche Abbildung 3-5) und bewirken letztlich die Glomerulosklerose (29, 30).

Klinische Symptome

Trotz der Tatsache, dass die CKD eine progrediente Erkrankung ist und unbehandelt unumgänglich progressiv bis hin zu einer Niereninsuffizienz im Endstadium mit potenzieller Nierenersatztherapie (Dialyse oder Nierentransplantation) fortschreitet, bleibt die CKD anfangs meist unbemerkt und erste Symptome treten oftmals erst spät im Krankheitsverlauf auf (6, 10). Erst wenn die CKD schon weit fortgeschritten ist, kommt es zum generellen Leistungsabfall und typischen Urämie-Symptomen wie Juckreiz, Beinödemen, Enzephalopathie, Übelkeit und Erbrechen. Da die Klinik oft unspezifisch ist, sind vor allem Laborbefunde für die Diagnostik und Risiko-Stratifizierung einer Niereninsuffizienz entscheidend (31). Basierend hierauf wird auch in den Leitlinien empfohlen, die Nierenwerte bei Patienten mit einem Diabetes mellitus oder einem arteriellen Hypertonus ab Diagnosestellung regelmäßig zu überprüfen, da T2DM-Patienten bereits häufig bei Diagnose des Diabetes mellitus eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion aufweisen (32).

Frühe Symptome der CKD wie Übelkeit, Erbrechen, Flankenschmerzen, Bauchschmerzen und Blut im Urin sind eher unspezifisch (17). Mit zunehmender Reduktion der Nierenfunktion und in den fortgeschrittenen Stadien der CKD treten schwerere Symptome auf, die den gesamten Körper betreffen können. Dazu gehören z. B. Geschmacksstörungen, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust sowie Schwäche, Abgeschlagenheit und leichte Ermüdbarkeit (10). Weiterhin können nächtliches Wasserlassen (Nykturie), Hämaturie, eine geringere Urinmenge und/oder ein milchiger Urin als Folge der Albuminurie auftreten (10, 33). Auch Schmerzen unterhalb der Rippen können auftreten. Im Folgenden werden weitere Symptome dem entsprechenden Verlust der physiologischen Funktion der Niere zugeordnet.

Dadurch, dass die Nieren nicht mehr in der Lage sind, harnpflichtige Substanzen auszuschcheiden (v. a. Harnstoff), sammeln sich diese urämischen Toxine im Blut (Urämie) und den Organen an. Die Anreicherung von Schadstoffen verursacht eine toxische Schädigung des Nervensystems. Dies kann zu kognitiven Beeinträchtigungen, wie z. B. Konzentrationsproblemen, Aufmerksamkeitsdefiziten und Einschränkungen im Sprachvermögen führen, wie es bei 65 % der CKD-Erkrankten der Fall ist (10). Weitere Symptome der Urämie, die das zentrale Nervensystem betreffen können, sind Polyneuropathien und Juckreiz, aber auch Enzephalopathie und Tremor. Spätfolgen der Urämie sind eine urämische Perikarditis, bei der es durch Wassereinlagerungen im Herzbeutel zu einer schwerwiegenden eingeschränkten Herzleistung kommt.

Eine Urämie löst zudem Thrombozytenfunktionsstörungen (eingeschränkter Aufbau und Adhäsionsfähigkeit der Thrombozyten) aus, die eine Störung der Blutgerinnung bewirken und zu fleckigen Blutungen der Haut und Schleimhäute (Petechien) führen.

Weiterhin kann es zu Immunstörungen, zu einer Dysbiose im Darm sowie zu einem veränderten Arzneimittelstoffwechsel kommen (10).

Störungen im Elektrolythaushalt können ebenfalls zu schwerwiegenden Symptomen führen. Durch die verringerte Nierenfunktion wird weniger Kalium filtriert und es kommt häufig zu einer Hyperkaliämie. Diese kann Herzrhythmusstörungen auslösen, die unbehandelt sogar lebensbedrohlich sind und im Akutfall eine engmaschige intensivmedizinische Überwachung erfordern. Eine verminderte Phosphatausscheidung bei CKD hat Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel (renale Osteodystrophie/renale Osteopathie). Die Gesamtheit der Veränderungen im Knochenstoffwechsel wird auch CKD-MBD (*Mineral and Bone disorder*) genannt - ein Phänomen, das schon in frühen Stadien der CKD (ab einer eGFR von 60 mL/min/1,73 m²) auftreten kann (17). Dabei bewirkt ein hoher Phosphatwert im Blut eine verringerte Produktion des aktiven Vitamin D, worauf weniger Phosphat und Kalzium aus der Nahrung absorbiert wird. Durch die daraus resultierende Hypokalzämie wird vermehrt Parathormon ausgeschüttet und mehr Kalziumionen aus den Knochen mobilisiert. Dies kann zu vermehrten Knochenbrüchen führen.

Ein weiteres Symptom, das durch Elektrolytverschiebungen (v. a. von Natrium) und die Albuminurie ausgelöst wird, sind Ödeme. Ödeme können peripher an den Füßen und Unterschenkeln oder im Gesicht (Lidödem) auftreten. Im Verlauf der CKD können Ödeme auch in der Lunge auftreten (z. B. durch eine fehlende Flüssigkeitsregulation) und als schwerwiegendes Symptom Atemnot verursachen (10).

Die Störungen im Hormonhaushalt durch die CKD betreffen vor allem Renin und Erythropoietin. Meist ist schon in recht frühen Stadien der CKD der Blutdruck sehr stark beeinflusst und kann Ursache und Symptom zugleich sein. Durch die Bluthochdruck-bedingten hämodynamischen Veränderungen an der Niere wird durch die Ausschüttung von Renin über das RAAS Angiotensin II aktiviert, was wiederum den Blutdruck anhebt. Dies resultiert in einem negativen sich kontinuierlich verstärkenden Kreislauf. Eine weitere Veränderung im Hormonhaushalt betrifft den Einfluss der Niere auf die Blutbildung. Patienten mit einer CKD können unter einer renalen Anämie leiden, wobei die Nieren weniger EPO produzieren und somit die Erythropoese reduziert ist (10). Die renale Anämie bewirkt bei dem Patienten schwerwiegende Symptome. Zunächst haben Betroffene eine fahle, weiße Haut v. a. im Gesicht, sind stark geschwächt und schnell ermüdbar. Weitere Symptome der Anämie sind Bluthochdruck, Ohrensausen, Herzklopfen, Magen-Darm-Beschwerden, Knochenschmerzen sowie Schwindel und Konzentrationsschwächen. Bei einer stärker ausgeprägten Anämie kann Luftnot auch schon bei geringer Belastung oder in Ruhe auftreten.

Diagnose der CKD

Diagnostiziert wird die CKD anhand von eGFR, Albuminurie und zugrundeliegenden Ursachen. Die eGFR ist nicht direkt messbar und wird über die Kreatinin-Konzentration im Plasma bestimmt (11). Um das Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen abzuschätzen, erfolgt parallel die Einteilung des Stadiums der Albuminurie. Eine Albuminurie kann u. a. über die aufwendige 24-Stunden-Sammelurinmethode oder über die praktischere Spontanurinprobe, die sich in der hausärztlichen Routine durchgesetzt hat, erfolgen (17). Albuminurie und GFR werden gemeinsam genutzt, um das kardiovaskuläre Risiko und die Prognose zu bestimmen. Bei einer Erstdiagnose wird zusätzlich empfohlen, weitere Blutparameter zu untersuchen, um bereits eventuelle Folgeerscheinungen abschätzen zu können. Dazu gehört die Untersuchung des Blutbildes (inkl. der Kalium- und Phosphatwerte), des Hormonstatus (Vitamin D, Parathormon), Harnstoff, Glukose, Blutfette und die Kreatininmessung (17). Weiterhin gehört die Urinuntersuchung auf Blutbestandteile (Hämaturie) zur Diagnose.

Um die Ursachen einer CKD aufzuklären, wird eine Sonographie empfohlen, welche Erkrankungen wie bspw. die polyzystische Nierenerkrankung, obstruktive Harnwegserkrankung, Nierendystopien und Nierenagenesien identifiziert (17). Eine Biopsie kann z. B. bei einer Glomerulonephritis nötig werden. Sie wird aber nur empfohlen, wenn daraus eine Therapie oder prognostische Konsequenzen abgeleitet werden können.

Verlauf und Folgeschäden

Die CKD ist eine progrediente Erkrankung. Die tubuläre Atrophie, renale Fibrose und Glomerulosklerose sind Veränderungen in der Niere, die nicht reversibel sind und eine weitere Progression der CKD begünstigen. Eine Progression der CKD ist als Übergang des Patienten in das nächsthöhere GFR-Stadium definiert. Als eine schnelle Progression wird die anhaltende Abnahme von $GFR \geq 5 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ pro Jahr betrachtet (17). Da Schwankungen der GFR ein normales Phänomen sind, wird die Abnahme der GFR um 25 % im Vergleich zum Ausgangswert zusätzlich zur Beurteilung der Progression herangezogen (17).

Der Verlauf der CKD kann durch verschiedene Folgekomplikationen der Erkrankung beeinträchtigt werden, wie bspw. Medikamenten-Unverträglichkeiten, Bluthochdruck, Stoffwechsel- und hormonelle Entgleisungen, Störungen des Knochenstoffwechsels, Anämie, ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen, Schwächlichkeit oder auch kognitive Störungen. Die Krankheit verläuft chronisch-progredient; viele Patienten versterben vorzeitig an kardiovaskulären Ereignissen, und wenn die Erkrankung bis zur terminalen Niereninsuffizienz fortschreitet, kann nur noch eine Nierenersatztherapie helfen (Dialyse oder Nierentransplantation) (31).

Mit zunehmendem Verlust der Nierenfunktion steigt das Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen überproportional an (34-36). So wurde z. B. für Patienten älter als 66 Jahre mit einer CKD ein ungefähr doppelt so hohes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen beobachtet wie für Patienten ohne CKD desselben Alters (33). Die kardiovaskuläre Mortalität ist für Patienten mit einer CKD ($< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) um 57 % erhöht. Wenn jedoch zudem eine Mikroalbuminurie hinzukommt, ist das Risiko sogar um 63 % erhöht (10).

Ähnliche Werte wurden für das Herzinfarkt- und das Schlaganfallrisiko beschrieben (10). Daher ist die Wahrscheinlichkeit für CKD-Patienten, an kardiovaskulären Erkrankungen zu versterben, letztlich sogar höher als in das Stadium einer Niereninsuffizienz im Endstadium überzugehen (6, 34, 37).

Zudem wurde für viele chronische und akute Erkrankungen ein besonders schwerer Verlauf beschrieben, wenn bereits eine CKD als Grunderkrankung vorliegt (1). Neben den kardiovaskulären Erkrankungen wie z. B. Herzinfarkt, Herzversagen und Schlaganfall gilt dies auch für metabolische Erkrankungen (Diabetes mellitus), chronische Lungenerkrankungen, Pneumonien und andere akute Infektionen (1).

Eine gravierende und früh auftretende Folge der CKD ist die renale Hypertonie, wenn nicht bereits die arterielle Hypertonie als Ursache für die CKD in Frage kommt. Ursächlich für die renale Hypertonie sind renoparenchymatöse oder renovaskuläre Erkrankungen. Bei der CKD und somit dem renoparenchymatösen Hypertonus kommt es zu einer kontinuierlichen Aktivierung des RAAS und zur erhöhten Ausschüttung von Angiotensin II, welches zu einer direkten Vasokonstriktion und zum anderen, über eine Stimulation der Aldosteronsynthese zu einer gesteigerten tubulären Wasser- und Salzretention führt. Dies hat zur Folge, dass der Blutdruck ansteigt (10, 16, 28).

Patienten mit einer CKD haben in Abhängigkeit des jeweiligen CKD-Stadiums und dem Grad der Albuminurie ein wesentlich erhöhtes Risiko für das Fortschreiten der Erkrankung bis hin zur ESRD mit potenzieller Dialysepflicht. Studien beschreiben, dass innerhalb von 10 Jahren ungefähr 50 % der Patienten mit einer CKD im Stadium 3 in das Stadium 4 oder 5 übergehen (38, 39). In einer in Deutschland durchgeführten Beobachtungsstudie über Median 29 Monaten wiesen 17 % der CKD-Patienten im Stadium 3 oder 4 ein schnelles Voranschreiten von $\geq 5 \text{ mL/min/1,73m}^2$ pro Jahr auf (40). Nach 4,5 Jahren wurde für Patienten mit einer initialen eGFR von $\geq 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ eine Inzidenz der ESRD von 8 % und eine Mortalität von 16 % beschrieben. Hingegen wurden bei Patienten mit einer initialen eGFR von $< 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ die Inzidenzen von 37 % (ESRD) und 19 % (Mortalität ohne ESRD) festgestellt (40). Dabei ist das Risiko von kardiovaskulären Folgekomplikationen stets deutlich erhöht.

Einfluss auf die Lebensqualität

Da die frühen Stadien einer CKD meist unbemerkt bleiben, treten die Einflüsse auf die Lebensqualität auch überwiegend erst in den späteren Stadien auf. Allerdings bedingt der progressive Charakter der Erkrankung häufig gravierende Einschnitte im alltäglichen Leben, da parallel bereits viele Begleiterkrankungen wie Diabetes, Hypertonus, Anämie sowie kardiovaskuläre Komplikationen auftreten können. (6, 10, 41).

Die CKD wirkt sich auf die physischen und psychischen Bereiche der Lebensqualität aus. Für Patienten mit fortgeschrittener CKD und vor allem mit einer resultierenden ESRD konnte eine hohe psychische und physische Symptomlast gezeigt werden (6, 10, 41).

Symptome wie Bluthochdruck, Ödeme, Knochenschmerzen, periphere Neuropathie, Juckreiz oder Schlafstörungen können das Wohlbefinden, das Rollengefüge und die Aktivitäten im täglichen Leben stark einschränken. So kann z. B. die körperliche Aktivität sowie der Sport, Treffen mit Freunden oder Familie sowie berufliche Tätigkeiten eingeschränkt oder gar nicht mehr durchführbar sein. Auch die potenziellen Nebenwirkungen von Medikamenten zur Therapie der CKD oder der Komorbiditäten und Risikofaktoren können den Alltag der CKD-Patienten negativ beeinflussen (10). Darüber hinaus schränken Begleiterkrankungen wie Anämie, Schwäche, koexistierende Komorbiditäten wie Diabetes, Hypertonus, Dyslipidämie, sowie neurologische Effekte wie die Verringerung des Erinnerungsvermögens und der Konzentrationsfähigkeit, die Lebensqualität weiter ein. Da sich die körperlichen Beschwerden der CKD-Patienten auch auf die Psyche der Patienten auswirken können, leiden diese teils auch unter mentalen Problemen. Folglich ist bei einer fortgeschrittenen CKD die Einschränkung der Lebensqualität vergleichbar mit der von Patienten mit einer terminalen Krebserkrankung (10).

Bei einer ESRD müssen sich die Patienten einer Nierenersatztherapie unterziehen, die eine Nierentransplantation oder die regelmäßige Dialyse umfasst. Nach einer erfolgreichen Nierentransplantation kann die Lebensqualität häufig wiederhergestellt werden, jedoch kann die Wartezeit auf ein passendes Spenderorgan sehr lang sein, sodass zur Überbrückung eine Dialyse notwendig ist. Bei einer Dialyse ist der Patient körperlich und zeitlich stark eingeschränkt (42). Eine durchschnittliche Hämodialyse findet in der Regel alle 3 Tage für mehrere Stunden statt und der Patient benötigt Ruhepausen nach der Behandlung. Die Lebensqualität der Dialysepatienten ist durch die Symptome der ESRD wie z. B. Anurie, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Atemnot, Übelkeit, Schmerzen, Juckreiz, trockene Haut und Muskelkrämpfe, sowie durch die Therapie stark beeinträchtigt (41). Betroffene Patienten verbringen einen großen Teil ihrer Lebenszeit an der Dialyse und haben folglich starke Einschnitte im Sozialleben und im Beruf. Zu den körperlichen und zeitlichen Einschnitten kommen auch die psychischen Belastungen hinzu, die vor allem durch die Erkrankung selbst ausgelöst werden aber auch durch die umfangreiche Therapie (43).

Therapie

Ziel der therapeutischen Bemühungen bei einer chronischen Nierenkrankheit ist die Verzögerung der Progression der Niereninsuffizienz sowie die Reduzierung der Mortalität infolge einer CKD. Bislang waren keine Therapien für die übergeordnete Behandlung aller Erkrankungen, die unter der Bezeichnung CKD zusammengefasst werden, zugelassen, die zu einer Verlangsamung der Krankheitsprogression bzw. deutlichen Reduktion der Mortalität führen. Bei der Festlegung der optimalen Therapie einer CKD spielen individuelle Progressionsfaktoren eines Patienten eine wesentliche Rolle. Als wichtige Progressionsfaktoren gelten neben einer progressiven nephrologischen Grunderkrankung eine systemische Hypertonie, Proteinurie, erhöhte Eiweißaufnahme mit der Nahrung, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Rauchen und Anämie. Auf Basis dieser Faktoren wird die konservative Behandlung bei nicht-dialysepflichtigen Patienten ausgerichtet.

Eine renoprotektive Wirkung im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression ist bislang nur für Renin-Angiotensin-System (RAS)-Blocker (ACE-I, ARBs) und - nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen aus verschiedenen Outcome-Studien bei Patienten mit und ohne Diabetes - auch für SGLT-2-Hemmer nachgewiesen worden. Bisher waren jedoch keine Medikamente zur zielgerichteten Therapie der CKD als Grunderkrankung zugelassen. Aktuelle Therapieempfehlungen verfolgen das Ziel eine Progression, sowie das Risiko für einen frühzeitigen Tod, z. B. durch kardiovaskuläre Folgeerkrankungen oder einen Übergang in eine ESRD, zu reduzieren (6). Alle Therapieansätze dienen der Behandlung der häufigen Komorbiditäten und Grunderkrankungen, insb. Diabetes mellitus, Hypertonus, Dyslipidämie, und Anämie.

Aktuelle Therapieempfehlungen aus der Leitlinie der DEGAM zur Versorgung von Patienten mit chronischer nichtdialysepflichtiger Nierenerkrankung, die sich auch auf die KDIGO beruft (6), unterteilt die Therapie in medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen (17).

Die nicht-medikamentösen Maßnahmen schließen grundsätzlich eine umfassende Aufklärung über die CKD und gesundheitsbezogene Verhaltensweisen ein. CKD-Erkrankte sollten die Ernährung an das jeweilige CKD-Stadium anpassen, wenn nötig Gewicht reduzieren und Bewegung in den Alltag einbauen. Die Ernährung sollte in Abstimmung mit einem Diätassistenten vor allem eiweißarm, phosphatarm und kaliumarm sein.

Die medikamentöse Therapie fokussiert sich, in Abwesenheit zugelassenen Therapieoptionen für die übergeordnete Behandlung aller Erkrankungen, die unter der Bezeichnung CKD zusammengefasst werden, auf die Behandlung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie und Anämie. Einen wichtigen Stellenwert hat dabei die Blutdrucktherapie bzw. die Normalisierung des Blutdrucks bei CKD-Patienten mit Hypertonie mittels ACE-I oder ARBs, da die Senkung des Blutdrucks die Grundlage für eine Verlangsamung des Fortschreitens der CKD darstellt. Die Hypertonie zählt zu den häufigsten Komorbiditäten der CKD. Die Prävalenz an CKD-Patienten mit einer gleichzeitig vorliegenden Hypertonie liegt, abhängig von der Ursache und des Stadiums der CKD, bei 60 %-90 % (16, 23, 44). Der Zielwert für den Blutdruck von < 140/90 mmHg wurde von der KDIGO definiert (6, 17). Bei einer vorhandenen Albuminurie von ≥ 30 mg/g sollte der Blutdruck bei < 130/80 mmHg liegen (6, 17).

Allerdings werden diese Werte auch individuell festgelegt, was zum Teil vom Gesundheitsstatus und weiteren Komorbiditäten der Patienten abhängig ist. Zur Erstlinienblutdrucktherapie wird kein bestimmtes Medikament empfohlen (17). Jedoch werden bei einem Bluthochdruck mit zusätzlichem Diabetes mellitus und/oder einer Albuminurie von ≥ 30 mg/g ACE-I oder ARB empfohlen (17). Zudem wird bei CKD-Erkrankten mit einem normalen Blutdruck mit Albuminurie und/oder Diabetes eine Behandlung mit ACE-I oder ARB zur Progressionshemmung empfohlen (17). In einer Metaanalyse wurde durch eine intensive Behandlung und Reduzierung des Blutdrucks bei Patienten mit einer CKD und einer Albuminurie das Risiko des Fortschreitens der Erkrankung zur ESRD um 21 % reduziert (10). Eine weitere aktuelle Studie zeigte, dass sowohl ACE-I als auch ARB das Risiko für renale und kardiovaskuläre Effekte bei CKD-Patienten in den Stadien 3-5 signifikant reduzieren können (37).

Der zweite bedeutende Faktor der medikamentösen Therapie ist die Normalisierung des Blutzuckers bei CKD-Patienten mit einer Diabetes-Erkrankung. Studien zeigen, dass bei 40 %-50 % der CKD-Patienten in Deutschland ein Diabetes vorliegt (22, 23). Erhöhte Werte des glykierten Hämoglobins (HbA1c) sind ein Risikofaktor für Spätfolgen des Diabetes sowie für die Progression der CKD. Der Zielwert für den HbA1c zur Prävention von Folgekomplikationen wurde auf 6,5 %-7,5 % festgelegt. Allerdings kann der Zustand des jeweiligen Patienten eine individuelle Anpassung erfordern und bei älteren Patienten werden auch HbA1c-Werte von 8 % akzeptiert (17). Eine intensive Blutzuckereinstellung ist mit einer Langzeitrisikoreduktion makrovaskulärer Komplikationen und der Risikominderung des Erreichens einer ESRD assoziiert (45). Die Einstellung des Blutzuckers erfolgt individuell und bedarf einer Kooperation von Diabetologen, Nephrologen und Diätberatern sowie eine engmaschige Überwachung. Für jeden CKD-Patienten mit Diabetes sollte dabei eine individuelle Therapie aus oralen Antidiabetika und/oder einer Insulintherapie eingesetzt werden (17, 46, 47). Die Vermeidung von kardiovaskulären und renalen Folgeerkrankungen ist bei der Behandlung von T2DM-Patienten mit einem bereits bestehenden erhöhten Risiko ein Primärziel der Therapie (46-49).

Ein weiterer Bestandteil der CKD-Therapie ist die Behandlung von potenziellen Folgeerkrankungen (17). Folgende Behandlungsaspekte sind hierbei zu beachten:

- Die renale Hypertonie ist eine bedeutende Folgeerkrankung der CKD, die durch die Aktivierung des RAAS entsteht. Zunächst werden die Antagonisten des RAAS eingesetzt (ARB und ACE-I). Beim Ausbleiben der Wirkung können zusätzlich Diuretika, Kalziumantagonisten, Betablocker oder Alphablocker zum Einsatz kommen.
- Bei einer Hyperurikämie soll der erhöhte Serumharnsäurespiegel gesenkt werden, der z. B. auch bei einer Gicht auftritt. Hierbei ist zu beachten, dass wenn möglich keine nephrotoxischen Schmerzmittel oder Entzündungshemmer gegeben werden sollten (17). Ebenso sollten auch NSAR oder niedrigdosiertes Colchicin nur zeitlich begrenzt und nach genauer Abwägung von Nutzen und Risiko verabreicht werden (17).
- Eine Anämie wird meist nach den klinischen Symptomen, der Patientenpräferenz und eventuellen Komorbiditäten behandelt (17). Laut DEGAM und KDIGO Guidelines sollten primär alle korrigierbaren Ursachen für eine Anämie wie Eisenmangel oder entzündliche Prozesse durch therapeutische Maßnahmen minimiert werden (17, 50). Die Eisensubstitution erfolgt zunächst oral in den Anfangsstadien der CKD oder parenteral in fortgeschrittenen CKD-Stadien und bei einer gestörten Eisenverstoffwechslung. Spätestens mit dem CKD-Stadium 4 und bei starken Symptomen ist eine Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Agenzien (ESA) indiziert (17). Hierbei empfiehlt die KDIGO die Therapie bei einem Hämoglobinwert (Hb) von < 10 mg/dL patientenindividuell einzuleiten (50).
- Bei Störungen im Knochenstoffwechsel (renale Osteopathie), der CKD-MBD können verschiedene Erscheinungen eine individuelle Therapie in Abhängigkeit des CKD-Stadiums bedürfen. Dies sind Vitamin-D-Mangel, eine Hyperphosphatämie, Osteoporose oder ein sekundärer Hyperparathyreoidismus (17).
- Für eine Schmerztherapie sollten wenn möglich keine nephrotoxischen Medikamente eingesetzt werden. Empfohlen sind z. B. Paracetamol und Metamizol, aber auch Opioide können nach einem Schema verabreicht werden (17).
- Diuretika werden früh in der Therapie einer CKD eingesetzt, um Natriumretention und Erhöhung der extrazellulären Flüssigkeit entgegenzuwirken. Durch Furosemid und Torasemid können Symptome wie Bluthochdruck und Ödeme positiv beeinflusst werden. Allerdings nimmt die Wirkung von Thiazid- und thiazidartigen Diuretika mit zunehmender Nierenfunktionsstörung parallel ab, was kontinuierliche Dosisanpassungen erfordert. Bei einer eGFR < 30 mL/min/1,73 m² sind Thiazid-diuretika kontraindiziert (17).

- Ein weiterer bedeutender Aspekt der Therapie von Begleiterkrankungen der CKD ist das kardiovaskuläre Risikomanagement. Die KDIGO empfiehlt das gleiche Versorgungsniveau für CKD-Patienten mit Herzinsuffizienz wie für Patienten ohne CKD (50). Auch die Therapieempfehlungen der DEGAM zu CKD-Patienten weichen nicht von denen für Personen ohne CKD ab (17), sodass auf die Leitlinie hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention verwiesen wird (51). In der Leitlinie zur kardiovaskulären Prävention wird in Abhängigkeit der Verträglichkeit und des individuellen Anfangsrisikos der Einsatz von Thiaziddiuretika, Kalziumkanalblocker, ACE-I, ARB und Betablocker zur Blutdrucksenkung, der Einsatz von Statinen zur Lipidsenkung und der Einsatz einer niedrig dosierten Thrombozytenaggregationshemmung empfohlen (51).

Trotz der Vielzahl an aktuellen Behandlungsmaßnahmen können diese die Progression der CKD jedoch nicht stoppen, sondern erzielen lediglich eine Verzögerung der Krankheitsprogression sowie eine potenzielle Symptomlinderung der beschriebenen Komorbiditäten und Folgeerkrankungen.

Definition der Zielpopulation

Dapagliflozin (Forxiga[®]) ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der CKD. Damit umfasst die Zielpopulation von Dapagliflozin alle Patienten ≥ 18 Jahre, die unter einer CKD leiden. Diese Patienten sollten sowohl bezüglich der CKD als Grunderkrankung als auch in Bezug auf ihre Komorbiditäten und den daraus resultierenden Symptomen behandelt werden.

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.

Dapagliflozin (Forxiga[®]) ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der CKD (52). Die CKD ist eine progrediente Erkrankung der Niere, die unbehandelt unweigerlich fortschreitet und häufig in die ESRD übergeht, da durch den krankheitsbedingten Verlust der physiologischen Struktur der Niere deren Funktion irreversibel verloren geht (6). Die CKD ist die Folge verschiedener Grunderkrankungen. Häufig ist das Vorliegen eines Diabetes mellitus oder eines Hypertonus für die Entstehung der chronischen Niereninsuffizienz verantwortlich (9, 10).

Für Patienten mit einer CKD wird in zahlreichen Erhebungen ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Progression der CKD, sowie für das Auftreten von kardiovaskulären Folgeerkrankungen berichtet (6, 34, 53, 54). Die Progression der CKD führt in vielen Fällen zu einer ESRD und somit zu einem kompletten Nierenversagen. Allerdings versterben bis zu 50 % der CKD-Patienten an den kardiovaskulären Folgeerkrankungen bevor sie in die ESRD übergehen (33, 34, 39, 53). Die Niere von Patienten im Endstadium der Niereninsuffizienz scheidet keine oder nur minimale Mengen Urin aus, was eine Nierenersatztherapie (Dialyse oder Nierentransplantation) zwingend notwendig macht. Studien zu den medizinischen Prognosen sagen aus, dass ungefähr 50 % der Patienten mit einer CKD im Stadium G3 innerhalb von 10 Jahren in das Stadium G4 oder G5, also die ESRD, übergehen (38, 39). Der Übergang in ein höheres CKD-Stadium ist mit erhöhten Risiken für kardiovaskuläre Folgeerscheinungen, Hospitalisierungen und ein frühzeitiges Versterben assoziiert (34, 39). So erkranken zum Beispiel ungefähr 75 % der Patienten mit einer CKD zusätzlich an einem Hypertonus, wenn dieser nicht schon die Ursache der CKD war. Zudem ist die kardiovaskuläre Mortalität für Patienten mit einer CKD von $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ um 57 % erhöht. Wenn Patienten zusätzlich eine Mikroalbuminurie aufweisen ist das Risiko sogar um 63 % erhöht (10).

In einer retrospektiven Studie mit 1.120.295 Erwachsenen konnte die Korrelation zwischen der Abnahme der Nierenfunktion und einer Zunahme an kardiovaskulären Ereignissen und Hospitalisierungen gezeigt werden. So lag die altersstandardisierte Ereignisrate für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten im CKD-Stadium G1 oder G2 bei 2,11 und stieg bei Patienten im CKD-Stadium G4 auf 21,80. Für Patienten, mit einer ESRD lag die altersstandardisierte Ereignisrate sogar bei 36,60. Äquivalent stieg die altersstandardisierte Rate an Hospitalisierungen graduell von 13,54 (im CKD-Stadium G1 oder G2), über 86,75 (CKD-Stadium G4) bis auf 144,61 (ESRD) an (34).

Folglich weisen Patienten mit einer ESRD im Vergleich zu Patienten mit einer normalen oder leicht eingeschränkten Nierenfunktion (CKD-Stadium G1 oder G2), ein mehr als 15-fach höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und ein 10-fach höheres Risiko für Hospitalisierungen auf.

Das Risiko von CKD-Patienten an schwerwiegenden kardiovaskulären Folgeerkrankungen wie z. B. schwer kontrollierbarem Bluthochdruck, Herzinfarkt, Herzversagen oder Schlaganfall zu versterben, ist zudem noch deutlich höher als das Risiko eine ESRD zu erreichen oder aufgrund renaler Ursachen zu versterben, da schwerwiegende kardiale Komplikationen meist früher auftreten (33, 34, 39, 53). Das Risiko für CKD-Patienten frühzeitig zu versterben, steigt mit sinkender renaler Funktion exponentiell an (54). In einem Vergleich von Herz-Kreislauf-Patienten mit bzw. ohne zusätzliche CKD konnte gezeigt werden, dass ein gleichzeitiges Vorliegen einer CKD die 2-Jahres-Überlebensraten um mindestens 10 % reduzierte. Die 2-Jahres-Überlebensraten lagen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und CKD bei 77 %, ohne zusätzliche CKD bei 87 %; bei akutem Myokardinfarkt bei 69 % vs. 82 %; bei Herzinsuffizienz bei 65 % vs. 76 %; bei Vorhofflimmern bei 70 % vs. 83 %; bei transitorischer ischämischer (zerebrovaskulärer) Attacke bei 73 % vs. 83 % (33).

Ist die CKD mit einem Diabetes mellitus assoziiert, sind kardiovaskuläre Erkrankungen ein besonderes klinisches Problem (53). Bei einer frühen diabetisch verursachten CKD (diabetische Nephropathie) wurde in einer von Wen et al. (2017) publizierten Beobachtungsstudie eine bis zu dreimal höhere Gesamtmortalität beobachtet, die mit einer bis zu 16 Jahren reduzierten Lebenserwartung einhergehen kann (55).

Ein weiterer bedeutender Indikator für die CKD-Progression ist die Albuminurie. Bei einer Albuminurie von > 300 mg/g steigt das Progressionsrisiko der Erkrankung signifikant an (56, 57), wodurch auch das Risiko steigt, eine ESRD zu erleiden und/oder kardiovaskuläre Ereignisse zu entwickeln.

Die Auswirkungen und Symptome der CKD sind sehr variabel und korrelieren zudem mit den Ursachen der CKD (14). Die CKD ist in den fortgeschrittenen CKD-Stadien G4-G5 mit einer erheblichen Reduktion der Lebensqualität und mit einer verminderten Lebenserwartung verbunden (58). Anfänglich zeigt die CKD keine oder nur unspezifische Symptome wie zum Beispiel Übelkeit und Erbrechen, Abgeschlagenheit, vermehrte Urinausscheidung oder Flankenschmerzen (10, 33). Diese unspezifischen Symptome haben auch zur Folge, dass die CKD schleichend und oft unerkant voranschreitet. Doch im Verlauf der Erkrankung und in fortgeschrittenen Stadien ist der Verlust der Nierenfunktion mit gravierenden und für die Patienten spürbaren Symptomen assoziiert wie unkontrollierter Bluthochdruck, eine reduzierte Urinmenge, sichtbare Ödeme an den Beinen und im Gesicht, Luftnot, starke Müdigkeit, Abgeschlagenheit durch Anämie, Appetitlosigkeit, Herzrhythmusstörungen durch einen gestörten Kaliumstoffwechsel, aber auch Konzentrationsstörungen und Gedächtnisstörungen (10).

Die mitunter einschneidendste Folgekomplikation der Erkrankung ist jedoch das terminale Nierenversagen, das mit chronischer Dialysepflicht und letztendlich der Notwendigkeit einer Nierentransplantation einhergeht. Diese späten und schwerwiegenden Folgeerscheinungen sind mit starken Einschränkungen der Lebensqualität verbunden. Nicht zuletzt werden die Symptome und der Leidensdruck eines späten CKD-Stadiums mit denen einer terminalen Krebserkrankung verglichen (10).

Daher ist das Ziel der Therapie einer CKD, einerseits das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen, und die kardiovaskuläre Morbidität als auch die renale Morbidität, sowie die Gesamtsterblichkeit zu reduzieren (6). Es besteht ein hoher Bedarf für medikamentöse Maßnahmen, die, zusätzlich zur Behandlung der häufigen Komorbiditäten, gezielt zur Behandlung der CKD eingesetzt werden können (6, 17).

Allerdings sind bisher keine spezifischen medikamentösen Therapien zugelassen, die direkt auf die übergeordnete Behandlung aller Erkrankungen, die unter der Bezeichnung CKD zusammengefasst werden, abzielen. Derzeitige Therapieansätze verfolgen lediglich den Ansatz, die Progression durch die Behandlung der Symptome und Folgeerkrankungen zu verlangsamen. Zudem besteht eine Diskrepanz zwischen den Therapieempfehlungen, den zugelassenen Therapieoptionen und dem zu erwartenden Therapieerfolg (59, 60). So wird die Grunderkrankung CKD aktuell primär durch den Einsatz der Blutdrucksenker ACE-I oder ARB behandelt. Häufige Komorbiditäten und Folgeerscheinungen wie Diabetes, Hypertonus, Dyslipidämie, oder Anämie werden entsprechend der zugelassenen Wirkstoffe therapiert. Allerdings können diese Behandlungsansätze die Progression der Erkrankung nicht maßgeblich verlangsamen und weisen nur eine geringe Wirksamkeit hinsichtlich Krankheitsprogression und der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse auf. Die Progression der CKD und die Behandlung kardiovaskulärer Ereignisse ist zudem mit einem hohen Therapieaufwand und hohen Gesundheitsausgaben assoziiert (61).

Die Behandlungskosten für CKD-Erkrankte im Vergleich zu nicht CKD-Erkrankten sind etwa drei- bis zu > 15-fach erhöht und korrelieren mit dem Stadium des Funktionsverlusts der Niere (61). So fallen in Deutschland für einen CKD-Patienten im CKD-Stadium G3 Therapiekosten von durchschnittlich 8.000 € im Jahr an. Ein dialysepflichtiger Patient ist mit durchschnittlich 44.400 € bis 54.000 € im Jahr noch deutlich kostenintensiver (61, 62). Ein zusätzlicher Faktor sind zudem die Begleiterscheinungen wie Hypertonus, Diabetes mellitus und Anämie. Besonders die Anämie ist wegen der schwerwiegenden gesundheitlichen Einschränkungen ein zentraler Bestandteil der klinischen Nephrologie und bedarf häufig einer kostenintensiven Therapie (63, 64). Das Ausmaß der Anämie korreliert oft mit der Schwere der CKD, so dass Patienten mit fortgeschrittener CKD regelmäßig Medikamente wie ESA benötigen (65). Da der Einsatz von ESA mit erheblichen Gesundheitsrisiken wie Schlaganfall oder Tod verbunden ist, sollten diese nur bei einer schweren, symptomatischen Anämie eingesetzt werden. Zudem sollten während der ESA-Behandlung kardiovaskuläre Risikoreduktionstherapien angewendet werden, um einen plötzlichen Herztod zu vermeiden und eine intravenöse Eisentherapie sollte verabreicht werden, um einer durch Eisenmangel induzierten Thrombozytose entgegenzuwirken (66).

Insgesamt zeigt sich in der Indikation CKD nach wie vor ein hoher Bedarf an innovativen Therapieoptionen, die zum einen das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen oder gar verhindern, die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität zu senken und gleichzeitig gut verträglich sind.

Dapagliflozin kann als neu zugelassenes Medikament für die Behandlung der CKD die renale und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität effektiv reduzieren. Zudem weist Dapagliflozin ein gutes Sicherheitsprofil auf, was im Einklang mit den Ergebnissen früherer Studien und der Erfahrung aus dem Versorgungsalltag steht. Dapagliflozin kann zusätzlich zur bereits bestehenden, umfassenden Versorgung der Symptome und Komorbiditäten einer CKD, als erster direkt für die Behandlung der CKD zugelassener Wirkstoff gezielt eingesetzt werden (2, 58, 67).

Im Rahmen der DAPA-CKD Studie konnte unter zusätzlicher Gabe von Dapagliflozin zur bestehenden Hintergrundtherapie (*standard of care*, SoC)

- das Risiko für die Gesamtmortalität um 31 % gegenüber dem Vergleichsarm (Placebo + SoC) verbessert werden,
- das Risiko für den renalen kombinierten Endpunkt bestehend aus einer $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem (*cardio vascular*, CV) Tod um 39 %, sowie
- das Risiko für Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen um 49 %

gegenüber dem Vergleichsarm (Placebo + SoC) reduziert werden.

Gleichzeitig traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse statistisch signifikant seltener unter Behandlung mit Dapagliflozin auf und die Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten konnte unter Dapagliflozin hinsichtlich der Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben verzögert werden, was aufgrund des progredienten Charakters der Erkrankung besonders relevant für die Patienten ist.

Somit zeigt Dapagliflozin eine in der Indikation CKD bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine Verringerung der Gesamtmortalität, eine patientenrelevante Verbesserung der renalen und kardiovaskulären Morbidität und eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen.

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.

Weltweit leiden ungefähr 700 Millionen Menschen an einer CKD (58, 68, 69) und es ist von einer weiteren Steigerung der Patientenzahlen auszugehen. So wurde seit 1990 ein Anstieg der globalen Prävalenz um 29,3 % beobachtet (68). Prognosen gehen davon aus, dass die CKD im Jahr 2040 die weltweit fünft häufigste Todesursache noch vor Diabetes und Alzheimer sein wird (21).

Bei der Bestimmung der globalen Prävalenz der CKD wurden trotz der relativen Übereinstimmung der Ergebnisse aktueller Studien starke regionale Schwankungen in verschiedenen Ländern der Welt berichtet (9, 69). Eine Publikation nennt CKD-Prävalenzen ohne Einschränkung auf CKD-Stadien von jeweils 24 % in Saudi Arabien und Belgien, 18 % in Polen und jeweils 16 % in Singapur sowie dem Vereinigten Königreich (69). In einem Review aus dem Jahr 2017 wurden CKD-Prävalenzen in den Stadien G3-5 von 1,7 % in China, 3,1 % in Kanada, 5,8 % in Australien und 6,7 % in den USA zusammengetragen (70). Allerdings verweisen die Autoren darauf, dass nicht beurteilt werden kann, ob diese Zahlen zuverlässig oder vielmehr über- oder unterschätzt sind (70). Regional bedingte Unterschiede der CKD-Hauptursachen (vergleiche Abschnitt 3.2.1), der ärztlichen Versorgung, der Diagnoseraten oder des soziodemographischen Index eines Landes beeinflussen wahrscheinlich die Prävalenz (9). Hinzukommend können die Angaben zu den Prävalenzen in einer bestimmten Region aufgrund unterschiedlicher Messmethoden der eGFR stark voneinander abweichen (71, 72). Die Bestimmung der eGFR kann zum Beispiel durch die *Chronic-Kidney-Disease-Epidemiology-Collaboration*-Formel (CKD-EPI-Formel) entweder basierend auf dem Kreatinin-Spiegel oder auf dem Kreatinin-Cystatin-Spiegel, durch die amerikanische *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) Formel oder durch die überarbeitete Lund-Malmö (LM) Formel erfolgen (18, 71). Zudem ist es möglich, dass die eGFR auf Einmalmessungen beruht und nicht in einer zweiten Messung bestätigt wurde sowie dass der zeitliche Verlauf nicht berücksichtigt wurde (70). In vielen Ländern (so auch in Deutschland) wird zudem die UACR nicht regelmäßig bestimmt, wodurch die Albuminurie, ein Indikator der CKD, häufig unbemerkt bleibt (73).

Auch eine standardisierte Re-Analyse bereits publizierter Studien zeigte im europäischen Vergleich stark abweichende CKD-Prävalenzen (22). Die CKD-Prävalenz wurde alters- und geschlechtsstandardisiert auf die Bevölkerung der 27 Mitgliedsstaaten der Europäischen Union bezogen und die eGFR mit der CKD-EPI Formel neu berechnet (22). Die altersstandardisierten CKD-Prävalenzen (20-74 Jahre) in den CKD-Stadien G1-5 schwankten von 3,3 % in Norwegen, über 4,8 % in den Niederlanden sowie 9,8 % in Spanien bis hin zu 17,3 % in Deutschland (22). In einer zweiten Untersuchung wurden basierend auf einer systematischen Literaturrecherche die CKD-Stadien gemeinsam mit der Albuminurie zur Risikoabschätzung betrachtet (69). Zunächst wurden dabei Prävalenzen der CKD in den Stadien G3-5 von 2 %-3 % in China, 3 % in Italien und 6 %-17 % in den USA beschrieben und somit weitere regionale Unterschiede aufgezeigt. Bei der Betrachtung der Kombination aus der GFR über die Stadien G2-5 und der Albuminurie über die Stadien A1-3 wurden insgesamt 24,8 %-51,4 % der Studienteilnehmer aus den untersuchten Populationen in das Stadium des geringen Risikos (niedriges Risiko) nach den KIDGO Richtlinien von 2012 gruppiert (Risikoeinstufung gemäß Abbildung 3-2). Weitere 3,7 %-13,4 % fielen in die Gruppe mit mäßig erhöhtem Risiko, 0,9 %-5,6 % wiesen ein erhöhtes Risiko und 0,3 %-4,8 % ein stark erhöhtes Risiko auf (69). Bei der Betrachtung der CKD-Erkrankten der höchsten Risikogruppe (stark erhöhtes Risiko) unterscheiden sich die Prävalenzen zwischen den Ländern stark: während für China Prävalenzen von 0,3 %-0,4 % und in Italien 0,4 % beschrieben wurden, lag diese in den USA zwischen 1,1 %-4,8 % (69).

Das eine CKD-Erkrankung meist im fortgeschrittenen Alter auftritt, beeinflusst das Alter die Berechnung der Prävalenz zusätzlich. In älteren Studien wurde beobachtet, dass in den westlichen Ländern häufiger Frauen als Männer an einer CKD erkranken. Zum Beispiel konnte in der Schweizer Studie *Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults* (SAPALDIA) aus dem Jahr 1991 gezeigt werden, dass ein Unterschied in der Prävalenz der reduzierten Nierenfunktion gemessen über die eGFR bei Frauen deutlich häufiger auftritt und sich dieses Phänomen mit dem Alter verstärkt (74). So wiesen lediglich 13 % der Studienteilnehmer über 65 Jahren eine reduzierte eGFR auf, hingegen jedoch 36 % der Studienteilnehmerinnen über 65 Jahre (74). Neuere Studien wie die europäische Vergleichsstudie von Bück et al. aus dem Jahr 2016 weisen hingegen darauf hin, dass bei der CKD ausgewogene Geschlechterverhältnisse vorliegen (22). Auch in einer Krankenkassendatenanalyse des Wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) spiegelt sich die ausgewogene Verteilung der CKD zwischen den Geschlechtern wider (23). Diese beobachtete Verschiebung könnte im Zusammenhang mit einer besseren Diagnoserate stehen und somit auch ein Faktor für die beobachtete, steigende globale Prävalenz der CKD sein (21).

Zusammenfassend ist die Übertragung weltweiter, US-amerikanischer oder europäischer epidemiologischer Daten auf den deutschen Versorgungskontext auf Grund der heterogenen Messmethodik und dadurch, dass sich die Ursachen der CKD global sehr stark unterscheiden sowie sich die Bevölkerungen ethnisch zum Teil anders zusammensetzten, schwer durchführbar (75).

In Deutschland geht die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN) auf ihrer Website von ca. 9 Millionen Menschen mit einer CKD aus (76). Dabei beruft sich die DGfN auf eine Pressemitteilung der internationalen Nierengesellschaften (Amerikanische Gesellschaft für Nephrologie (ASN), Internationale Gesellschaft für Nephrologie (ISN), Europäische Nierenvereinigung - Europäische Vereinigung für Dialyse und Transplantation (ERA-EDTA)) vom 27.06.2018. Darin wird beschrieben, dass 10,4 % der Frauen und 11,8 % der Männer an einer CKD leiden. Die DEGAM schätzt die Prävalenz für die CKD-Stadien G3-5 auf bis zu 10 % für die deutsche Bevölkerung über 18 Jahre (17). Allerdings sind die Daten zur Inzidenz und zur Prävalenz in Deutschland nach Aussagen der DEGAM nicht verlässlich (17). Da die Anfangsstadien der CKD häufig symptomfrei verlaufen, werden viele Patienten nicht oder erst spät diagnostiziert, sodass in vielen Ländern mit einer hohen Dunkelziffer (bis zu 44 %) an CKD-Patienten zu rechnen ist (7, 8).

Basierend auf den oben beschriebenen Unsicherheiten wurden für die Dossiererstellung zur Ermittlung und Darstellung der Inzidenz und Prävalenz der CKD in Deutschland eine händische Literaturrecherche sowie eine Krankenkassenanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden im Folgenden dargestellt.

Prävalenz der CKD in Deutschland aus publizierten Daten

In einer nicht-systematischen Freihandsuche bei PubMed und anderen Suchmaschinen wurde nach Originalstudien (primär Literatur) zur Prävalenz und Inzidenz der CKD in Deutschland gesucht. Dabei wurden bei PubMed und über eine weitere Suchmaschine (Google Scholar) nach den Begriffen *CKD*, *Prevalence*, *Epidemiology* und *Germany* im Titel und Abstract (Suchstrings: ((CKD [Title/Abstract]) AND (Prevalence [Title/Abstract])), ((CKD [Title/Abstract]) AND (Prevalence [Title/Abstract])) AND (Germany [Title/Abstract])) sowie frei gesucht. Zusätzlich wurden Zitate in den identifizierten Referenzen weiterverfolgt. Die gefundene Literatur wurde nach den folgenden Kriterien selektiert: Damit eine Studie eingeschlossen werden konnte musste sie

- (i) eine originale Studie sein bzw. bereits vorhandene Daten neu analysiert haben und
- (ii) Daten aus Deutschland beinhalten.

Eine Studie wurde ausgeschlossen, wenn

- (iii) nur Zitate, keine originalen Studiendaten oder Berechnungen vorhanden waren und
- (iv) die Berechnungen ausschließlich für eine bestimmte Gruppe wie zum Beispiel CKD bei Diabetes oder CKD bei Hypertonus erfolgten.

Das Ergebnis der Suche ergab ein sehr variables Bild der CKD in Deutschland. Insgesamt wurden 7 Publikationen identifiziert, welche die Prävalenz der CKD thematisieren (22, 71, 72, 75, 77-79) und die beschriebenen Kriterien erfüllen. Allerdings hat die Studie von Brück et al. aus dem Jahr 2016 (22) Daten bereits publizierter Studien neu analysiert und die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS-1) wurde zweimal ausgewertet (71, 75) (Tabelle 3-1). Die Angaben zur Prävalenz der CKD variieren stark. Für die CKD-Stadien G1-5 wurden Prävalenzen von 16,4 % bis zu 37,9 % ermittelt und für die CKD-Stadien G3-5 Prävalenzen von 2,1 % bis 6,9 %. Diese Schwankungen begründen sich in den speziellen Bedingungen der einzelnen Studien, wie z. B. der Altersstruktur der Studienteilnehmer, der regionalen Begrenzung sowie der Berechnung der eGFR. Im Folgenden sind diese Punkte näher diskutiert.

Tabelle 3-1: Eingeschlossene Publikationen zur Ermittlung der Prävalenz der CKD in Deutschland aus publizierten Daten

Referenz	Regional/National (Studie)	CKD-Stadien	Prävalenz der CKD-Stadien in % (95 %-KI) ^a	eGFR Bestimmung	Alter in Jahren
Zhang et al. 2009 (79)	regional: Saarland (ESTHER ^b)	CKD G1-G5 CKD G1 CKD G2 CKD G3 CKD G4-G5	17,4 4,6 4,7 17,0 0,4	MDRD-Formel	> 50-74
Aumann et al. 2015 (77)	regional: Mecklenburg-Vorpommern (SHIP-1 ^c)	CKD G3-G5 CKD G3-G5 & UACR > 30 mg/g	5,9 (5,1-6,8) 3,0 (2,5-3,7)	CKD-EPI Kreatinin-Cystatin C Formel	31-82
	regional: Augsburg (KORA F4 ^d)	CKD G3-G5 CKD G3-G5 & UACR > 30 mg/g	3,1 (2,5-3,7) 1,4 (1,0-1,9)		
Girndt et al. 2016 (75)	national: (DEGS-1 ^e)	CKD G3-G5 CKD G3-G5 & UACR > 30 mg/g	2,3 (1,9-2,6) 12,7	CKD-EPI Kreatinin-Cystatin C Formel	18-79
Brück et al. 2016 (22)	regional: Mecklenburg-Vorpommern (SHIP ^e)	CKD G1-G5 CKD G3-G5	17,3 (16,5-18,1) 5,9 (5,2-6,6)	CKD-EPI Formel	20-74
Ebert et al. 2017 (72)	regional: Berlin (BIS ^f)	CKD G1-G5	37,9	CKD-EPI Formel	> 70
König et al. 2017 (78)	regional: Berlin (BASE-II ^g)	CKD G1-G5	16,4	CKD-EPI Formel	60-80
Trocchi et al. 2017 (71)	national: (DEGS-1 ^e)	CKD G3-G5	3,8 (3,3-4,4) [2,3 (1,9-2,7)]	CKD-EPI Formel [CKD-EPI Kreatinin-Cystatin C Formel]	18-79

Referenz	Regional/National (Studie)	CKD-Stadien	Prävalenz der CKD-Stadien in % (95 %-KI) ^a	eGFR Bestimmung	Alter in Jahren
<p>a: Prävalenz der CKD-Stadien innerhalb der jeweiligen Studienpopulation</p> <p>b: ESTHER: Epidemiologische Studie zu Chancen der Verhütung, Früherkennung und optimierten Therapie chronischer Erkrankungen in der älteren Bevölkerung</p> <p>c: SHIP-1: <i>Study of Health in Pomerania</i></p> <p>d: KORA F4: Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg</p> <p>e: DEGS-1: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland</p> <p>f: BIS: Berliner Initiative Studie – Epidemiologie der Nierenfunktion im Alter</p> <p>g: BASE-II: Berliner Altersstudie II</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Beim Vergleich der identifizierten Publikationen fällt auf, dass nur die „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS) flächendeckende Daten für Deutschland präsentiert. Bei der Auswertung der Daten der DEGS zweier unterschiedlicher Publikationen wird deutlich, dass die gemessenen Prävalenzen identisch sind (71, 75). In der Studie von Girndt et al. wurde eine Prävalenz von 2,3 % (95 %-KI: 1,9 %-2,6 %) für die CKD-Stadien G3-5 unter Verwendung der CKD-EPI Kreatinin-Cystatin C-Formel beschrieben (75). Dieser Wert wurde in einer zweiten Publikation von Trocchi et al. bestätigt (71). Zusätzlich wurden in der zweiten Studie unterschiedliche Methoden zur Auswertung der eGFR genutzt und bei Anwendung der weit verbreiteten sowie allgemein gültigen CKD-EPI Formel wurde eine Prävalenz von 3,8 % (95 %-KI: 3,3 %-4,4 %) für die CKD-Stadien G3-5 errechnet (71).

Die weiteren 5 Publikationen nutzen regionale Studien als Grundlage. Hierbei wurden Untersuchungen in vier verschiedenen deutschen Regionen wie dem Saarland (Epidemiologische Studie zu Chancen der Verhütung, Früherkennung und optimierten Therapie chronischer Erkrankungen in der älteren Bevölkerung (ESTHER)), Mecklenburg-Vorpommern (*Study of Health in Pomerania* (SHIP-1)), Augsburg (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA F4)) und Berlin (Berliner Initiative Studie – Epidemiologie der Nierenfunktion im Alter (BIS) sowie Berliner Altersstudie II (BASE-II)) durchgeführt. Es wurden dabei Prävalenzen von 3,1 % in Augsburg bis 5,9 % in Mecklenburg-Vorpommern für die CKD-Stadien G3-G5 beschrieben (77) (Tabelle 3-1). Die Autoren begründen diese regionalen Unterschiede in der Prävalenz durch ein höheres Vorhandensein von CKD-Risikofaktoren wie T2DM, Hypertonus und Fettleibigkeit in Mecklenburg-Vorpommern im Vergleich zu Augsburg (77). Als Konsequenz sind die regionalen Studien nicht für Berechnungen zur Prävalenz der CKD in Deutschland repräsentativ.

Ein weiterer Faktor, der eine mögliche Vergleichbarkeit der berichteten Prävalenzen erschwert, ist die Bestimmung der eGFR. In den identifizierten Studien wurden drei verschiedene Methoden zur Bestimmung der eGFR verwendet (Tabelle 3-1). Zhang et al. 2009 (79) haben die MDRD-Formel verwendet. In den Publikationen von Aumann et al. 2015 (77) sowie Girndt et al. 2016 (75) wurde die CKD-EPI Kreatinin-Cystatin C-Formel angewendet, die sowohl den Kreatinin als auch den Cystatin-Wert im Blut zur Berechnung der eGFR einbezieht (80). Die weiteren vier Publikationen nutzten die CKD-EPI-Formel, teilweise auch im Vergleich zu anderen Methoden (71, 77). Die CKD-EPI-Formel ist derzeit die allgemein gültige sowie weit verbreitete Formel zur Bestimmung der eGFR, da sie präziser ist als die MDRD-Formel und die CKD-EPI Kreatinin-Cystatin C Formel wird nicht flächendeckend angewandt (18, 80). Somit sind die identifizierten Studien (Tabelle 3-1) nur bedingt vergleichbar. Basierend auf der Tatsache, dass die Methoden zur Bestimmung der eGFR auch einen Einfluss auf die Stadieneinteilung haben (80), sind zusätzliche Unterschiede zwischen den Studien zu erwarten.

Die Altersstruktur der Studienteilnehmer in einzelnen Studien erlauben zusätzlich keinen eindeutigen Vergleich der Prävalenzen und keine Extrapolation der Prävalenz auf die Zielpopulation erwachsener Patienten mit einer CKD in Deutschland. In den regionalen Studien aus Berlin und aus dem Saarland wurden lediglich Studienteilnehmer im fortgeschrittenen Alter ab 50 Jahren (79), 60 Jahren (78) bzw. 70 Jahren (72) eingeschlossen. Diese Studien betrachteten zudem alle fünf CKD-Stadien. Zwar ist die CKD überwiegend eine Krankheit von Patienten im fortgeschrittenerem Alter (2, 17, 22), dennoch können diese drei Studien nicht als repräsentativ für die Gesamtbevölkerung in Deutschland angesehen werden, da auch jüngere Menschen eine CKD erleiden können. Daher kann nur die Deutschland insgesamt betrachtende DEGS Studie (71, 75) als ausreichend repräsentativ angesehen werden.

Die Erfassung der CKD bei gleichzeitiger Betrachtung von eGFR und UACR wurde in drei der identifizierten Studien thematisiert (75, 77). Hierbei ist auffällig, dass sich die Prävalenzen stark unterscheiden. So wurden in den regionalen Untersuchungen Prävalenzen von 1,4 % (95 %-KI: 1,0 %-1,9 %) in Augsburg bis 3,0 % (95 %-KI: 2,5 %-3,7 %) in Mecklenburg-Vorpommern beschrieben (77) (Tabelle 3-1). In der nationalen DEGS wurde eine Prävalenz von 12,7 % beschrieben, wenn die UACR mit berücksichtigt wird (75).

Zusammenfassend ergeben sich Unsicherheiten zur Darstellung der Prävalenz der CKD in Deutschland auf Basis der verfügbaren Literaturangaben. Unter den identifizierten Studien liefert die DEGS Studie und ihre Nachfolgerstudie die DEGS1 die aussagekräftigste Evidenz. So handelt es sich bei der Nachfolgerstudie DEGS1 um eine umfassende prospektive Beobachtungsstudie, bei der im Zeitraum von 2008 bis 2011 durch ärztliche Befragungen und körperliche Untersuchungen Informationen zum Gesundheitszustand der in Deutschland lebenden Erwachsenenbevölkerung erhoben wurden (71). An der Studie waren Studienzentren in ca. 180 Städten und Gemeinden beteiligt und es gingen Daten zur renalen Filtrationsrate von 7.001 deutschen Erwachsenen ein. In der DEGS1 Studie wurde die eGFR anhand unterschiedlicher Methoden berechnet und mittels der weit verbreiteten sowie allgemein gültigen CKD-EPI Formel einheitlich ausgewertet.

Basierend auf den Angaben zur eGFR konnte in der DEGS1 eine Prävalenz der CKD G3-G5 von 3,8 % (95 %-KI: 3,3 %-4,4 %) bestimmt werden (71). Dies entspräche bei etwa 83,2 Millionen Einwohnern in Deutschland (81) rund 3,2 Millionen CKD-Erkrankten in Deutschland. Unter Berücksichtigung, dass 87,82 % der deutschen Bevölkerung in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert sind (82), entspräche dies etwa 2,8 Millionen GKV-Versicherten.

Aufgrund der Unsicherheiten, die sich aus publizierten Datenquellen ergeben, wurde eine retrospektive Routinedatenanalyse von Krankenkassendaten durchgeführt, um die Inzidenz und Prävalenz der CKD in Deutschland zu bestimmen.

Bestimmung der Zielpopulation aus einer retrospektiven Routinedatenanalyse von Krankenkassendaten

Aufgrund der zuvor genannten Limitationen der im Rahmen der Literaturrecherche identifizierten epidemiologischen Daten zur CKD in Deutschland wurde für das vorliegende Nutzendossier zusätzlich eine retrospektive Routinedatenanalyse beim WIG2 beauftragt. Ziel war es, zusätzliche Daten zur Prävalenz und Inzidenz der CKD in Deutschland zu erfassen.

Die Analyse basiert auf der anonymisierten Forschungsdatenbank des WIG2-Instituts. Die Forschungsdatenbank enthält über den Zeitraum 2010-2018 längsschnittlich verknüpfbare Abrechnungs- und Sozialdaten von ca. 4 Millionen gesetzlich Versicherten über alle Leistungsbereiche der GKV. Die verfügbaren Informationen umfassen Angaben zur Versichertendemografie (z. B. Alter, Geschlecht, Wohnregion) und zu Leistungen und assoziierten Kosten der ambulanten ärztlichen Versorgung, stationären Versorgung sowie Arzneimitteltherapie, Heil- und Hilfsmittel und häusliche Krankenpflege. Die Daten sind hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung in Deutschland repräsentativ und die Größe der Stichprobe ist ausreichend, um die Prävalenz der CKD in Deutschland zu ermitteln (23, 83).

Zur Bestimmung der CKD-Prävalenz in Deutschland wurden für die Analyse der WIG2-Datenbank die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien definiert:

Einschlusskriterien:

1. Die Studienteilnehmer waren in den 24 Monaten vor Indexdatum (*pre-index period*) durchgehend versichert.
2. Die Studienteilnehmer waren in den 3 Monaten nach Indexdatum (*post-index period*) durchgehend versichert.
3. Die Studienteilnehmer waren zum Indexdatum 18 Jahre oder älter.
4. Die Studienteilnehmer hatten in den 12 Monaten vor dem Indexdatum mindestens eine stationäre Haupt- oder Nebendiagnose oder mindestens zwei ambulante gesicherte Diagnosen der CKD auf Grundlage der folgenden medizinischen Diagnosen (Tabelle 3-2) nach der Internationalen Statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD, *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*): CKD: ICD-10-GM N18.1, N18.2, N18.3, N18.4, N18.5, N18.8, N18.9, N19, I12.0, I13.1, I13.2.

Ausschlusskriterien:

1. Die Studienteilnehmer hatten im Indexquartal oder in den 24 Monaten vor dem Indexdatum eine der folgenden medizinischen Diagnosen:
 - a. Autosomal-dominante oder autosomal-rezessive polyzystische Nierenkrankheit (ICD-10-GM Q61.1, Q61.2, Q61.3)
 - b. Lupus-Nephritis (ICD-10-GM M32.1, ICD-10-GM N08.5 oder N16.4)
 - c. Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA)-assoziierte Vaskulitis (ICD-10-GM I77.6).

In einer zusätzlichen Analyse wurde die Betrachtung der CKD-Prävalenz und -Inzidenz zudem anhand einer bestehenden Vortherapie mit einem ACE-I oder einem ARB eingeschränkt. Dies hatte zum Ziel, die Zielpopulation von erwachsenen Patienten mit einer CKD mit einer leitliniengerechten Vorbehandlung näher zu beschreiben (6, 17). Dafür wurde der folgende Einschlussgrund hinzugefügt:

5. Die Studienteilnehmer wurden im Indexquartal oder im vorhergehenden Quartal mit einer Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz identifiziert anhand mindestens einer Verordnung eines ACE-I (ATC C09A, C09B) oder Angiotensin-II Rezeptorblocker (ATC C09C, C09D) (23, 83).

Der Einschluss dieser Patienten erfolgte in Einklang mit der Leitlinie der KDIGO (6). Darin wird empfohlen, dass ein ARB oder ACE-I bei diabetischen Erwachsenen mit einer CKD und einer UACR von 30-300 mg/g (UACR-Stadium A2) eingesetzt wird. Bei einer UACR \geq 300 mg/g (UACR-Stadium A3) sollten ACE-I oder ARB sowohl bei diabetischen als auch bei nicht-diabetischen Erwachsenen mit einer CKD eingesetzt werden (6). Dieses Vorgehen entspricht auch der Festlegung der zVT des G-BA aus dem Beratungsgespräch von 2016 (59) und der Anpassung der zVT von 2021 (60).

Tabelle 3-2: ICD10-GM-Codes zur Identifikation der CKD und den entsprechenden Kohorten für die retrospektive Querschnittsanalyse

ICD	Beschreibung
N18.1	CKD Stadium G1
N18.2	CKD Stadium G2
N18.3	CKD Stadium G3
N18.4	CKD Stadium G4
N18.5	CKD Stadium G5
N18.8	Sonstige chronische Nierenkrankheit
N18.9	Chronische Nierenkrankheit, nicht näher bezeichnet
N19	Nicht näher bezeichnete Niereninsuffizienz
I12.0	Hypertensive Nierenkrankheit mit Niereninsuffizienz
I13.1	Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit mit Niereninsuffizienz
I13.2	Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit mit (kongestiver) Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz
Quelle: (23, 83) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Der gewählte Studienindexzeitraum wurde vom 01. Januar 2018 bis zum 31. Dezember 2018 festgelegt. Die Studienpopulation und die Studienkohorten wurden dabei jeweils quartalsweise innerhalb des Studienindexzeitraums anhand der Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossen. Der erste Tag des Quartals wurde jeweils als Indexdatum innerhalb des Quartals verwendet. Für Patienten, die anhand dieses Selektionsschrittes in verschiedene Quartale eingeschlossen wurden, wurde das jeweilige früheste Indexdatum als patientenindividuelles Indexdatum innerhalb der Analyse verwendet. Die somit gebildete Studienpopulation wurde anschließend verwendet, um die ermittelten Prävalenzen und Inzidenzen zu der Gesamtzahl der Versicherten in der GKV in Bezug zu setzen. Prävalente Patienten wurden dabei als inzidente Fälle interpretiert, wenn in den 3 Jahren vor dem Indexdatum keine CKD-Diagnose vorlag.

Die Berechnung der Fallzahlen auf die Gesamtzahl der Versicherten in der GKV erfolgte mittels direkter Standardisierung nach Alter und Geschlecht. Die individuelle Abgrenzung der Altersgruppen sowie die Zahl der Versicherten in der GKV-Population in den Altersgruppen im jeweiligen Jahr wurden dabei der Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (KM6-Statistik) entnommen (23, 83).

Die Ermittlung der Prävalenzen und Inzidenzen erfolgte getrennt nach Altersgruppe und Geschlecht. Details zur Methodik sind im Studienbericht des WIG2-Instituts näher beschrieben. (23, 83).

Basierend auf den Einschlusskriterien befinden sich in der Studienpopulation sowohl Patienten mit einer gesicherten CKD-Diagnose für ein CKD-Stadium als auch Patienten mit einer unspezifischen Diagnose zum Stadium der CKD. Patienten mit gesicherter Diagnose für ein CKD-Stadium wurde das jeweilig schlechteste Stadium der CKD innerhalb des Beobachtungsjahres zugeordnet. Für die Patienten mit einer unspezifischen CKD-Diagnose erfolgte eine Hochrechnung des Patientenanteils anhand des beobachteten Anteils der Patienten mit einer gesicherten Diagnose in den jeweiligen CKD-Stadien (23, 83).

Insgesamt umfasst die WIG2-Datenbank für den Indexzeitraum Daten zu 3.147.978 Versicherten (Tabelle 3-3). Von diesen waren 3.089.276 Patienten durchgehend in den 24 Monaten vor Indexdatum versichert und somit durchgehend beobachtbar. 3.042.687 Patienten waren auch in den 3 Monaten nach Indexdatum versichert. Nach Einschränkung der Versicherten auf ein Mindestalter von 18 Jahren verblieben 2.642.323 Versicherte. Diese Anzahl an Versicherten stellt im Weiteren die Untersuchungspopulation als Ausgangsbasis für die Ermittlung der 1-Jahres-Prävalenzen und 1-Jahres-Inzidenzen dar.

Aus der Untersuchungspopulation konnten nach Einschränkung auf Patienten mit einer CKD-Diagnose 132.414 Patienten identifiziert werden. Um die Anzahl an Patienten in der gesamten CKD-Population zu bestimmen, wurden in einem letzten Schritte Versicherte ohne autosomal-dominante oder autosomal-rezessive polyzystische Nierenkrankheit, Lupus-Nephritis oder ANCA-assoziierte Vaskulitis ausgeschlossen. Somit betrug infolge der Anwendung aller definierten Ein- und Ausschlusskriterien die Anzahl an Patienten in der gesamten CKD-Population in der WIG2-Datenbank 131.101 Patienten. Um zu bestimmen, wie viele Patienten eine ACE-I oder ARB-Vorbehandlung hatten, wurde die Anzahl diagnostizierter CKD-Patienten auf Patienten mit einer gemäß Leitlinien empfohlenen Behandlung mit ACE-I oder ARB eingeschränkt. Dadurch wurden 98.422 Patienten ermittelt. Nach Ausschluss von Patienten mit einer autosomal-dominanten oder autosomal-rezessiven polyzystischen Nierenkrankheit, Lupus-Nephritis oder ANCA-assoziierte Vaskulitis ergab sich eine Anzahl von 96.748 ACE-I oder ARB vorbehandelten CKD-Patienten in der WIG2-Datenbank (Tabelle 3-3) (23, 83).

Tabelle 3-3: Ermittlung der Patientenzahlen anhand der anonymisierten Forschungsdatenbank des WIG2-Instituts

Schritt	Beschreibung	N	
		gesamte CKD-Population (ohne Vorbehandlung)	ACE-I oder ARB vorbehandelte CKD-Patienten ^a
0	Versicherte in der Datenbank im Indexzeitraum	3.147.978	
1	Durchgehend versichert in den 24 Monaten vor Indexdatum	3.089.276	
2	Durchgehend versichert in den 3 Monaten nach Indexdatum	3.042.687	
3	18 Jahre oder älter zum Indexdatum	2.642.323	
4	Versicherte mit CKD nach entsprechender Definition	132.414	
5 ^b	Versicherte mit CKD und leitliniengerechter Behandlung mit ACE-I oder ARB	/	98.422
6	Versicherte ohne autosomal-dominante oder autosomal-rezessive polyzystische Nierenkrankheit, Lupus-Nephritis oder ANCA-assoziierte Vaskulitis	131.101	96.748
Quelle: (23, 83)			
a: In der Studienpopulation CKD mit Vorbehandlung befinden sich die Studienteilnehmer, die als zusätzliches Einschlusskriterium die Vorbehandlung mit ACE-I oder ARB erhalten.			
b: Der Schritt 5 wird für die Analyse zur Bestimmung der Prävalenz aller Versicherten mit einer CKD übersprungen.			
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

In der nachfolgenden Tabelle ist die Prävalenz und die Inzidenz der CKD für die Gesamtzahl der Versicherten in der GKV dargestellt. Berechnet wurden die absoluten Patientenzahlen sowie die bestimmte Prävalenz (N/100.000) für die CKD und für die CKD-Patienten mit einer Vorbehandlung.

Tabelle 3-4: Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz der Gesamtzahl der CKD-Erkrankten sowie der CKD-Erkrankten mit Vorbehandlung in der GKV

	Inzidenz		Prävalenz	
	Basierend auf der Gesamtanzahl der Patienten in der GKV	N je 100.000 Versicherte	Basierend auf der Gesamtanzahl der Patienten in der GKV	N je 100.000 Versicherte
gesamte CKD-Population (ohne Vorbehandlung)	555.417	906	3.409.187	5.562
ACE-I oder ARB vorbehandelte CKD-Patienten ^a	407.256	664	2.520.230	4.112
Quelle: (23, 83)				
a: In der Studienpopulation CKD mit Vorbehandlung befinden sich die Studienteilnehmer, die als zusätzliches Einschlusskriterium die Vorbehandlung mit ACE-I oder ARB erhalten.				
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Durch diese retrospektive Analyse konnte eine Gesamtzahl an prävalenten Patienten von 3,41 Millionen CKD-Erkrankten innerhalb der GKV ermittelt werden. Die Inzidenz beträgt 555.417 (Tabelle 3-4). Für die CKD-Patienten mit einer Vorbehandlung mit ACE-I oder ARB (zusätzliches Einschlusskriterium) wurde eine Prävalenz von 2,52 Millionen und eine Inzidenz von 407.256 GKV-Versicherten ermittelt.

Tabelle 3-5: Alters- und geschlechtsspezifische Verteilung der Gesamtzahl der CKD-Erkrankten sowie der CKD-Erkrankten mit Vorbehandlung in der GKV

Altersgruppe (Jahre)	gesamte CKD-Population (ohne Vorbehandlung)		ACE-I oder ARB vorbehandelte CKD Patienten ^a	
	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich
18-< 20	652	618	326	66
20-< 25	3.336	2.010	1.293	578
25-< 30	5.307	4.719	2.305	1.329
30-< 35	7.520	7.110	3.645	2.532
35-< 40	11.494	9.665	5.558	3.237
40-< 45	16.957	13.430	8.848	4.622
45-< 50	31.262	23.876	18.435	10.772
50-< 55	58.508	47.780	38.457	23.726
55-< 60	90.036	75.101	63.449	43.302
60-< 65	128.054	102.826	96.510	67.864
65-< 70	177.415	146.227	139.082	105.032
70-< 75	196.581	177.949	155.693	134.551
75-< 80	326.810	331.582	259.526	255.846
80-< 85	316.463	382.827	246.952	300.556

Altersgruppe (Jahre)	gesamte CKD-Population (ohne Vorbehandlung)		ACE-I oder ARB vorbehandelte CKD Patienten ^a	
	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich
85-< 90	171.963	269.614	128.449	205.818
≥ 90	78.787	192.712	55.121	136.749
Gesamt	1.621.144	1.788.043	1.223.650	1.296.580
	3.409.187		2.520.230	

Quelle: (23, 83)

a: In der Studienpopulation CKD mit Vorbehandlung befinden sich die Studienteilnehmer, die als zusätzliches Einschlusskriterium die Vorbehandlung mit ACE-I oder ARB erhalten.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Ergebnisse der WIG2-Krankenkassendatenanalyse zur alters- und geschlechtsspezifischen Verteilung der CKD innerhalb der GKV-Population zeigen, dass die Diagnose einer CKD mit steigendem Lebensalter zunimmt und überwiegend im fortgeschrittenen Alter auftritt. Der Anteil an der gesamten CKD-Population (ohne Vorbehandlung) lag bei den 70- bis 80-jährigen bei 15 % und bei den über 80-jährigen bei 30 % (Tabelle 3-5). Ebenso konnte der Analyse entnommen werden, dass die CKD zwischen den Geschlechtern in etwa gleichverteilt auftritt.

Vergleich der Prävalenz der retrospektiven Routinedatenanalyse von Krankenkassendaten durch das WIG2-Institut mit publizierten Daten zur CKD

In der retrospektiven Routinedatenanalyse von Krankenkassendaten durch das WIG2-Institut wurde eine Prävalenz von 3,41 Millionen CKD-Patienten in der GKV (ohne Vorbehandlung mit ACE-I oder ARB), beziehungsweise 2,52 Millionen CKD-Patienten mit einer gemäß Leitlinien empfohlenen Vorbehandlung mit ACE-I oder ARB in der GKV bestimmt. Diese Werte ergäben hochgerechnet auf die gesamte Bevölkerung in Deutschland bezogen eine Prävalenz von 2,86 Millionen bis 3,88 Millionen CKD-Erkrankte (23). Diese Berechnung basiert auf der Annahme, dass im September 2020 83,19 Millionen Menschen in Deutschland lebten (81) und ca. 73,05 Millionen über die GKV versichert waren (82).

Bei der Erhebung der Inzidenz und Prävalenz der CKD anhand der Routinedaten der WIG2-Datenbank kann eine mögliche Unterschätzung oder Überschätzung der Fallzahlen nicht ausgeschlossen werden. Insbesondere das Stadium der Niereninsuffizienz ist durch die Bestimmung anhand von vorliegenden ICD-Codes, und das Nicht-Vorhandensein von Laborwerten zur eGFR, möglicherweise nicht vollständig erfasst. Auch eine mögliche Untererfassung der häufig für eine Diagnose der CKD relevanten Albuminurie kann anhand der Routinedaten nicht erfolgen, sodass hier möglicherweise von einer Unterschätzung auszugehen ist, da in Deutschland die Albuminurie nur selten erhoben und zur Diagnose herangezogen wird (73).

Beim Vergleich der retrospektiven Routinedatenanalyse mit den publizierten Daten wird jedoch deutlich, dass die Daten der Studie von Trocchi et al., basierend auf den Daten der DEGS (71), sehr nah an den ermittelten Zahlen der Routinedatenanalyse des WIG2-Instituts liegen. Mit einer Prävalenz von 3,8 % (95 %-KI: 3,3 %-4,4 %) aus der DEGS (71) konnten etwa 3,16 Millionen prävalente CKD-Erkrankte in Deutschland und 2,78 Millionen prävalente GKV Versicherte bestimmt werden, gegenüber 3,41 Millionen prävalenten GKV Versicherten aus der WIG2-Analyse. Hinsichtlich der Altersverteilung konnten ebenfalls vergleichbare Ergebnisse zwischen der WIG2-Analyse und der DEGS1 Studie gezeigt werden. So wurde in der DEGS 1 Studie eine Prävalenz der CKD von 0,4 % für unter 60-jährige, von 7,8 % für die 60- bis 69-jährigen und von 19,2 % für die 70- bis 79-jährigen bestimmt (71). In der WIG-2-Analyse lag der Anteil der unter 60-jährigen mit einer CKD-Diagnose bei 1,0 %, der 60- bis 69-jährigen bei 6,2 % und der 70- bis 79-jährigen bei 15,3 % (23). Die Zunahme der Prävalenz mit fortschreitendem Alter ist zum einen darin begründet, dass durch den kontinuierlichen Verlust an Nephronen mit zunehmendem Alter eine natürliche Abnahme der Nierenfunktion einsetzt und zum anderen darin, dass die häufigen Ursachen einer CKD wie Hypertonus und Diabetes mellitus ebenso mit dem Alter zunehmen (1-4, 74). Zudem können Risikofaktoren wie langjähriges Rauchen und Fettleibigkeit mit der Zeit negative Auswirkungen auf den Organismus und die Nierenfunktion haben (1, 74).

In der Gesamtschau ist zu berücksichtigen, dass in der WIG2-Datenbank ungefähr 4 Millionen Versicherte als Datengrundlage dienten (23) und in der DEGS Studie lediglich 7.001 Studienteilnehmer inkludiert waren. Somit kann von einer höheren Belastbarkeit der Daten der Routinedatenanalyse ausgegangen werden.

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.

Hinsichtlich der Veränderung der Prävalenz der CKD in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre, können keine konkreten Zahlen abgeschätzt werden, da keine validen Daten zur Entwicklung zur Prävalenz aus den vergangenen Jahren vorliegen. Internationale Studien weisen jedoch darauf hin, dass es einen kontinuierlichen Anstieg CKD-Erkrankter in den nächsten Jahren geben wird. Basierend auf den Ergebnissen der *National Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES), mit denen der Gesundheitszustand der US-Bevölkerung von 1988 bis 2016 anhand einer Stichprobe von ca. 54.000 Bürgern untersucht wurde, konnte seit 2005 eine stetige Zunahme der CKD-Prävalenz um etwa 0,1 % alle zwei Jahre beobachtet werden (84). Dafür wurden die Daten zu Patienten kaukasischer Herkunft ausgewertet, bei denen eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m² und/oder eine UACR ≥ 30 mg/g vorlag. Wird eine vergleichbare Entwicklung der Prävalenz für Deutschland bei einem gleichbleibenden Bevölkerungsstand von ca. 83,19 Millionen Menschen angenommen (81), steigt die Prävalenz der CKD bis zum Jahr 2027 auf 3.119.202-4.131.402 Patienten an (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Entwicklung der Prävalenz der CKD innerhalb der nächsten 5 Jahre

Zeitraum	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Anteil an CKD-Patienten in Deutschland	3,45 %- 4,67 %	3,50 %- 4,72 %	3,55 %- 4,77 %	3,60 %- 4,82 %	3,65 %- 4,87 %	3,70 %- 4,92 %	3,75 %- 4,97 %
Prävalenz	2.869.630- 3.881.830	2.911.225- 3.923.425	2.952.821- 3.965.021	2.994.416- 4.006.616	3.036.011- 4.048.211	3.077.606- 4.089.806	3.119.202- 4.131.402
Quelle: (81, 84)							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Als ursächlich für den Anstieg der CKD wird die Zunahme von Komorbiditäten und Ursachen der CKD wie Diabetes mellitus und Hypertonus und Risikofaktoren wie Adipositas beschrieben (9, 85). Neben diesen Faktoren könnte in Deutschland vor allem der demographische Wandel zu einem Anstieg der CKD-Prävalenz führen. Da die Nierenfunktion mit zunehmendem Alter abnimmt, ist aufgrund des prognostizierten ansteigenden Durchschnittsalters der deutschen Bevölkerung von einer weiteren Zunahme der CKD-Prävalenz in den kommenden fünf Jahren auszugehen. Studiendaten zeigen zudem, dass in Deutschland für die Diagnostik der CKD häufig keine Bestimmung der UACR stattgefunden hat (73). Insofern es zu einer Zunahme der UACR-Bestimmung im Rahmen der CKD-Diagnostik kommt, wäre auch mit einem Anstieg der CKD-Prävalenz im Zuge einer verbesserten Diagnoserate zu rechnen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass ein gewisser Anstieg in der Prävalenz der CKD über die nächsten fünf Jahre anzunehmen ist. Das Ausmaß des Anstieges kann nicht genau beziffert werden, bei einer angenommenen Steigerung der CKD-Prävalenz um 0,1 % innerhalb von zwei Jahren könnte die CKD bis zum Jahr 2027 auf 3.119.202-4.131.402 Patienten ansteigen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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)
Dapagliflozin (Forxiga®)	2.869.630-3.881.830	2.520.230-3.409.187
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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 Angaben zur Prävalenz der CKD in der Literatur weisen potenzielle Unsicherheiten auf. Aus diesem Grund wurde eine eigene Kassendatenanalyse beim WIG2-Institut in Auftrag gegeben, die die Spezifikationen der Zielpopulation von Dapagliflozin (Forxiga®) im Anwendungsgebiet CKD berücksichtigt.

Dabei wurden im Rahmen einer retrospektiven Routinedatenanalyse Daten von ca. 3 Millionen Versicherten untersucht. Aus dieser Stichprobe konnten ca. 2,64 Millionen Patienten, die durchgehend 24 Monate vor dem Indexdatum sowie 3 Monate nach dem Indexdatum versichert waren, und zum Indexdatum 18 Jahre oder älter waren, in die Analysepopulation einbezogen werden. Basierend auf dieser Analysepopulation wurde die Inzidenz und die Prävalenz der CKD berechnet (23).

Gemäß Zulassung ist Dapagliflozin bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der CKD. Daher wird als Obergrenze für die Zielpopulation die Anzahl prävalenter CKD-Patienten in Deutschland (definiert anhand von ICD-Codes zu spezifischen Diagnosen und nicht näher bezeichneten CKD-Diagnosen; (Tabelle 3-2)) herangezogen.

Außerdem wurde in der WIG2-Analyse ein zusätzliches Einschlusskriterium verwendet, um die CKD-Population mit einer gemäß Leitlinien empfohlenen Vortherapie mit einem ACE-I oder einem ARB zu identifizieren. Diese Population wird herangezogen, um die untere Grenze der Spanne der Dapagliflozin Zielpopulation in Deutschland zu beschreiben.

Die Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation der Zielpopulation befindet sich in Abschnitt 3.2.3. Die resultierenden Spannen liegen bei 2.869.630 bis 3.881.830 prävalenten CKD-Patienten in Deutschland und 2.520.230 bis 3.409.187 prävalenten CKD-Patienten in der GKV (23).

Im Vergleich zu den publizierten Daten zur CKD in Deutschland sind die Daten aus der WIG2-Analyse in ähnlichen Bereichen einzuordnen. Aufgrund der Größe und Repräsentativität der Stichprobe aus der WIG2-Analyse ist davon auszugehen, dass die vorliegende Kassendatenanalyse eine genauere Herleitung der CKD-Population in Deutschland ermöglicht.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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
Dapagliflozin (Forxiga®)	Erwachsene Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD).	Erheblich	2.520.230-3.409.187
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie im Rahmen der DAPA-CKD Studie gezeigt, profitieren CKD-Patienten durch die Gabe von Dapagliflozin zusätzlich zu einer leitliniengerechten Hintergrundtherapie von einer erheblichen 31%igen relativen Risikoreduktion der Gesamtsterblichkeit im Vergleich zur alleinigen leitliniengerechten Hintergrundtherapie.

In der Studie DAPA-CKD konnte weiterhin ein signifikanter Behandlungsvorteil erheblichen Ausmaßes für die Reduktion der renalen Morbidität (renaler kombinierter Endpunkt bestehend aus einer $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod und kardiovaskulärem Tod) um 39 % (95 %-KI: 28 %; 49 %) gegenüber der Vergleichstherapie und ein signifikanter Vorteil erheblichen Ausmaßes für die Risikoreduktion herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen um 49 % (95 %-KI: 24 %; 66 %) gegenüber dem Vergleichsarm gezeigt werden.

Gleichzeitig traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse statistisch signifikant seltener im Dapagliflozin-Arm auf (relative Risikoreduktion um 12 %) und das Risiko einer Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten konnte unter Dapagliflozin hinsichtlich der Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben ebenfalls reduziert werden, was aufgrund des progredienten Charakters der Erkrankung besonders relevant für die Patienten ist.

Mit Dapagliflozin steht erstmals eine zielgerichtete Behandlungsoption für die CKD mit nachgewiesener Reduktion der Gesamtsterblichkeit und des kardioresalen Risikos zur Verfügung. Für die Behandlung mit Dapagliflozin ergibt sich im Vergleich zur zVT ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Die Angabe der Anzahl der Patienten in der GKV ergibt sich aus den Berechnungen in Abschnitt 3.2.3.

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.

Als Grundlage zur Erstellung dieses Kapitels wurden die aktuellen und für Deutschland gültigen, evidenzbasierten Therapieleitlinien für die CKD sowie die damit in Zusammenhang stehenden Folgeerkrankungen verwendet. Zudem wurde in einer Freihandsuche nach internationalen und anerkannten Leitlinien recherchiert. Spezifische Informationen wurden aus den in medizinischen Datenbanken verfügbaren Reviews und Übersichtsarbeiten entnommen. Zu speziellen Fragestellungen wurde nach verfügbaren Fachpublikationen in medizinischen bibliografischen Datenbanken gesucht.

Zur Ermittlung von Prävalenz und Inzidenz der CKD wurde zum einen eine Freihandsuche nach Fachliteratur durchgeführt und basierend auf der anonymisierten Forschungsdatenbank des WIG2 eine retrospektive Routinedatenanalyse durchgeführt.

Alle Quellen sind im Text zitiert und in der Referenzliste im Abschnitt 3.2.7 aufgelistet.

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 3.2.6 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. Eckardt K-U, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *The Lancet*. 2013;382(9887):158-169.
2. Anders HJ, Peired AJ, Romagnani P. SGLT2 inhibition requires reconsideration of fundamental paradigms in chronic kidney disease, 'diabetic nephropathy', IgA nephropathy and podocytopathies with FSGS lesions. *Nephrology Dialysis Transplant*. 2020.
3. Denic A, Lieske JC, Chakkerla HA, Poggio ED, Alexander MP, Singh P, et al. The Substantial Loss of Nephrons in Healthy Human Kidneys with Aging. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28(1):313-320.
4. Hommos MS, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes in Human Kidneys with Healthy Aging. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28(10):2838-2844.
5. Prasad RM, Tikaria R. Microalbuminuria. *StatPearls*. Treasure Island (FL). 2021.
6. KDIGO. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):1-150.
7. Hirst JA, Hill N, O'Callaghan CA, Lasserson D, McManus RJ, Ogburn E, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the community using data from OxRen: a UK population-based cohort study. *British Journal of General Practice*. 2020;70(693):e285-e293.
8. Tuot DS, Plantinga LC, Hsu CY, Jordan R, Burrows NR, Hedgeman E, et al. Chronic kidney disease awareness among individuals with clinical markers of kidney dysfunction. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(8):1838-1844.
9. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, Li T, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney International*. 2018;94(3):567-581.
10. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *The Lancet*. 2017;389(10075):1238-1252.
11. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet*. 2013;382(9888):260-272.
12. Masuda T, Nagata D. Recent advances in the management of secondary hypertension: chronic kidney disease. *Hypertension Research*. 2020;43(9):869-875.

13. Shih HM, Wu CJ, Lin SL. Physiology and pathophysiology of renal erythropoietin-producing cells. *Journal of the Formosan Medical Association* 2018;117(11):955-963.
14. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *The Lancet*. 2012;379(9811):165-180.
15. Haller H. Interstitielle Fibrose der Niere. *Der Nephrologe*. 2015;10(5):389-391.
16. Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: core curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases*. 2019;74(1):120-131.
17. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). S3-Leitlinie: Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis. 2019.
18. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*. 2009;150(9):604-612.
19. Frei U, Schober-Halstenberg H-J. Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006 / 2007. 2008.
20. Zoccali C, Kramer A, Jager KJ. Chronic kidney disease and end-stage renal disease-a review produced to contribute to the report 'the status of health in the European union: towards a healthier Europe'. *NDT Plus*. 2010;3(3):213-224.
21. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *The Lancet*. 2018;392(10159):2052-2090.
22. Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, et al. CKD prevalence varies across the European general population. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;27(7):2135-2147.
23. Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsforschung (WIG2). Studienbericht "A Real-World, Observational, Retrospective Cohort Study – the Dapagliflozin (DAPA-CKD) Applicability Study in Chronic Kidney Disease". 2021.
24. Löffler I, Wolf G. Pathophysiologie der diabetischen Nephropathie. *Der Nephrologe*. 2017;12(6):391-399.
25. Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology. *European Journal of Clinical Investigation*. 2004;34(12):785-796.
26. Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2008;4(8):444-452.

27. Tuttle KR. Back to the Future: Glomerular Hyperfiltration and the Diabetic Kidney. *Diabetes*. 2017;66(1):14-16.
28. López-Novoa JM, Martínez-Salgado C, Rodríguez-Peña AB, Hernández FJL. Common pathophysiological mechanisms of chronic kidney disease: therapeutic perspectives. *Pharmacology & Therapeutics*. 2010;128(1):61-81.
29. Couser WG. Pathogenesis and treatment of glomerulonephritis-an update. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. 2016;38(1):107-122.
30. Khalighi MA, Al-Rabadi L, Chalasani M, Smith M, Kakani S, Revelo MP, et al. Staphylococcal Infection-Related Glomerulonephritis With Cryoglobulinemic Features. *Kidney international reports*. 2018;3(5):1128-1134.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV: Beratungsanforderung (2020-B-245) Verinurad und Allopurinol zur Verzögerung der Progression der Niereninsuffizienz. 2020.
32. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D. The kidney in type 2 diabetes therapy. *The review of diabetic studies : RDS*. 2011;8(3):392-402.
33. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review. *JAMA*. 2019;322(13):1294-1304.
34. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(13):1296-1305.
35. Meisinger C, Döring A, Löwel H. Chronic kidney disease and risk of incident myocardial infarction and all-cause and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women from the general population. *European Heart Journal*. 2006;27(10):1245-1250.
36. Beck H, Titze SI, Hübner S, Busch M, Schlieper G, Schultheiss UT, et al. Heart failure in a cohort of patients with chronic kidney disease: the GCKD study. *PloS one*. 2015;10(4):e0122552.
37. Zhang Y, He D, Zhang W, Xing Y, Guo Y, Wang F, et al. ACE Inhibitor Benefit to Kidney and Cardiovascular Outcomes for Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Stages 3–5: A Network Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Drugs*. 2020;80(8):797.
38. Baek SD, Baek CH, Kim JS, Kim SM, Kim JH, Kim SB. Does stage III chronic kidney disease always progress to end-stage renal disease? A ten-year follow-up study. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2012;46(3):232-238.
39. Sud M, Tangri N, Pintilie M, Levey AS, Naimark DMJ. Progression to Stage 4 chronic kidney disease and death, acute kidney injury and hospitalization risk: a retrospective cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;31(7):1122-1130.

40. Reichel H, Zee J, Tu C, Young E, Pisoni RL, Stengel B, et al. Chronic kidney disease progression and mortality risk profiles in Germany: results from the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020;35(5):803-810.
41. Cohen DE, Lee A, Sibbel S, Benner D, Brunelli SM, Tentori F. Use of the KDQOL-36™ for assessment of health-related quality of life among dialysis patients in the United States. *BMC Nephrology*. 2019;20(1):112.
42. Niechzial M, Hampel E, Grobe T, Nagel E, Dörning H, Raspe H. Determinanten der Lebensqualität bei chronischer Niereninsuffizienz. *Sozial-und Präventivmedizin*. 1997;42(3):162-174.
43. Kimmel PL, Cohen SD, Weisbord SD. Quality of life in patients with end-stage renal disease treated with hemodialysis: survival is not enough! *Journal of Nephrology*. 2008;21 Suppl 13:S54-58.
44. Judd E, Calhoun DA. Management of hypertension in CKD: beyond the guidelines. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2015;22(2):116-122.
45. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, Woodward M, Li Q, Cooper ME, et al. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care*. 2016;39(5):694-700.
46. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020;63(2):221-228.
47. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein H, et al. Therapy of type 2 diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2019;127(S 01):S73-S92.
48. American Diabetes Association (ADA). 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement 1):S103-S123.
49. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung, 2. Auflage. Konsultationsfassung. 2020.
50. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2012;2(4):1-64.
51. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). S3-Leitlinie: Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention. 2018.
52. AstraZeneca AB. Fachinformation Forxiga® 10 mg Filmtabletten (Stand: August 2021). 2021.

53. Lovre D, Shah S, Sihota A, Fonseca VA. Managing diabetes and cardiovascular risk in chronic kidney disease patients. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2018;47(1):237-257.
54. Tonelli M, Wiebe N, Culeton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(7):2034-2047.
55. Wen CP, Chang CH, Tsai MK, Lee JH, Lu PJ, Tsai SP, et al. Diabetes with early kidney involvement may shorten life expectancy by 16 years. *Kidney International*. 2017;92(2):388-396.
56. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *International Society of Nephrology*. 2011;79(12):1331-1340.
57. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-2081.
58. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1436-1446.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV: Beratungsanforderung (2016-B-070) Dapagliflozin zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz. 2016.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infolge der Positive Opinion (Beratungsanforderung 2016-B-070) Dapagliflozin zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz. 2021.
61. Gandjour A, Armsen W, Wehmeyer W, Multmeier J, Tschulena U. Costs of patients with chronic kidney disease in Germany. *PloS one*. 2020;15(4):e0231375.
62. Häckl D, Kossack N, Schoenfelder T. Prävalenz, Kosten der Versorgung und Formen des dialysepflichtigen chronischen Nierenversagens in Deutschland: Vergleich der Dialyseversorgung innerhalb und außerhalb stationärer Pflegeeinrichtungen. *Das Gesundheitswesen*. 2021.
63. Yarnoff BO, Hoerger TJ, Simpson SA, Pavkov ME, Burrows NR, Shrestha SS, et al. The Cost-Effectiveness of Anemia Treatment for Persons with Chronic Kidney Disease. *PLoS One*. 2016;11(7):e0157323.
64. Ingrasciotta Y, Sultana J, Formica D, Ientile V, Aiello A, Chinellato A, et al. Direct healthcare costs of chronic kidney disease management in Italy: What cost-savings can be achieved with higher biosimilar uptake and more appropriate use of erythropoiesis-stimulating agents? *Pharmacoepidemiol Drug Safety*. 2021;30(1):65-77.

65. Heine G. Neues zur Therapie der renalen Anämie. NEPHRO-News; 2016.
66. Hung SC, Lin YP, Tarng DC. Erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease: what have we learned in 25 years? Journal of the Formosan Medicine Association 2014;113(1):3-10.
67. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZ. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. Kidney International. 2018;94(1):26-39.
68. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet. 2020;395(10225):709-733.
69. Murton M, Goff-Leggett D, Bobrowska A, Sanchez JJG, James G, Wittbrodt E, et al. Burden of Chronic Kidney Disease by KDIGO Categories of Glomerular Filtration Rate and Albuminuria: A Systematic Review. Advances in Therapy. 2020:1-21.
70. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. Nature Reviews Disease Primers. 2017;3(1):1-24.
71. Trocchi P, Girndt M, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. Impact of the estimation equation for GFR on population-based prevalence estimates of kidney dysfunction. BMC Nephrology. 2017;18(1):1-10.
72. Ebert N, Jakob O, Gaedeke J, van der Giet M, Kuhlmann MK, Martus P, et al. Prevalence of reduced kidney function and albuminuria in older adults: the Berlin Initiative Study. Nephrology Dialysis Transplantation. 2017;32(6):997-1005.
73. Pecoits-Filho R, Fliser D, Tu C, Zee J, Bieber B, Wong MMY, et al. Prescription of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi) and its determinants in patients with advanced CKD under nephrologist care. Journal of Clinical Hypertension (Greenwich). 2019;21(7):991-1001.
74. Nitsch D, Felber Dietrich D, von Eckardstein A, Gaspoz JM, Downs SH, Leuenberger P, et al. Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPALDIA study. Nephrology Dialysis Transplantation. 2006;21(4):935-944.
75. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. Prävalenz der eingeschränkten Nierenfunktion. 2016.
76. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN). Deutsche Gesellschaft für Nephrologie. 2021.
77. Aumann N, Baumeister SE, Rettig R, Lieb W, Werner A, Döring A, et al. Regional variation of chronic kidney disease in Germany: results from two population-based surveys. Kidney and Blood Pressure Research. 2015;40(3):231-243.
78. König M, Gollasch M, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E. Prevalence of impaired kidney function in the German elderly: results from the Berlin Aging Study II (BASE-II). Gerontology. 2017;63(3):201-209.

79. Zhang Q-L, Koenig W, Raum E, Stegmaier C, Brenner H, Rothenbacher D. Epidemiology of chronic kidney disease: results from a population of older adults in Germany. *Preventive Medicine*. 2009;48(2):122-127.
80. Galle J. Glomeruläre Filtrationsrate: Fallstricke der Berechnung. *Deutsches Ärzteblatt*. 2016;113(4):33-34.
81. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2020. 2021 [Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2020.html>].
82. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). 2021 [Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Maerz_2021_bf.pdf].
83. AstraZeneca. Excel-Tabelle zur Herleitung der Zielpopulation. 2021.
84. Vart P, Powe NR, McCulloch CE, Saran R, Gillespie BW, Saydah S, et al. National Trends in the Prevalence of Chronic Kidney Disease Among Racial/Ethnic and Socioeconomic Status Groups, 1988-2016. *JAMA Network Open*. 2020;3(7):e207932.
85. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, Piña IL, McIntyre CW, Komenda P, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. 2019;95(6):1304-1317.

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 3-18 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 Tabelle 3-7 bis Tabelle 3-18 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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.

Dapagliflozin ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der CKD (1). Bei einem Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Abs. 1 der AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2016-B-070) vom 25. Mai 2016 wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie „eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Behandlung häufiger Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen“ festgelegt (2). Eine solche patientenindividuelle Therapie setzt somit auch eine gemäß Leitlinien optimierte Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, wie Diabetes, Bluthochdruck, Anämie, voraus.

In einer Überprüfung der zVT im Anschluss an die Positive Opinion des CHMP der Europäischen Arzneimittelagentur für Dapagliflozin im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz, benannte der G-BA in der Sitzung vom 13.07.2021 als zVT eine optimierte Standardtherapie der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen, festgelegt (3). Somit umfasst die zVT eine gemäß Leitlinien optimierte Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen wie Diabetes, Bluthochdruck, Dyslipidämie, und Anämie.

Da die zVT patientenindividuell unterschiedlich ist, werden in den folgenden Abschnitten keine Angaben zum Behandlungsmodus, der Behandlungsdauer sowie zu den Kosten der zVT auf Jahrestherapiekostenebene getätigt. Die Kosten der im Rahmen der zVT einsetzbaren medikamentösen Optionen werden der Vollständigkeit halber in einer zusätzlichen Tabelle aufgeführt (Tabelle 3-13). Hierbei wurden die medikamentösen Optionen der Hintergrundmedikation zur Therapie des Hypertonus, Diabetes mellitus, der Dyslipoproteinämie und der Anämie berücksichtigt, im Einklang mit der Definition der zVT des G-BA.

Tabelle 3-9: 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				
Dapagliflozin (Forxiga®)	Patienten mit einer CKD (Zielpopulation)	1 Filmtablette 10 mg täglich oral ^a	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Behandlung häufiger Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen	Patientenindividuell unterschiedlich			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Quelle: (4)</p> <p>a: Bei einem Alter von über 65 Jahren kann laut Fachinformation die Dosis angepasst werden.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Alle Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer stammen aus der Fachinformation von Dapagliflozin. Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Dapagliflozin 10 mg einmal täglich oral (1). Alle Patienten mit einer CKD erhalten Dapagliflozin als Dauertherapie. Daher wurde eine Therapiedauer von 365 Tagen als Bezugswert verwendet.

Die Zielpopulation von Dapagliflozin sind erwachsene Patienten mit einer CKD. Dies entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen. Die Bezeichnung und Herleitung der Patientenpopulation ist Abschnitt 3.2.4 zu entnehmen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: 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			
Dapagliflozin (Forxiga®)	erwachsene Patienten mit einer CKD (Zielpopulation)	kontinuierlich 1 x täglich eine Filmtablette à 10 mg oral ^a	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Behandlung häufiger Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Quelle: (4)</p> <p>a: Bei einem Alter von über 65 Jahren kann laut Fachinformation die Dosis angepasst werden. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Gemäß der Fachinformation sollte die Therapie mit Dapagliflozin kontinuierlich erfolgen. Somit erfolgt die Behandlung pro Patient an 365 Tagen im Jahr. Die Angaben in der Tabelle 3-10 beziehen sich auf die laut Fachinformation von Dapagliflozin empfohlene Dosierung von 10 mg pro Tag.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dapagliflozin (Forxiga®)	erwachsene Patienten mit einer CKD (Zielpopulation)	365	10 mg	3.650 mg 365 Tabletten x 10 mg = 3.650 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Behandlung häufiger Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen	Patientenindividuell unterschiedlich			
Quelle: (4) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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).

Der durchschnittliche Jahresverbrauch von Dapagliflozin (Forxiga®) wurde basierend auf den Angaben zu den Tagesdosen (*Defined Daily Dose*, DDD) sowie auf Grundlage der Fachinformation (1) berechnet. Der Jahresverbrauch von Dapagliflozin vom 3.650 mg pro Patient und Jahr – bezogen auf 365 Behandlungstage errechnet sich wie folgt:

empfohlene Dosierung × *Behandlungstage* = *Jahresverbrauch pro Patient & Jahr*

$$10 \text{ mg} \times 365 \text{ Tage} = 3.650 \text{ mg/Jahr}$$

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 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 3-12: 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		
Dapagliflozin (Forxiga®)	158,48 € Packung mit 98 Filmtabletten à 10 mg Dapagliflozin	156,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Behandlung häufiger Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen	Patientenindividuell unterschiedlich	
Quelle: (4, 5) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Tabelle 3-12 zeigt die Apothekenverkaufspreise und die Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte auf. Die Angaben zur Packungsgröße sowie zu den Preisen und Rabatten berufen sich auf eine Online-Abfrage aus der Lauer-Taxe® vom 01. Juli 2021 (5).

Das zu bewertende Arzneimittel Dapagliflozin (Forxiga®) wurde bei der Darstellung die günstigste verfügbare Packungsgröße verwendet. Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Dapagliflozin mit 98 Filmtabletten mit jeweils 10 mg beträgt 158,48 €. Für die Berechnung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V berücksichtigt. Der gesetzliche Apothekenabschlag macht nach § 130 Abs. 1 SGB V für verschreibungspflichtige Präparate 1,77 € aus. Der gesetzliche festgelegte Herstellerabschlag gemäß § 130a SGB V Abs. 1 entfällt bei Dapagliflozin. Daraus folgend betragen die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte 156,71 €.

$$\begin{aligned} & \text{Apothekenverkaufspreis} - \text{gesetzlicher Apothekenabschlag} \\ & = \text{Kosten nach Abzug der Rabatte} \end{aligned}$$

$$158,48 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 156,71 \text{ €}$$

Die in Tabelle 3-13 dargestellten Kosten stellen die Kosten der möglichen Komponenten der vom G-BA festgelegten zVT einer patientenindividuell optimierten Standardtherapie der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen, dar.

Tabelle 3-13: Berechnung der GKV-Kosten auf Basis der gültigen Festbeträge bzw. den in der Lauer-Taxe angegebenen Preisen

Wirkstoff	Wirkstärke	Packungsgröße	Festbetrag	GKV-Kosten pro Packung ^a
Medikation zur Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen der CKD				
Medikation zur Behandlung des Hypertonus				
ACE-Hemmer				
Benazepril	20 mg	98 Stück	17,01 €	15,24 €
Captopril	100 mg	100 Stück	16,26 €	14,49 €
	50 mg	100 Stück	14,66 €	12,89 € ^b
Enalapril	20 mg	100 Stück	16,77 €	15,00 €
Fosinopril	10 mg	100 Stück	14,66 €	11,81 €
Lisinopril	20 mg	100 Stück	16,60 €	14,83 €
Quinapril	10 mg	100 Stück	14,92 €	13,15 €
Ramipril	10 mg	100 Stück	15,65 €	13,88 €
Trandolapril	2 mg	100 Stück	15,87 €	14,10 €

Wirkstoff	Wirkstärke	Packungsgröße	Festbetrag	GKV-Kosten pro Packung ^a
Sartane				
Candesartan	8 mg	98 Stück	22,11 €	19,46 €
Eprosartan	600 mg	98 Stück	25,48 €	16,93 €
Irbesartan	150 mg	98 Stück	23,63 €	21,86 €
Losartan	100 mg	98 Stück	24,30 €	22,53 €
Olmesartan	20 mg	98 Stück	25,48 €	23,71 €
Telmisartan	40 mg	98 Stück	23,63 €	20,86 €
Valsartan	80 mg	98 Stück	21,19 €	19,42 €
Betablocker				
Atenolol	50 mg	100 Stück	20,30 €	17,72 €
Bisoprolol	10 mg	100 Stück	15,86 €	13,71 €
Carvedilol	50 mg	100 Stück	26,28 €	24,51 €
Celiprolol	200 mg	100 Stück	14,04 €	11,19 €
Nebivolol	5 mg	100 Stück	14,04 €	12,27 €
Propranolol	80 mg (4x)	100 Stück	21,99 €	20,22 €
Schleifendiuretika				
Furosemid	80 mg	100 Stück	16,80 €	15,03 €
Torasemid	5 mg	100 Stück	14,54 €	12,77 €
Thiazid-Diuretika				
Hydrochlorothiazid	12,5 mg	100 Stück	14,82 €	12,72 €
Indapemide	1,5 mg	100 Stück	-	24,67 €
Medikation zur Behandlung der Dyslipoproteinämie				
Statine				
Atorvastatin	80 mg	100 Stück	30,18 €	28,41 €
Fluvastatin	80 mg	100 Stück	23,36 €	21,59 €
Rosuvastatin	20 mg	100 Stück	22,72 €	20,95 €
Pravastatin	40 mg	100 Stück	21,43 €	19,66 €
Simvastatin	10 mg	100 Stück	13,72 €	11,95 €
Ezetimib	10 mg	100 Stück	45,43 €	43,66 €

Wirkstoff	Wirkstärke	Packungsgröße	Festbetrag	GKV-Kosten pro Packung ^a
Medikation zur Behandlung der Anämie				
Eisenpräparate				
Eisen(II)glycinsulfat	283,83 mg	100 Stück	16,70 €	14,93 €
	567,7 mg	100 Stück	26,32 €	24,55 € ^b
Eisen (II)fumarat	100 mg (3x)	100 Stück	16,70 €	14,16 €
Eisen (II)sulfat	100 mg (2x)	100 Stück	26,32 €	23,20 €
Erythropoetin				
Epoetin alfa	0,3 ml (3.000 I.E.)	18.000 I.E.	146,23 €	144,46 €
Medikation zur Behandlung des Diabetes mellitus				
Empagliflozin	10 mg	100 Stück	-	180,59 €
	25 mg	100 Stück	-	180,59 €
Metformin	500 mg	180 Stück	16,24 €	14,43 €
	850 mg	180 Stück	18,11 €	16,28 €
	1.000 mg	180 Stück	18,84 €	17,01 €
Glibenclamid	1,75 mg	180 Stück	14,55 €	12,77 €
	3,5 mg	180 Stück	14,99 €	13,22 €
Glimepirid	1 mg	180 Stück	16,93 €	15,16 €
	2 mg	180 Stück	27,24 €	25,47 €
	3 mg	180 Stück	39,59 €	37,82 €
	4 mg	180 Stück	50,41 €	48,64 €
	6 mg	180 Stück	82,59 €	75,64 €
Saxagliptin	2,5 mg	98 Stück	-	93,84 €
	5 mg	98 Stück	-	93,84 €
Saxagliptin/Metformin	2,5 mg/850 mg	196 Stück	-	93,84 €
	2,5 mg/1.000 mg	196 Stück	-	93,84 €
Sitagliptin	25 mg	98 Stück	-	43,96 €
	50 mg	98 Stück	-	79,90 €
	100 mg	98 Stück	-	135,65 €
Sitagliptin/Metformin	50 mg/850 mg	196 Stück	-	126,98 €
	50 mg/1.000 mg	196 Stück	-	126,98 €
Exenatide Fertigspritzen	2 mg	12 Stück	-	350,88 €
	0,3 mg	1 Stück	-	120,01 €

Wirkstoff	Wirkstärke	Packungsgröße	Festbetrag	GKV-Kosten pro Packung ^a
Exenatide Injektionslösung	0,6 mg	3 Stück	-	341,50 €
Liraglutid	18 mg/3 ml	10 Stück	-	537,94 €
Dulaglutid	0,75 mg	4 Stück	-	101,67 €
	1,5 mg	12 Stück	-	286,44 €
Humaninsulin (normal) Fertigpen	300 IU/10 ml	10 Stück	89,70 €	86,38 €
Humaninsulin (basal) Fertigpen	300 IU/ 10 ml	10 Stück	89,70 €	86,38 €
Humaninsulin (kombiniert) Fertigpen	300 IU/10 ml	10 Stück	89,70 €	86,38€
<p>Quelle: (5)</p> <p>a: GKV-Kosten pro Packung = Kosten nach Abzug der Rabatte, also Apothekenverkaufspreis abzgl. gesetzlicher Apothekenabschlag und ggf. Herstellerrabatt.</p> <p>b: Die Kombination der Wirkstoffmengen stellt die wirtschaftlichste Variante dar.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Tabelle 3-14: Gesamtkosten der Therapie des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dapagliflozin (Forxiga [®])	1 x täglich eine Filmtablette à 10 mg oral ^a	156,71 € x 4 Packungen à 98 Filmtabletten = 626,84 €	626,84 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Behandlung häufiger Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>Quelle: (4)</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

In der Tabelle 3-14 sind die Gesamtkosten der Therapie des zu bewertenden Arzneimittels Dapagliflozin (Forxiga®) im Jahr für die GKV dargestellt. Die Angabe basiert dabei auf der empfohlenen Dosierung von Dapagliflozin von 10 mg täglich, der preisgünstigsten verfügbaren Packungsgröße mit 98 Filmtabletten à jeweils 10 mg und den GKV-Kosten abzüglich aller anwendbaren Rabatte. Im Jahr werden gerundet 4 Packungen (3,72 Packungen) à 98 Filmtabletten Dapagliflozin (Forxiga®) benötigt, was sich aus der Packungsgröße und dem Behandlungszeitraum berechnet: $365 \text{ Tage} / 98 \text{ Filmtabletten/Packung} = 3,72 \text{ Packungen}$. Daraus folgend betragen die Gesamtkosten der Therapie 626,84 € für die GKV.

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
 × Anzahl der Packungen im Jahr
 = Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr

$$156,71 \text{ €} \times 4 = 626,84 \text{ €}$$

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 3-15 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 3-15: 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				
Dapagliflozin (Forxiga®)	Patienten mit einer CKD (Zielpopulation)	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Behandlung häufiger Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen	Patientenindividuell unterschiedlich			
Quelle: (4) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Das zu bewertende Arzneimittel Dapagliflozin (Forxiga®) wird einmal täglich oral eingenommen. Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Allerdings empfehlen sowohl die KDIGO als auch die DEGAM bei Patienten mit einer CKD ein engmaschiges Monitoring (6, 7). Dieses umfasst die Kontrolle der Nierenfunktion (Bestimmung der eGFR), des Blutdrucks, der Albuminurie, des Diabetes und der CKD-MBD. Diese krankheitsbedingten Untersuchungen, die insbesondere der Überwachung der Grunderkrankungen dienen und sowohl auf das zu bewertende Arzneimittel als auch auf die zweckmäßige Vergleichstherapie zutreffen, wurden an dieser Stelle nicht berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Patientenindividuell unterschiedlich	entfällt
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Für das zu bewertende Arzneimittel fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (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 3-17: 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			
Dapagliflozin (Forxiga®)	Patienten mit einer CKD (Zielpopulation)	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Behandlung häufiger Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen	Patientenindividuell unterschiedlich		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Für das zu bewertende Arzneimittel Dapagliflozin (Forxiga®) fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 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.

Tabelle 3-18: 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					
Dapagliflozin (Forxiga®)	Patienten mit einer CKD (Zielpopulation)	626,84 €	entfallen	entfallen	626,84 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Behandlung häufiger Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen	Patientenindividuell unterschiedlich				
Quelle: (4) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Für das zu bewertende Arzneimittel Dapagliflozin (Forxiga®) betragen die Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr 626,84 €. Es fallen keine weiteren zusätzlichen GKV-Leistungen an.

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.

Dapagliflozin ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der CKD. In der DAPA-CKD Studie wurde Dapagliflozin zusammen mit anderen Therapien für chronische Nierenerkrankung angewendet (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1 der Fachinformation) (1). Infolgedessen wird voraussichtlich ein Großteil der Patienten, die für eine Therapie mit Dapagliflozin in Frage kommen zuvor bereits mit einem ACE-I oder ARB vorbehandelt worden sein.

Einfluss nationaler und regionaler Steuerungsinstrumente

Die in der Behandlung der CKD eingesetzten Arzneimittel sind vielfältigen Regulierungsmechanismen unterworfen, welche sowohl auf nationaler als auch auf regionaler Ebene im deutschen Gesundheitswesen implementiert sind.

Frühe Nutzenbewertung/Arzneimittel-Richtlinie/Praxisverwaltungssoftware

Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung, u. a. auch zu SGLT-2-Inhibitoren, gehen in Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie ein und sollen somit bei der Therapieauswahl durch den Arzt berücksichtigt werden. Mit Inkrafttreten des GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetzes werden diese Informationen in naher Zukunft in der Praxisverwaltungssoftware des Arztes abgebildet, sodass diese künftig noch unmittelbarer beim Verordnungsvorgang zur Verfügung stehen.

Therapieabbrüche

In der Zulassungsstudie DAPA-CKD für Dapagliflozin lag die Abbruchquote aufgrund unerwünschter Ereignisse bei lediglich 5,5 % (8). Aufgrund dieser Daten lässt sich keine wesentliche Verminderung der Versorgungsanteile wegen Therapieabbruchs erwarten.

Kontraindikationen

Die Fachinformation nennt als Kontraindikationen gegen die Behandlung mit Dapagliflozin nur die Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder der sonstigen Bestandteile des Präparats (1). Es sind daher nur geringe Einschränkungen der Versorgungsanteile aufgrund von Kontraindikationen zu erwarten.

Aufgrund begrenzter Erfahrung wird der Beginn einer Behandlung mit Dapagliflozin bei Patienten mit einer GFR < 25 ml/min nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (1).

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 beschriebenen Faktoren und erwarteten Versorgungsanteile ist zunächst mit niedrigeren als den in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten zu rechnen. Aufgrund der sehr überzeugenden Studienergebnisse in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit ist ein zügiger Anstieg der Marktdurchdringung zu erwarten.

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.

Alle Angaben zum Behandlungsmodus für die einzelnen Arzneimittel und die Angaben zu den zusätzlich notwendigen Untersuchungen bei der Einnahme dieser Medikamente wurden den jeweiligen gültigen Fachinformationen entnommen (1). Da Diskrepanzen zwischen in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffen zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz und den zugelassenen Wirkstoffen bestehen, wurde im Einklang mit der Festlegung der zVT durch den G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet, von einer patientenindividuell optimierten Behandlung der Grunderkrankung und ggf. vorhandener Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, und Anämie ausgegangen (2, 3). Arzneimittelpreise wurden auf Grundlage der Lauer-Taxe-Einträge (Stand: 01. Juli 2021) (5), den Daten des GKV-Spitzenverbands zu den Arzneimitteln mit Festbetrag sowie der ab 2015 gültigen Arzneimittelpreisverordnung berechnet.

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. AstraZeneca AB. Fachinformation Forxiga[®] 10 mg Filmtabletten (Stand: August 2021). 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV: Beratungsanforderung (2016-B-070) Dapagliflozin zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz. 2016.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infolge der Positive Opinion (Beratungsanforderung 2016-B-070) Dapagliflozin zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz. 2021.
4. AstraZeneca. Excel-Tabelle zu den Therapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel Dapagliflozin. 2021.
5. LAUER-FISCHER GmbH. LAUER-Taxe[®] Online 4.0 (Stand: 01.Juli 2021). 2021 [Available from: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>].
6. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). S3-Leitlinie: Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis. 2019.
7. KDIGO. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):1-150.
8. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1436-1446.

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.

Im Folgenden werden die Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung gemäß Fachinformation von Forxiga® 10 mg Filmtabletten für das Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD)“ dargelegt (1).

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist 10 mg Dapagliflozin einmal täglich.

In der DAPA-CKD-Studie wurde Dapagliflozin zusammen mit anderen Therapien für die chronische Niereninsuffizienz angewendet (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Basierend auf der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Aufgrund begrenzter Erfahrung wird der Beginn einer Behandlung mit Dapagliflozin bei Patienten mit einer GFR < 25 ml/min nicht empfohlen.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus ist die glukosesenkende Wirksamkeit von Dapagliflozin reduziert, wenn die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 45 ml/min beträgt. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung bleibt sie wahrscheinlich aus. Wenn die GFR unter 45 ml/min fällt, sollte daher bei Patienten mit Diabetes mellitus eine zusätzliche glukosesenkende Behandlung in Betracht gezogen werden, falls eine weitere glykämische Kontrolle erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder moderater Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen. Wenn diese gut vertragen wird, kann die Dosis auf 10 mg erhöht werden (siehe Abschnitte 4.1 der Fachinformation der 10 mg Stärke, 4.4 und 5.2).

Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus

Forxiga 10 mg wird nicht zur Behandlung der Herzinsuffizienz oder der chronischen Niereninsuffizienz bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Es wird keine Dosisanpassung aufgrund des Alters empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dapagliflozin bei Kindern im Alter von 0 bis < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Forxiga kann einmal täglich zu jeder beliebigen Tageszeit unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Tabletten müssen als Ganzes geschluckt werden.

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)Nierenfunktionsstörungen

Aufgrund begrenzter Erfahrung wird der Beginn einer Behandlung mit Dapagliflozin bei Patienten mit einer GFR < 25 ml/min nicht empfohlen.

Die glukosesenkende Wirksamkeit von Dapagliflozin ist von der Nierenfunktion abhängig und bei Patienten mit einer GFR < 45ml/min reduziert und sie bleibt wahrscheinlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung aus (siehe Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

In einer Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit moderater Niereninsuffizienz (GFR < 60 ml/min) hatte ein höherer Anteil an mit Dapagliflozin behandelten Patienten Nebenwirkungen im Sinne eines Anstiegs von Kreatinin, Phosphor, Parathormon (PTH) und Hypotonie im Vergleich zu Placebo.

Leberfunktionsstörungen

Es liegen begrenzte Erfahrungen aus klinischen Studien zu Patienten mit Leberfunktionsstörung vor. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die Exposition gegenüber Dapagliflozin erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Anwendung bei Patienten mit Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels und/oder Hypotonie

Aufgrund des Wirkmechanismus steigert Dapagliflozin die Diurese, dies kann zu einer mäßigen Abnahme des Blutdrucks führen, welches in klinischen Studien beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Dies kann bei Patienten mit sehr hohem Blutzuckerspiegel ausgeprägter sein.

Mit Vorsicht sollte bei Patienten vorgegangen werden, für die ein Dapagliflozin-induzierter Blutdruckabfall ein Risiko darstellen könnte, wie zum Beispiel Patienten, die eine antihypertensive Behandlung erhalten mit einer Hypotonie in der Vorgeschichte, oder ältere Patienten.

Im Falle interkurrenter Erkrankungen, die zu einem Volumenmangel führen können (z. B. eine gastrointestinale Erkrankung), wird eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Messungen des Blutdrucks, Labortests einschließlich Hämatokriten und Elektrolyte) empfohlen.

Bei Patienten, die einen Volumenmangel entwickeln, wird ein zeitweiliges Absetzen der Behandlung mit Dapagliflozin empfohlen, bis der Volumenmangel korrigiert worden ist (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Diabetische Ketoazidose

Natrium-Glukose-Cotransporter-2-(SGLT-2)-Inhibitoren sollten bei Patienten mit einem erhöhten DKA-Risiko mit Vorsicht angewendet werden. Zu den Patienten, für die ein erhöhtes Risiko einer DKA bestehen könnte, gehören Patienten mit einer geringen Funktionsreserve der Beta-Zellen (z. B. Patienten mit Typ-1-Diabetes, Patienten mit Typ-2-Diabetes 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.

Das Risiko einer diabetischen Ketoazidose muss beim Auftreten von unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, übermäßigem 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 hin untersucht werden.

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

Bei Patienten, die wegen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schweren Krankheit hospitalisiert werden, ist die Behandlung zu unterbrechen. 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 Dapagliflozin kann fortgesetzt werden, wenn die Ketonkörperkonzentration normal ist und sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat.

Typ-2-Diabetes mellitus

Seltene Fälle von DKA, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Fälle, wurden bei Patienten berichtet, die eine Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren einschließlich Dapagliflozin erhielten. In einer Reihe von Fällen zeigte sich ein untypisches Krankheitsbild mit nur mäßig erhöhtem Blutzuckerspiegel unter 14 mmol/L (250 mg/dL).

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

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 DKA entwickelt hatten, es sei denn, es wurde ein anderer eindeutiger auslösender Faktor ermittelt und beseitigt.

Typ-1-Diabetes mellitus

Dapagliflozin ist nicht für die Behandlung der Herzinsuffizienz oder der chronischen Niereninsuffizienz bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus untersucht worden. Die Behandlung dieser Patienten mit Dapagliflozin 10 mg wird nicht empfohlen.

In Studien zu Typ-1-Diabetes mellitus mit Dapagliflozin wurde, im Vergleich zur Placebogruppe, eine DKA häufig berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Nekrotisierende Fasziiitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle von nekrotisierender Fasziiitis des Perineums (auch als Fournier-Gangrän bezeichnet) bei weiblichen und männlichen Patienten gemeldet, die SGLT-2-Hemmer einnahmen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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 Forxiga abzusetzen und unverzüglich eine Behandlung (u. a. die Gabe von Antibiotika und chirurgisches Debridement) einzuleiten.

Harnwegsinfektionen

Die Glukose-Ausscheidung mit dem Harn ist möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für Harnwegsinfektionen verbunden; daher sollte ein zeitweiliges Absetzen von Dapagliflozin während der Behandlung einer Pyelonephritis oder Urosepsis in Betracht gezogen werden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten kann das Risiko für einen Volumenmangel erhöht und eine Behandlung mit Diuretika wahrscheinlicher sein.

Bei älteren Patienten ist eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion und/oder eine Behandlung mit Antihypertensiva, die die Nierenfunktion beeinflussen können, wie ACE-I und ARB, wahrscheinlicher. Hinsichtlich der Nierenfunktion gelten für ältere Patienten die gleichen Empfehlungen wie für alle Patienten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.1 der Fachinformation).

Herzinsuffizienz

Erfahrungen mit Dapagliflozin bei Patienten mit *New York Heart Association* (NYHA)-Klasse IV sind begrenzt.

Chronische Niereninsuffizienz

Es gibt keine Erfahrungen mit Dapagliflozin zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz bei Patienten ohne Diabetes, die keine Albuminurie haben. Patienten mit Albuminurie profitieren möglicherweise mehr von einer Behandlung mit Dapagliflozin.

Amputationen der unteren Gliedmaßen

Eine erhöhte Anzahl von Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) sind in klinischen Typ-2-Diabetes-mellitus-Langzeitstudien mit SGLT-2-Inhibitoren beobachtet worden. Ob es sich hierbei um einen Klasseneffekt handelt, ist nicht bekannt. Es ist wichtig, Patienten mit Diabetes hinsichtlich der regelmäßigen präventiven Fußpflege zu beraten.

Urin-Laborauswertungen

Aufgrund des Wirkmechanismus fällt der Test auf Glukose im Harn bei Patienten, die Forxiga einnehmen, positiv aus.

Lactose

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Diuretika

Dapagliflozin kann den diuretischen Effekt von Thiazid- und Schleifendiuretika verstärken und das Risiko für eine Dehydratisierung und eine Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Insulin und insulinotrope Wirkstoffe

Insulin und insulinotrope Wirkstoffe, wie Sulfonylharnstoffe, verursachen Hypoglykämie. Daher kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des insulinotropen Wirkstoffs erforderlich sein, um das Risiko für eine Hypoglykämie bei Anwendung in Kombination mit Dapagliflozin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu senken (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus und bekanntem Risiko für das Auftreten von häufigen oder schweren Hypoglykämien kann es notwendig sein, die Insulindosis zum Zeitpunkt des Beginns der Behandlung mit Dapagliflozin zu reduzieren, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu senken. Falls erforderlich, sollte die Reduktion der Insulindosis mit Vorsicht erfolgen, um eine Ketose und eine DKA zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Die Metabolisierung von Dapagliflozin erfolgt hauptsächlich über Glukuronid-Konjugation, vermittelt über die UDP-Glukuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

In In-vitro-Studien hemmte Dapagliflozin weder Cytochrom-P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 noch induzierte es CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4. Daher ist nicht zu erwarten, dass Dapagliflozin die metabolische Clearance von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln verändert, die über diese Enzyme metabolisiert werden.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Dapagliflozin

Wechselwirkungsstudien mit gesunden Probanden, in denen hauptsächlich ein Einzeldosis-Design angewendet wurde, deuten darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Dapagliflozin durch Metformin, Pioglitazon, Sitagliptin, Glimepirid, Voglibose, Hydrochlorothiazid, Bumetanid, Valsartan oder Simvastatin nicht verändert wird.

Nach gleichzeitiger Anwendung von Dapagliflozin und Rifampicin (einem Induktor verschiedener aktiver Transporter und Wirkstoff-metabolisierender Enzyme) wurde eine 22%ige Abnahme der systemischen Exposition (*Area Under the Curve*, AUC) gegenüber Dapagliflozin beobachtet, jedoch ohne klinisch bedeutsame Auswirkungen auf die Glukose-Ausscheidung mit dem Harn über 24 Stunden. Es wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Ein klinisch relevanter Effekt mit anderen Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital) ist nicht zu erwarten.

Nach gleichzeitiger Anwendung von Dapagliflozin und Mefenaminsäure (einem UGT1A9-Inhibitor) wurde eine 55%ige Zunahme der systemischen Exposition gegenüber Dapagliflozin beobachtet, jedoch ohne klinisch bedeutsame Auswirkungen auf die Glukose- Ausscheidung mit dem Harn über 24 Stunden. Es wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Auswirkungen von Dapagliflozin auf andere Arzneimittel

In Wechselwirkungsstudien mit gesunden Probanden, in denen hauptsächlich ein Einzeldosis-Design angewendet wurde, veränderte Dapagliflozin nicht die Pharmakokinetik von Metformin, Pioglitazon, Sitagliptin, Glimepirid, Hydrochlorothiazid, Bumetanid, Valsartan, Digoxin (einem P-gp-Substrat) oder Warfarin (S-Warfarin, einem CYP2C9- Substrat), oder die blutgerinnungshemmenden Wirkungen von Warfarin gemäß INR-Messung. Die Kombination einer Dapagliflozin-Einzeldosis von 20 mg und Simvastatin (einem CYP3A4-Substrat) führte zu einem 19%igen Anstieg der AUC von Simvastatin und zu einem 31%igen Anstieg der AUC von Simvastatinsäure. Die Erhöhung der Expositionen gegenüber Simvastatin und Simvastatinsäure wird nicht als klinisch relevant erachtet.

Störung des 1,5-Anhydroglucitol-(1,5-AG) Assays

Die Überwachung der glykämischen Kontrolle mit einem 1,5-AG-Assay wird nicht empfohlen, da 1,5-AG-Messungen bei Patienten, die SGLT-2-Inhibitoren einnehmen, für die Bewertung der glykämischen Kontrolle nicht zuverlässig sind. Es wird empfohlen, andere Methoden zur Überwachung der glykämischen Kontrolle zu verwenden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Dapagliflozin bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Studien an Ratten haben eine Toxizität bezüglich der Nierenausbildung während des Zeitraums gezeigt, der dem zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel beim Menschen entspricht (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Daher wird die Anwendung von Dapagliflozin während des zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittels nicht empfohlen.

Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Dapagliflozin abgebrochen werden.

Stillzeit

Ob Dapagliflozin und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch übertreten, ist nicht bekannt. Vorhandene pharmakodynamische/ toxikologische Daten aus tierexperimentellen Studien haben eine Ausscheidung von Dapagliflozin/Metaboliten in die Milch gezeigt, ebenso wie pharmakologisch vermittelte Wirkungen bei den gestillten Nachkommen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Ein Risiko für die Neugeborenen/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Dapagliflozin sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Die Wirkung von Dapagliflozin auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Bei männlichen und weiblichen Ratten zeigte Dapagliflozin bei keiner der untersuchten Dosen Auswirkungen auf die Fertilität.

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

Es bestehen keine 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.

Die angegebene Überschrift „*Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen*“ entspricht dem Annex IIB des EPAR (2). Dort ist Folgendes aufgeführt:

„Typ-2-Diabetes, Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und chronische Niereninsuffizienz: Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.“

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

Es bestehen keine 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.

Die angegebene Überschrift „*Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind*“ entspricht dem Annex IID des EPAR (2).

Die dort gemachten Angaben beziehen sich auf die Indikation Diabetes mellitus Typ-1 und sind für das vorliegende Dossier somit nicht von Relevanz.

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

Es bestehen keine 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.

In Tabelle 3-19 sind alle Maßnahmen zur Risikominimierung aufgeführt (2).

Tabelle 3-19: Übersicht der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbelang	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Diabetische Ketoazidose einschließlich Ereignissen mit atypischem Erscheinungsbild	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung für Typ-1-Diabetes mellitus nur für Forxiga 5 mg: Schulungsmaterialien für Ärzte und Patienten/Betreuer
Wichtige potenzielle Risiken		
Blasenkrebs	Keine Maßnahmen	Nicht zutreffend
Brustkrebs	Keine Maßnahmen	Nicht zutreffend
Prostatakrebs	Keine Maßnahmen	Nicht zutreffend
Amputationen der unteren Gliedmaßen	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Keine weiteren Maßnahmen
Fehlende Informationen		
Anwendung bei Patienten mit NYHA-Klasse IV	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Keine weiteren Maßnahmen
Quelle: (2) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Es bestehen keine 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 weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt (1).

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

Es bestehen keine 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 in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 ausgeführten Informationen wurden der Fachinformation (1) sowie dem EPAR entnommen (2).

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. AstraZeneca AB. Fachinformation Forxiga® 10 mg Filmtabletten (Stand: August 2021). 2021.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Public Assessment Report 2021.

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 3-20 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 3-20 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 3-20: 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)
Nicht zutreffend.			
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: August 2021 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20, 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 3-20 bei.

Nicht zutreffend.

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

EBM Stand: 3. Quartal 2021 (2)

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. AstraZeneca AB. Fachinformation Forxiga[®] 10 mg Filmtabletten (Stand: August 2021). 2021.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 3. Quartal 2021). 2021.