

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Empagliflozin (Jardiance®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 3 A

*Symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit
erhaltener Ejektionsfraktion*

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

Stand: 28.03.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	57
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	59
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	60
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	61
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	64
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	79
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	79
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	80
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	82
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	83
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	83
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	84
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	85

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: NYHA-Klassifizierung der Herzinsuffizienz	18
Tabelle 3-2: Prävalenz der Herzinsuffizienz in Deutschland.....	27
Tabelle 3-3: Prävalenz im Jahr 2017 nach Altersklassen und Geschlecht gemäß Versorgungsatlas [71]	30
Tabelle 3-4: Übersicht zu publizierten Studien mit Angaben zum Anteil der Patienten mit HFpEF (LVEF >40%).....	32
Tabelle 3-5: Anzahl prävalenter GKV-Patienten mit Herzinsuffizienz und HFpEF (anhand Spanne).....	33
Tabelle 3-6: Anzahl prävalenter GKV-Patienten mit Herzinsuffizienz und HFpEF (anhand gewichteten Mittelwert)	34
Tabelle 3-7: Bundesweite altersstandardisierte Prävalenz der Herzinsuffizienz pro Kalenderjahr nach Holstiege et al. 2018 [71] und durchschnittliche jährliche Wachstumsrate	34
Tabelle 3-8: Prognose der Prävalenz der symptomatischen HFpEF in Deutschland.....	35
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	35
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	36
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
Tabelle 3-15: Berechnung zur Ermittlung der Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels Empagliflozin	54
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	56
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	57
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	58
Tabelle 3-20: Empfehlungen zur Dosisanpassung ^a	66

Tabelle 3-21: Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen (MedDRA) aus berichteten placebokontrollierten Studien und Daten nach Markteinführung	74
Tabelle 3-22: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung (Risk-Management-Plan)	80
Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	84

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ACC	American College of Cardiology
ADCHF	Acute Decompensated Chronic Heart Failure (akut dekompensierte chronische Herzinsuffizienz)
AHA	American Heart Association
AM	Arzneimittel
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ARB	Angiotensin-Rezeptorblocker
ARNi	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren
AVP	Apothekenverkaufspreis
BÄK	Bundesärztekammer
BI	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
BNP	Natriuretisches Peptid Typ B
BVA	Bundesversicherungsamt
CAGR	Compound Annual Growth Rate (durchschnittliche jährliche Wachstumsrate)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CrCl	Creatinine Clearance (Kreatinin-Clearance)
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ESC	European Society of Cardiology
ESC-HF-LT-Register	European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (Langzeitregister für Herzinsuffizienz der European Society of Cardiology)
ESH	European Society of Hypertension

Abkürzung	Bedeutung
ESRD	End-Stage Renal Disease (terminale Niereninsuffizienz)
EU	Europäische Union
EURD-Liste	European Union reference date-Liste (Liste der Stichtage der Europäischen Union)
FB	Festbetrag
FTA	Filmtablette
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
HF	Heart failure (Herzinsuffizienz)
HFmrEF	Heart Failure with mid-range Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion)
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion)
HFrfEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion)
HI	Herzinsuffizienz
HQ	Hospitalisierungsquote
HRI	Health Risk Institute
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
INR	International Normalized Ratio
IU	International Unit
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
MRA	Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B)
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie

Abkürzung	Bedeutung
NYHA	New York Heart Association
PSUR	Periodic Safety Update Reports
PZN	Pharmazentralnummer
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RMP	Risk-Management-Plan
RSA	Risikostukturausgleich
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium-Glucose-linked Transporter 2 (natriumabhängiger Glukose-Cotransporter 2)
SoC	Standard of Care (Standardtherapie)
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
UK	Vereinigtes Königreich
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Anwendungsgebiet ergibt sich aus der Erweiterung des für Empagliflozin (Jardiance®) zugelassenen Anwendungsgebietes von „Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet“ zu „Jardiance wird zur

Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz angewendet“. Die neu von der Zulassung umfasste Patientenpopulation leitet sich aus der zulassungsbegründenden Studie EMPEROR-Preserved ab und umfasst Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von $>40\%$ [1]. Im Kontext der vorliegenden Nutzenbewertung wird das neue Anwendungsgebiet als chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) bezeichnet.

Für erwachsene Patienten¹ mit chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt:

- „eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankungen, wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome“ [2].

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (BI) folgt der Festlegung des G-BA und erbringt den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Empagliflozin im vorliegenden neuen Anwendungsgebiet gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Hierzu wird die randomisierte kontrollierte Studie EMPEROR-Preserved (1245.110) herangezogen, welche Empagliflozin zusätzlich zu einer leitliniengerechten patientenindividuellen Behandlung der Grunderkrankungen sowie der Begleitsymptome mit dieser Behandlung allein (+ Placebo) vergleicht.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Mit Eingang am 11.04.2016 hat BI eine Beratung zum Wirkstoff Empagliflozin für das geplante neue Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz zur zVT und bezüglich Fragen zu Endpunkten für die beiden geplanten Studien EMPEROR-Reduced (Studie bei Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion [LVEF $\leq 40\%$], HFrEF) und EMPEROR-Preserved (Studie bei Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion [LVEF $>40\%$], HFpEF) beim G-BA angefragt (G-BA Vorgangsnummer 2016-B-044). Am 08.06.2016 hat das Beratungsgespräch beim G-BA

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

stattgefunden [2]. Für das Anwendungsgebiet der HFpEF hat der G-BA folgende zVT bestimmt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Empagliflozin bei Erwachsenen zur Behandlung chronischer HFpEF ist

- „eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome“ [2].

Gemäß den Erläuterungen der Geschäftsstelle wurde der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Hierzu führt die Geschäftsstelle aus, dass die Evidenzlage hinsichtlich der Arzneimitteltherapie für Patienten mit Herzinsuffizienz bei erhaltener Ejektionsfraktion insgesamt als sehr limitiert eingeschätzt werde. Diese Patientengruppe sei in der Mehrheit der randomisierten Studien zur chronischen Herzinsuffizienz ausgeschlossen worden. In den bislang durchgeführten randomisierten Studien bei diesen Patienten habe bisher kein eindeutiger Nutzen hinsichtlich Mortalität, Morbidität bzw. verbesserter Symptomatik für einen Wirkstoff nachgewiesen werden können. Weiterhin werde in Leitlinien darauf verwiesen, dass bei Patienten mit Herzinsuffizienz bei erhaltener Ejektionsfraktion eine leitliniengerechte Behandlung der Grunderkrankung wie Behandlung der Hypertonie, der Herzfrequenzstörungen, des Volumenstatus und des Diabetes mellitus zu berücksichtigen sei. Auf Basis der verfügbaren Evidenz sei daher eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt worden [2].

Mit Schreiben vom 16.06.2020 hat der G-BA bezüglich der Beratung Vorgangsnummer 2016-B-044 über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie informiert (Vorgangsnummer 2020-B-125-z) [3]. Die Änderung betrifft ausschließlich das Anwendungsgebiet der HFrEF und hat keine Auswirkung auf die vom G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet festgelegte zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Ausgehend von der vom G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet der HFpEF bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird für die vorliegende Nutzenbewertung Empagliflozin zusätzlich zu einer leitliniengerechten patientenindividuellen Behandlung der Grunderkrankungen sowie der Begleitsymptome mit dieser Behandlung allein (+ Placebo) verglichen.

Die Umsetzung der vom G-BA festgelegte zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie EMPEROR-Preserved in beiden Studienarmen erfüllt (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige

Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl 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.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Grundlage dieses Abschnitts ist die Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 08.06.2016 (Beratungsanforderung 2016-B-044, Niederschrift vom 01.07.2016), sowie die Information des G-BA über die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Schreiben vom 16.06.2020, Vorgangsnummer 2020-B-125-z).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Jardiance®. Stand: März 2022; 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-044. Empagliflozin zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz; 2016.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2016-B-044 (2020-B-125-z). Empagliflozin zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz; 2020.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Beschreibung der Erkrankung

Definition, Krankheitsbild und Symptome

Eine Herzinsuffizienz liegt vor, wenn das Herz aufgrund einer ventrikulären Funktionsstörung nur unzureichend fähig ist, das vom Organismus benötigte Herzzeitvolumen bereit zu stellen, um den Körper ausreichend mit sauerstoffreichem Blut und Nährstoffen zu versorgen. Das Herzzeitvolumen wird einerseits durch die Kontraktion des Herzmuskels und andererseits durch die Füllung der Herzkammern bestimmt. Die Herzinsuffizienz manifestiert sich als klinisches Syndrom und ist durch typische Zeichen und Symptome gekennzeichnet [1]. In jüngerer Zeit gibt es unter Beteiligung der European Society of Cardiology (ESC) den Vorschlag, auch Biomarker wie die Vorstufe des N-terminalen Prohormons des natriuretischen Peptids Typ B (NT-proBNP) zum integralen Bestandteil der Definition einer Herzinsuffizienz zu machen. Damit bekäme NT-proBNP eine ähnliche Rolle wie das Troponin in der Myokardinfarkt-Diagnostik [2].

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine fortschreitende Erkrankung mit multisystemischer Störung, die sich auf viele andere Organsysteme auswirkt. Je nach Schweregrad ist der Gewebestoffwechsel sowohl im Ruhe- als auch im Belastungszustand beeinträchtigt [3, 4].

Klinische Kennzeichen der Herzinsuffizienz sind Atemnot (Dyspnoe) bei Belastung oder in Ruhe [1, 4, 5], Blass- oder Blauverfärbung der Lippen und Nagelbetten, Ödeme vorwiegend an Knöcheln und Unterschenkeln, schnelle Gewichtszunahme durch Wassereinlagerungen, nächtlicher Harndrang (Nykturie), Herzrhythmusstörungen und Leistungsminderung. Diese Symptome können die Lebensqualität der Patienten erheblich einschränken [4, 6, 7]. So treten auch depressive Störungen bei Herzinsuffizienz-Patienten deutlich häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung [8].

In Deutschland ist Herzinsuffizienz seit Jahren der häufigste Grund für eine Krankenhausaufnahme und ist in den letzten Jahren deutlich angestiegen. Im Jahr 2019 lag die Fallzahl stationärer Behandlungsfälle für die Herzinsuffizienz bei 487.247 Fällen. Damit waren mehr als doppelt so viele Menschen von einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz betroffen als beispielsweise aufgrund von einem Herzinfarkt [9, 10]. Die Herzinsuffizienz ist

mit einer hohen Mortalität assoziiert und war 2020 in Deutschland die sechsthäufigste Todesursache [11].

Formen der Herzinsuffizienz

Akute Herzinsuffizienz und chronische Herzinsuffizienz

Je nach zeitlichem Verlauf wird zwischen der akuten und der chronischen Herzinsuffizienz unterschieden. Die chronische Herzinsuffizienz manifestiert sich über einen längeren Zeitraum von typischerweise mindestens drei Monaten. Bei einer akuten Herzinsuffizienz unterscheidet man zwei Formen: Die „de novo“-Herzinsuffizienz (bei Patienten, bei denen noch keine Herzinsuffizienz vorlag bzw. bisher diagnostiziert war), der ein akutes Ereignis zugrunde liegt (z. B. Herzinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen, akute Lungenembolie) und die akut dekompensierte chronische Herzinsuffizienz (ADCHF) bei Patienten mit bereits diagnostizierter chronischer Herzinsuffizienz [4, 12, 13]. Die akute Herzinsuffizienz stellt eine lebensbedrohliche Situation dar, die oft eine Krankenhauseinweisung zur Folge hat. Dabei ist die Prognose der ADCHF besonders schlecht [1].

Linksherzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz, globale Herzinsuffizienz

Je nachdem welche Herzkammer(n) betroffen sind, spricht man von einer Linksherz-, Rechtsherz- oder einer globalen Herzinsuffizienz [1, 4]. Der chronischen Herzinsuffizienz liegt zumeist eine Linksherzinsuffizienz zugrunde, aus der sich im Erkrankungsverlauf zusätzlich eine Rechtsherzinsuffizienz entwickeln kann, sodass eine globale Herzinsuffizienz resultiert. Eine isolierte Rechtsherzinsuffizienz kann bei Erkrankungen wie der pulmonalen Hypertonie vorliegen.

Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Eine weitere Unterteilung wird anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) vorgenommen. Die Ejektionsfraktion ist der prozentuale Anteil des enddiastolischen Blutvolumens der linken Herzkammer, der vom Herzen bei einem Herzschlag in das Gefäßsystem befördert wird. Die chronische Herzinsuffizienz wird anhand der Ejektionsfraktion in zwei Haupttypen eingeteilt [1, 4]:

- Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)
Die HFpEF ist definiert durch eine LVEF von $>40\%$. Dabei wird der LVEF-Bereich zwischen 41-49%, als Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF) teilweise als eigenständiger Typus betrachtet.
- Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)
Die HFrEF ist definiert durch eine LVEF von $\leq 40\%$.

Bei der Einteilung anhand der LVEF ist zu berücksichtigen, dass diese nur einen Aspekt der Phänotypisierung beschreibt und somit eine Vereinfachung darstellt, die sich – auch vor dem Hintergrund der verfügbaren Evidenz zur medikamentösen Therapie – als Einteilung etabliert hat, die jedoch die Komplexität der Erkrankung nicht umfänglich abbildet [14].

Die chronische Herzinsuffizienz ist ein heterogenes Syndrom, bei dem die Krankheitsprogression mit einer dynamischen Entwicklung von funktionellen und strukturellen Änderungen assoziiert ist, die zu individuellen Erkrankungsverläufen führt. Insbesondere bei Patienten mit HFpEF lässt die LVEF allein keinen Rückschluss auf die Schwere der Erkrankung zu und stellt daher kein geeignetes Einzelkriterium zu einer klinisch und prognostisch aussagekräftigen Krankheitsdefinition dar [14].

Die LVEF ist sowohl von der Vor- als auch der Nachlast abhängig und kann sich substantiell in Abhängigkeit von deren Zustand verändern. Die LVEF ist nur mäßig reproduzierbar und stellt lediglich eine einzelne Größe zur Risikobestimmung bei Patienten mit Herzinsuffizienz dar, vergleichbar einer Momentaufnahme. Entsprechend können innerhalb kurzer Zeit durchgeführte Messungen der Ejektionsfraktion eine intraindividuelle Variabilität von 5 bis 7 Prozent aufweisen [15]. Darüber hinaus ist die LVEF durch Therapien und Komorbiditäten beeinflussbar und kann sich im Krankheitsverlauf ändern [14, 15].

Ätiologie und Pathogenese

Die häufigsten Ursachen für eine chronische Herzinsuffizienz sind [1, 4]:

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

Ursächlich für Herzinsuffizienz in der westlichen Welt ist vorrangig eine KHK oder arterielle Hypertonie; bei manchen Patienten treten auch beide Erkrankungen kombiniert auf. Seltener Gründe sind nicht-ischämische Kardiomyopathien, Herzrhythmusstörungen, erworbene oder angeborene Herzklappenerkrankungen, Erkrankungen des Herzbeutels sowie das Versagen bei hoher Ejektionsleistung [4].

Hauptmerkmal der Herzinsuffizienz ist das unzureichende Herzzeitvolumen. Zusätzlich gibt es neurohumorale und metabolische Komponenten der Herzinsuffizienz. Der Körper versucht die Fehlfunktion von Herz-, Skelettmuskulatur und Niere auszugleichen, indem unter anderem das sympathische Nervensystem stimuliert wird [4]. Die Stimulation des sympathischen Nervensystems zielt darauf ab, die Pumpfunktion des Herzens zu steigern. Dies geschieht über eine erhöhte Herzfrequenz und verstärkte Kontraktilität des Herzmuskels. Die verstärkte Ausschüttung von Katecholaminen führt zu einer peripheren Gefäßverengung, die wiederum den Blutdruck erhöht. Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) führt ebenfalls zu einer Gefäßengstellung, zu einer Erhöhung des Blutvolumens und zu einer Retention von Salz und Wasser, der durch vermehrte Ausschüttung von NT-proBNP entgegengewirkt wird. Die erhöhte Belastung des Herzens führt zu einem Umbauprozess des Myokards, dem kardialen Remodeling, das in Hypertrophie bzw. Dilatation der Herzkammer resultiert. Dadurch wird die Leistungsfähigkeit des Herzens weiter vermindert [3].

Im für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Anwendungsgebiet der HFpEF ist die Pathophysiologie sehr heterogen und noch nicht umfassend geklärt. Es wird vermutet, dass chronische Begleiterkrankungen wie z. B. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) entzündliche Prozesse auslösen, die wiederum zu mikrovaskulären Störungen führen. Daraus resultieren myokardiale Schäden (Hypertrophie und fibrotische Veränderungen der Ventrikelwand) und eine Störung der linksventrikulären Funktion [4].

Verlauf

Da die Herzinsuffizienz eine chronisch progrediente Erkrankung ist, verschlechtert sich im Lauf der Zeit die Leistung des Herzens fortschreitend. Dies wirkt sich negativ auf die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der betroffenen Patienten aus. Die Prognose der Erkrankung ist abhängig von ihrem Schweregrad und ihrer bedarfsgerechten Behandlung [6, 16–19].

Eine Untersuchung von 31 randomisierten kontrollierten Studien (RCT) und Beobachtungsstudien ergab, dass die folgenden Faktoren und Komorbiditäten die größte Aussagekraft über einen tödlichen Krankheitsverlauf von Herzinsuffizienz innerhalb von 2,5 Jahren besitzen: Alter, eingeschränkte Nierenfunktion, Diabetes mellitus, hoher Schweregrad (New York Heart Association-Klasse III/IV) und niedrige linksventrikuläre Ejektionsfraktion [1, 20]. Dabei beträgt die Einjahres- bzw. Fünfjahres-Mortalität bei Patienten mit HFpEF 29% bzw. 65% gegenüber 32% bzw. 68% bei Patienten mit HFrEF [21]. Laut Pocock et al. 2013 [20] war bei Patienten mit HFpEF das Alter ein besserer Mortalitätsindikator als bei Patienten mit HFrEF.

Diagnose und Klassifikation

Die Diagnose einer Herzinsuffizienz erfolgt laut der in Deutschland aktuell gültige Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) Chronische Herzinsuffizienz aus dem Jahr 2019 mehrstufig. Ausgehend von den Symptomen Atemnot, Müdigkeit als Folge der Minderung der Leistungsfähigkeit und Ansammlung von Flüssigkeit im Gewebe, erfolgt eine Untersuchung

auf klinische Zeichen (z. B. verlagter Herzspitzenstoß) und eine sorgfältige Anamnese bezüglich Vor- und Begleiterkrankungen, Expositionen, seltenen Ursachen einer Herzinsuffizienz, und familiären Dispositionen. Anschließend wird empfohlen eine Labordiagnostik inklusive natriuretisches Peptid Typ B (BNP)/NT-proBNP-Wert und ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) durchzuführen, gefolgt von einer Ultraschalluntersuchung (Echokardiographie). Mittels der Echokardiographie kann differenziert werden, ob eine links- oder rechtsventrikuläre Funktionsstörung vorliegt und ob bzw. in welchem Umfang die linksventrikuläre Auswurfraction eingeschränkt ist. Sofern bestätigt wurde, dass eine chronische Herzinsuffizienz vorliegt, erfolgt eine weiterführende Diagnostik. Ziel ist u. a. das Stadium der Erkrankung und etwaige Begleiterkrankungen festzustellen, um eine Prognose zu formulieren und eine patientenindividuelle Therapie zu bestimmen. Dabei fließen die Beurteilung der Lebensqualität und psychosoziale Komponenten mit ein [1, 4].

Ein etabliertes Klassifizierungsschema ist das der New York Heart Association (NYHA), das sich an der Charakterisierung der Symptome orientiert (siehe Tabelle 3-1). Da die Zuordnung der Stadien ausschließlich nach der Leistungsfähigkeit der Patienten erfolgt, ist im Krankheitsverlauf ein mehrfacher Wechsel zwischen den Stadien möglich. Ein anderes Klassifizierungsschema ist z. B. vom American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) entworfen worden. Sie stufen das Fortschreiten der Herzinsuffizienz ein. Daher ist – anders als bei der Einteilung nach NYHA – kein schneller Wechsel zwischen den jeweiligen Stadien möglich [22]. Die Klassifizierungen nach NYHA und ACC/AHA komplementieren sich daher gut.

Tabelle 3-1: NYHA-Klassifizierung der Herzinsuffizienz

NYHA-Klasse	Symptome und körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten
NYHA I (asymptomatisch)	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA II (leicht)	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe und bei geringer Anstrengung. Stärkere körperliche Belastung (z. B. Bergaufgehen oder Treppensteigen) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA III (mittelschwer)	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung (z. B. Gehen in der Ebene) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA IV (schwer)	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe, Bettlägerigkeit.
NYHA: New York Heart Association	
Quelle: [4]	

Begleiterkrankungen

Die meisten Patienten mit Herzinsuffizienz leiden unter einer oder mehreren typischen Begleiterkrankungen. Zum einen haben viele betroffenen Patienten ein hohes Alter und zum anderen sind die Ursachen einer Herzinsuffizienz heterogen. Daher liegen bei einem Großteil der Patienten Komorbiditäten, wie eine KHK, eine chronische Nierenerkrankung, Diabetes mellitus und/oder Vorhofflimmern vor [4, 5, 23, 24]. Die Komorbiditäten beeinflussen nicht nur die Lebensqualität der Patienten, sondern stellen auch relevante Prognosefaktoren dar [25–27]. Eine retrospektive Individualdatenanalyse aus 30 randomisierten kontrollierten Studien und Beobachtungsstudien (>39.000 Patienten) mit einem medianen *Follow up* von 2,5 Jahren zeigte, dass dabei Nierenfunktionsstörung, Diabetes mellitus und Alter zu den stärksten Prognosefaktoren für die Mortalität zählen [20, 28].

Das Morbiditätsprofil innerhalb der chronischen Herzinsuffizienz ist unterschiedlich, was unter anderem auf das höhere durchschnittliche Alter und den höheren Frauenanteil in der HFpEF zurückzuführen ist. Während bei Patienten mit HFrEF kardiale Komorbiditäten im Vordergrund stehen, ist bei Patienten mit HFpEF die Prävalenz nichtkardialer Begleiterkrankungen höher [1, 29].

Typische nichtkardiale Begleiterkrankungen, die bei Patienten mit HFpEF häufiger vorkommen und teilweise in Wechselbeziehung mit der Herzinsuffizienz stehen, sind Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM), Adipositas und COPD. Aber auch andere chronische respiratorische Erkrankungen, Infektionen und onkologische Erkrankungen kommen bei den Patienten häufig vor und können – unabhängig von der Herzinsuffizienz – zur Morbidität der Patienten beitragen und zu Krankenhauseinweisungen führen [29].

Chronische Nierenerkrankung

Ungefähr 45 bis 64% der Patienten mit Herzinsuffizienz leiden an chronischer Nierenerkrankung, definiert als persistente glomeruläre Filtrationsrate von $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [30–32]. Eine reduzierte Nierenfunktion ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verknüpft [33]. Sie gehört nicht nur zu den häufigsten Begleiterkrankungen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, sondern umgekehrt treten bei vielen Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen auch kardiale Komorbiditäten auf [4, 34]. Etwa 10% der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz haben eine schwere Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) [31, 34]. Das Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung ist mit einer der stärksten Prädiktoren für erhöhte Mortalität [4, 28, 34]. Herz- und Nierenerkrankungen teilen sich eine Reihe gemeinsamer bidirektionaler Signalwege und Mechanismen, welche zur Entwicklung und/oder Beschleunigung der kardiorespiratorischen Dysfunktion beitragen: hämodynamische Mechanismen, (neuro-)hormonelle Mechanismen und Herz-Kreislauf-krankheitsassoziierte Mechanismen. Alle Mechanismen sind miteinander verbunden und können sich somit sowohl negativ auf die Herz- als auch auf die Nierenfunktion auswirken [34]. Deshalb ist es essenziell, die Progression der Niereninsuffizienz zu verlangsamen.

Diabetes mellitus

Patienten, die an einem T2DM leiden, haben ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko, an einer Herzinsuffizienz zu erkranken [35]. Es ist noch nicht gänzlich im Detail bekannt, wie Herzinsuffizienz bei Patienten mit Diabetes mellitus entsteht. Beteiligt sind jedoch Änderungen im (Energie-) Stoffwechsel des Herzens, die auch schon bei Patienten mit Prädiabetes auftreten können [36]. Ebenso sind Übergewicht und Insulinresistenz wichtige Risikofaktoren für Herzinsuffizienz [37].

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus liegt das Risiko für eine Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod zwischen 12% und 17% innerhalb eines Jahres [38, 39]. Auch besteht bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankung und Diabetes mellitus ein erhöhtes Risiko für Gefäßkomplikationen und wiederholte Hospitalisierungen. Dies ist klinisch relevant, da sich die Prognose des Patienten durch jedes weitere klinische Ereignis verschlechtert [40–43].

Zielpopulation

Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Zielpopulation ergibt sich aus der Erweiterung des für Empagliflozin (Jardiance®) zugelassenen Anwendungsgebietes von „Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet“ zu „Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz angewendet“. Die neu von der Zulassung umfasste Patientenpopulation leitet sich aus der zulassungsbegründenden Studie EMPEROR-Preserved ab und umfasst Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz und einer LVEF >40% [44]:

Die für dieses Dossier relevante Zielpopulation sind somit Patienten mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und einer LVEF >40%. Dies entspricht vollumfänglich der mit der Zulassungserweiterung von Jardiance® hinzukommenden Population.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Vorhandene Behandlungsmöglichkeiten der HFpEF

Bis zur Zulassung von Empagliflozin standen keine adäquaten Therapieoptionen zur medikamentösen Behandlung der HFpEF zur Verfügung. Daher zielt die Therapie der HFpEF bisher lediglich auf die Behandlung der Grunderkrankungen und der Begleitsymptome [4].

Wie die aktuell gültige NVL Chronische Herzinsuffizienz ausführt, ist die Datenlage zur medikamentösen Therapie für Patienten mit HFpEF unzureichend, da entweder diese Patientenpopulation in den meisten großen randomisierten Studien zur chronischen Herzinsuffizienz ausgeschlossen wurde oder in den bei Patienten mit HFpEF durchgeführten Studien kein klarer Nutzen hinsichtlich Mortalität, Morbidität und verbesserter Symptomatik nachgewiesen werden konnte. So wurden beispielsweise für Wirkstoffe aus den Substanzklassen der Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB), Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer, Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA) und Angiotensin-Rezeptor-Nepilysin-Inhibitoren (ARNi) größere randomisiert-kontrollierte Studien durchgeführt, die jedoch nicht zur Zulassung der Substanzen für Patienten mit HFpEF geführt haben [4]:

- ACE-Hemmer: PEP-CHF (Perindopril) [45]
- ARB
 - CHARM-Preserved (Candesartan) [46]
 - I-PRESERVE (Irbesartan) [47]
- MRA
 - Aldo-DHF (Spironolacton) [48]
 - TOPCAT (Spironolacton) [49]
- ARNi
 - PARAMOUNT (Sacubitril/Valsartan) [50]
 - PARAGON-HF (Sacubitril/Valsartan) [51]
- Digitalisglykoside: DIG-PEF (Digoxin) [52]
- Phosphodiesterase-5-Hemmer: RELAX (Sildenafil) [53]

Aufgrund der unzureichenden Evidenzlage sprechen die Autoren der NVL Chronische Herzinsuffizienz keine Empfehlung zur spezifischen medikamentösen Therapie der HFpEF aus. Die Therapieempfehlungen für die HFpEF orientieren sich daher an der Behandlung prognostisch relevanter Komorbiditäten. Dabei spielt die arterielle Hypertonie die größte Rolle. Daneben stellen Herzrhythmusstörungen (insbesondere Vorhofflimmern), Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung und die Niereninsuffizienz wichtige weitere Komorbiditäten für das Krankheitsgeschehen der chronischen Herzinsuffizienz dar. Bei Patienten mit Zeichen einer Wassereinlagerung werden Diuretika zur symptomatischen Therapie empfohlen [4].

Therapeutischen Bedarf innerhalb der HFpEF

Da für Patienten mit HFpEF bislang keine spezifisch zugelassenen medikamentösen Therapien existierten und die bisher im Anwendungsgebiet durchgeführten Studien für keinen der untersuchten Wirkstoffe einen therapierelevanten Nutzen zeigen konnten, ist der therapeutische Bedarf sehr hoch. Im Gegensatz zur HFrEF fehlen für Patienten mit HFpEF insbesondere prognoseverbessernde medikamentöse Therapien.

Die allgemeine Prävalenz der Herzinsuffizienz scheint anzusteigen, teilweise, weil aktuelle Therapiemöglichkeiten kardialer Funktionsstörungen, wie bei Myokardinfarkt, Herzklappenerkrankungen und Arrhythmien, den Patienten ein längeres Überleben ermöglichen [4]. Die chronische Herzinsuffizienz bleibt jedoch eine unheilbare, progrediente Erkrankung, bei der es üblicherweise mit der Zeit zu einer zunehmenden Einschränkung der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität durch ein Fortschreiten der Erkrankung und eine Verschlechterung der Symptomatik der Patienten kommt [5]. Alltägliche Aktivitäten, wie z. B. Treppensteigen, können nicht ohne Beschwerden bewältigt werden. Die Patienten leiden an Atemnot (Dyspnoe) bei Belastung oder in Ruhe, Müdigkeit und Konzentrationsschwäche sowie nächtlichen Hustenanfällen oder Herzhusten (Asthma cardiale). In schweren Fällen treten Benommenheit, Schwindel und Bewusstseinsstörungen auf [4].

Der therapeutische Bedarf spiegelt sich in den von der nationalen Versorgungsleitlinie [4] festgelegten generellen Therapiezielen wider, die auf der Verbesserung von folgenden patientenrelevanten Endpunkten beruhen:

Senkung der Mortalität

Die Mortalität im Zusammenhang mit chronischer Herzinsuffizienz ist erheblich; in einer Erhebung von gesetzlich Versicherten in Deutschland verstarben 16,3% aller Patienten mit Herzinsuffizienz und 22,7% der Patienten mit neu diagnostizierter Herzinsuffizienz innerhalb von 2 Jahren [42, 43]. Zusammen mit anderen Erkrankungen des Herzens war die Herzinsuffizienz die häufigste Todesursache in Deutschland im Jahr 2018 [54]. Das Sterblichkeitsrisiko ist abhängig von Risikofaktoren wie Alter und NYHA-Klasse, aber auch eingeschränkte Nierenfunktion, Diabetes mellitus und niedrige linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurden als prognostische Faktoren für erhöhte Sterblichkeit nachgewiesen [55].

Reduktion von Hospitalisierungen

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine häufige Erkrankung, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine Hospitalisierung verbunden ist. So war im Jahr 2018 Herzinsuffizienz (HFrEF und HFpEF) laut Angaben des statistischen Bundesamtes die häufigste Einzeldiagnose stationär behandelter Patienten, wobei die berichtete alters- und geschlechtsstandardisierte Hospitalisierungsrate bei 489 Fällen pro 100.000 Einwohner liegt [54]. Hospitalisierungen sind ein wichtiger prognostischer Faktor für Mortalität: In einer Kohortenstudie lag die adjustierte 1-Jahres-Mortalität von Patienten mit HFpEF, die hospitalisiert wurden, bei 21,1% und die 30-Tage-Mortalität bei 3,6%. Die Rate für 1-Jahres-Rehospitalisierungen lag in derselben Studie bei 66,0% [56]. Dies belegt die Häufigkeit von Rehospitalisierungen innerhalb kurzer Zeiträume aufgrund des progredienten Verlaufes der Erkrankung. Rehospitalisierungen gehen wiederum mit einer signifikant verschlechterten Prognose einher. Mit jeder Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienz steigt sowohl das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität als auch für Gesamtmortalität. Vor dem Hintergrund, dass jede Krankenhauseinweisung eine Belastung für die Patienten und auch das Gesundheitssystem darstellt, ist es wichtig, auch wiederholte Hospitalisierungen zu berücksichtigen.

Verlangsamung der Progression

Der progressive Charakter der chronischen Herzinsuffizienz wird pathophysiologisch bedingt durch die permanente Belastung bzw. Überlastung der Herzwand, welche u.a. zum kardialen Remodeling, myokardialer Fibrose und einer Aufweitung der Herzkammer bzw. Hypertrophie führt. Dies wiederum vermindert die Leistungsfähigkeit des Herzens und verstärkt den Prozess der zunehmenden Herzinsuffizienz [13]. Die Progression drückt sich in einer fortschreitenden Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit aus, weshalb die Verlangsamung der Progression ein wichtiges Therapieziel für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz darstellt [4, 57].

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

Chronische Herzinsuffizienz hat selbst bei optimal therapierten Patienten einen erheblichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten [6]. Eine Verlangsamung der Progression führt daher im Ergebnis auch zu einer verlangsamten Verschlechterung der Lebensqualität. Eine vom Patienten berichtete schlechte Lebensqualität ist unter anderem assoziiert mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko, mehr Hospitalisierungen, einer schlechteren Nierenfunktion und erheblicherer Komorbidität [18]. Die Milderung der Symptome sowie die Verbesserung der Lebensqualität stellen daher wichtige Therapieziele bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz dar.

Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit

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

Belastbarkeit. Diese Symptome gehen wiederum mit einer erheblich eingeschränkten Lebensqualität einher [58]. Neben der Verbesserung der Symptome bei symptomatischen Patienten ist bei asymptomatischen Patienten mit diagnostizierter Herzinsuffizienz ein wichtiges Therapieziel das Einsetzen der charakteristischen, körperlich einschränkenden Symptome durch pharmakologische und nicht-pharmakologische Maßnahmen zu verzögern [55].

Entstehung bzw. Verlauf von Komorbiditäten positiv beeinflussen

Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, tritt die chronische Herzinsuffizienz häufig zusammen mit Nierenerkrankungen (in der Kombination als kardioresnales Syndrom bezeichnet) und/oder Diabetes mellitus auf. Auch das metabolische Syndrom, welches eine hohe Prävalenz hat, gilt als Risikofaktor für Nierenerkrankungen [59]. Da die progredient verlaufende chronische Niereninsuffizienz (d. h. abnehmende eGFR) ein prognostischer Hauptfaktor für Gesamtmortalität und Hospitalisierungen bei Patienten mit gleichzeitiger chronischer Herzinsuffizienz ist, gilt die Verlangsamung der Progression der Niereninsuffizienz hier als wichtiges Therapieziel [4, 33]. Empagliflozin bietet aufgrund seines bewährten Wirkmechanismus und der damit verbundenen positiven renalen Effekte einen übergreifenden Behandlungsansatz für Patienten mit kardioresnalem Syndrom. Gleiches gilt bei Patienten mit Diabetes mellitus und chronischer Herzinsuffizienz. Für diese Patienten sind natriumabhängiger Glukose-Cotransporter 2 (SGLT-2)-Inhibitoren bereits Teil der antidiabetischen Standardtherapie gemäß nationaler VersorgungsLeitlinie [4].

Umsetzung der Therapieempfehlungen vor dem Hintergrund individueller Therapieziele

Therapieziele stehen immer mit der unmittelbaren Lebenssituation des Patienten in Zusammenhang. Wie die NVL Chronische Herzinsuffizienz ausführt, können sich die Ziele aus Sicht des Patienten wie auch des Behandelnden im Erkrankungsverlauf ändern. Individuelle Therapieziele können dabei deutlich von medizinisch idealen Therapiezielen abweichen. Sie sind beispielsweise davon abhängig, wie wichtig es für den Patienten ist, an sozialen Aktivitäten und am Familienleben teilhaben zu können und ob es ihm darum geht, spezifische Ereignisse zu verhindern oder vor allem die Beschwerden zu lindern. Insbesondere bei Ko- und Multimorbidität kann es – gegenüber langfristigen Zielen, wie der Senkung des Mortalitätsrisikos – für den Patienten wichtiger sein, belastende Symptome zu bekämpfen [4].

Ein wichtiger Faktor bei der Therapieauswahl ist die Multimorbidität der häufig älteren Patienten mit Herzinsuffizienz. Aufgrund möglicher Polypharmazie und anderer Risiken wird davon abgeraten die Einzeltherapien unkritisch zu addieren. Vielmehr sollte eine patientenzentrierte Priorisierung einzelner Therapieziele erfolgen und eine individuelle Strategie erarbeitet werden [4]. Medikamente, die mehrere solcher Therapieziele positiv beeinflussen können, bieten hier klare Vorteile.

Fazit

Die HFpEF ist eine unheilbare chronisch progrediente Erkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität, die gravierende Auswirkungen auf die Lebensqualität hat. Bislang existieren für

Patienten mit HFpEF keine spezifisch zugelassenen Arzneimittel. Die bisher im Anwendungsgebiet durchgeführten Studien zeigten für keinen der untersuchten Wirkstoffe einen eindeutigen therapierelevanten Nutzen. Im Gegensatz zur HFrEF fehlen für Patienten mit HFpEF insbesondere prognose- und lebensqualitätsverbessernde medikamentöse Therapien. Daher ist der therapeutische Bedarf sehr hoch und es werden dringend neue, innovative therapeutische Optionen benötigt.

Deckung des therapeutischen Bedarfs innerhalb der HFpEF durch Empagliflozin

Ausgangspunkt für das therapeutische Potenzial von Empagliflozin in der Behandlung von Patienten mit HFpEF und die Durchführung der EMPEROR-Preserved Studie waren die Ergebnisse der vorangegangenen EMPA-REG OUTCOME®-Studie. Diese Studie untersuchte Empagliflozin gegenüber Placebo (jeweils vor dem Hintergrund von Standardtherapie [SoC]) bei Patienten mit Diabetes mellitus und erhöhtem kardiovaskulären Risiko. Empagliflozin reduzierte signifikant die Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz sowie die Ereignisse von kardiovaskulärem Tod, sowohl bei Patienten mit als auch bei Patienten ohne bestehende Herzinsuffizienz [60–62]. Post-hoc-Analysen konnten zeigen, dass die beobachtete Risikoreduktion für kardiovaskulären Tod größtenteils unabhängig vom blutzuckersenkenden Effekt von Empagliflozin war [63]. Pharmakologisch kann Empagliflozin aufgrund seiner positiven kardialen, renalen und metabolischen Effekte (siehe Modul 2) sowohl die chronische Herzinsuffizienz als auch häufige Begleiterkrankungen wie chronische Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus gesamthaft günstig beeinflussen.

Positive Effekte der Therapie mit Empagliflozin

- Therapierelevanter Nutzen und positive Beeinflussung mehrerer Therapieziele

Empagliflozin verringert bei Patienten mit HFpEF insbesondere das Risiko für Hospitalisierungen (aufgrund von Herzinsuffizienz, kardiovaskulärer und jeglicher Ursache). Des Weiteren verlangsamt Empagliflozin den Nierenfunktionsverlust, verringert das Risiko für schwerwiegende renale Ereignisse, mildert Herzinsuffizienz-Symptome (Ödeme, Müdigkeit, Kurzatmigkeit), fördert den Erhalt der Lebensqualität und senkt das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (siehe Modul 4). Die Effekte sind unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus oder einer Niereninsuffizienz.

- Pleiotrope Effekte und Reduktion von Polypharmazie

Pleiotropie bezeichnet in der Pharmakologie ein Vorhandensein mehrerer Wirkungen bei einem Wirkstoff. Aufgrund seines Wirkmechanismus zeigt Empagliflozin pleiotrope Effekte, die neben der blutzuckersenkenden Wirkung die Nephroprotektion, die Verbesserung der Endothelfunktion, die antihypertensive Wirkung und die Reduktion des Körpergewichts umfassen. Durch diese günstigen renalen und metabolischen Effekte bietet Empagliflozin Patienten mit Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus (zugelassenes Anwendungsgebiet) und/oder chronischer Niereninsuffizienz als Komorbidität einen indikationsübergreifenden Therapieansatz, mit dem mehrere

Erkrankungen zugleich positiv beeinflusst werden können [64]. Zudem können gegebenenfalls andere Wirkstoffe abgesetzt oder in ihrer Dosierung verringert und damit die Verträglichkeit verbessert werden. Dabei kann insbesondere die Einsparung von Diuretika einerseits mit Vorteilen für die soziale Teilhabe verbunden sein [4] und andererseits einen längeren Erhalt von Diuretika als Therapiereserve bedeuten. Über die Reduktion von Polypharmazie und die Vereinfachung der Therapie kann die Adhärenz verbessert werden [65]. Für Empagliflozin ist keine Titration hin zu einer individuellen optimalen Dosis erforderlich [66].

- Erhalt der Nierenfunktion

Der Erhalt der Nierenfunktion hat nicht nur einen unmittelbaren Vorteil im Hinblick auf die Verzögerung einer terminalen Niereninsuffizienz oder der Vermeidung akuter schwerer renaler Ereignisse, sondern stellt auch einen mittelbaren Vorteil dar. Essentielle lebenswichtige Arzneimittel wie Diuretika zur Behandlung von akuten Erkrankungsereignissen, wie Lungenödemen oder einer akuten Dekompensation können nur bei ausreichender Nierenfunktion wirksam und sicher eingesetzt werden [67]. Aber auch Medikamente, wie beispielsweise ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker, die zur prognoseverbessernden Behandlung von Grunderkrankungen und Komorbiditäten erforderlich sind, können bei einer adäquaten Nierenfunktion ebenfalls länger sicher angewendet werden [68]. Dies spielt insbesondere vor dem Hintergrund der Multimorbidität von Patienten mit HFpEF eine bedeutende Rolle.

Mit Empagliflozin steht erstmals im Anwendungsgebiet der HFpEF eine zugelassene, sichere und wirksame prognoseverbessernde Therapie zur Verfügung, mit der mehrere Therapieziele erreicht werden und die zugleich eine Vielzahl weiterer Therapievorteile in sich vereint. Vor dem Hintergrund der Vielzahl der bisher erfolglos durchgeführten Studien und dem Fehlen spezifischer medikamentöser Therapieoptionen stellt die Zulassung von Empagliflozin einen Meilenstein in der Behandlung von Patienten mit HFpEF dar. Empagliflozin schließt eine bisher bestehende Therapielücke, indem es in vielfacher Hinsicht zur Deckung des therapeutischen Bedarfs beiträgt. Damit stellt Empagliflozin einen Durchbruch in der Therapie von Patienten mit HFpEF dar.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte

beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Prävalenz der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz zählt zu den häufigsten Erkrankungen in den westlichen Industrieländern [69]. Zwar scheint die altersadjustierte Inzidenz leicht zu sinken, insgesamt zeigt sich aber hinsichtlich der Gesamtprävalenz und Inzidenz ein Trend zur Zunahme, aufgrund des steigenden Anteils von Menschen über 70 Jahren. So lag die Einjahresprävalenz in Europa im Jahr 2014 über alle Altersgruppen hinweg bei 1.588 je 100.000 Einwohner; im Jahr 2002 hingegen bei 1.548 je 100.000 Einwohner. Dies entspricht einer Steigerung um rund 3% [70]. Die Zunahme der Prävalenz lässt sich zum einen durch den wachsenden Anteil der älteren Bevölkerung erklären. Zum anderen tragen aber auch eine erhöhte Diagnoserate und die Verbesserung der Überlebenschancen zu einem Anstieg bei [70].

Die verfügbaren Daten zur Epidemiologie der Herzinsuffizienz sind heterogen und dürften die tatsächliche Erkrankungshäufigkeit häufig unterschätzen. Dies liegt möglicherweise an einer unvollständigen Erfassung von Erkrankungen bei multimorbiden Patienten und dem Mangel an geeigneten Kriterien zur Fallidentifikation, die gleichermaßen spezifisch und sensitiv sind [4, 70]. So kann die ungenaue International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)-10-Kodierung problematisch für eine valide Ermittlung der Prävalenz sein. Neben den sich daraus ergebenden variablen Falldefinitionen führen unterschiedliche Risikoprofile in den betrachteten Populationen zu starken Schwankungen in den Prävalenzschätzungen [4, 71]. Die Ergebnisse der mittels einer orientierenden Recherche identifizierten aktuellen Literatur zur Prävalenz der Herzinsuffizienz in Deutschland sind in Tabelle 3-2 beschrieben.

Tabelle 3-2: Prävalenz der Herzinsuffizienz in Deutschland

Quelle	Datenbasis	Falldefinition	Population	Kohorten- größe	Prävalenz
Versorgungs-atlas [71]	Vollerfassung vertrags-ärztlicher Abrechnungsdaten für die Jahre 2009 bis 2017.	Gesicherte Diagnose gemäß ICD-10-GM (I50.x/I11.0/I13.0/I13.2) in mindestens zwei Quartalen im jeweiligen Jahr.	Alle GKV-Versicherten.	71.809.503	3,4% (rohe Prävalenz im Jahr 2017). 3,1% (altersstandardisiert; Jahr 2017).
Bundesversicherungsamt (BVA) [72]	Diagnosedaten aller GKV-Versicherten aus dem Jahr 2017.	HQ-validierte stationäre Hauptdiagnose oder gesicherte ambulante Diagnose aus mindestens zwei Quartalen im Jahr 2017.	Alle GKV-Versicherten.	Alle: 72.258.037 Erwachsene (≥20 Jahre): 59.436.306 [74]	2.963.163 Patienten; ergibt: 4,1% (bezogen auf alle GKV-Versicherten; Jahr 2017). 5,0% (bezogen auf erwachsene GKV-

Quelle	Datenbasis	Falldefinition	Population	Kohorten- größe	Prävalenz
		Aufgreifkriterien gemäß ICD-10-GM (I42.0, I43.0, I50.0 sowie I51.5 und I51.7) [73].			Versicherte; Jahr 2017).
Health Risk Institute (HRI) [43]	Daten von Betriebskranken-kassen in der HRI-Datenbank.	Mindestens zwei ambulante oder stationäre Diagnosen gemäß ICD-10-GM (I50.x/I11.0/I13.0/I13.2) im Jahr 2011.	Versicherte mit ununterbrochenem Versichertenstatus von 2009 bis 2013.	3.132.337	4,0% (Kohorte) 3,9% (GKV; adjustiert nach Alter, Geschlecht, Region; Jahr 2011).
Versorgungs-report [75]	AOK-Versicherten-daten.	Stationäre Haupt- oder Nebendiagnose oder gesicherte ambulante Diagnose in mindestens drei von vier Quartalen gemäß ICD-10-GM (I50.x/I11.0/I13.0/I13.2) im Jahr 2010.	Versicherte im Jahr 2010 ≥ 18 Jahre mit >360 Tagen Versichertenstatus.	>25 Mio.	4,7% (Jahr 2010).
Ohlmeier 2015 [76]	Versorgungs-daten von drei gesetzlichen Betriebskranken-kassen.	Bestätigte ambulante Diagnose oder stationäre Haupt- oder Nebendiagnose gemäß ICD-10-GM (I50.x/I11.0x/I13.0x/I13.2x/I97.1x) im Jahr 2006. Bei ambulanten Diagnosen zusätzlich Verordnung eines Medikaments zur Behandlung der HI.	Versicherte mit mindestens sechs Monaten Versichertenstatus in den Jahren 2004 bis 2006.	6.284.194	1,7% (alters- und geschlechts-standardisiert; Jahr 2006).
CARLA-Studie [77]	Prospektive Kohorten-studie in Halle/Saale.	Identifikation über Diagnosestellung gemäß HI-Definition der ESC; (symptomatische HI) in den Jahren 2002 bis 2006.	45 bis 83 Jahre; kardio-vaskuläres Hochrisiko-profil.	1.779	8,3% (alters-standardisiert; Jahre 2002 bis 2006).
AOK: Allgemeine Ortskrankenkasse; BVA: Bundesversicherungsamt; ESC: European Society of Cardiology; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GM: German Modification; HI: Herzinsuffizienz; HRI: Health Risk Institute; HQ: Hospitalisierungsquote; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems					

Aktuelle Daten zur Prävalenz der Herzinsuffizienz liefert der Versorgungsatlas des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung mit einer Erfassung aller Fälle in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Für das Jahr 2017 ergab die Analyse eine Prävalenz von 3,4%. Holstiege et al. verweisen jedoch auf eine mögliche Unterschätzung der Prävalenz aufgrund einer großen regionalen Bedeutung von Selektivverträgen in der ambulanten medizinischen Versorgung in Baden-Württemberg und Bayern. Diagnosen aus dieser Versorgungsform sind nicht in den vertragsärztlichen Abrechnungsdaten erfasst (Tabelle 3-2) [71].

Gemäß den Angaben des Bundesversicherungsamts in der Anlage 3 der Festlegung der im Risikostrukturausgleich (RSA) zu berücksichtigenden Krankheiten für das Ausgleichsjahr 2020 gab es im Jahr 2017 (Datenbasis für das Ausgleichsjahr 2020) 2.963.163 Patienten mit einer Herzinsuffizienz-Diagnose [72]. Bezogen auf alle GKV-Versicherten im Jahr 2017 ergibt sich eine Prävalenz von 4,1%. Bezogen auf erwachsene GKV-Versicherte im Jahr 2017 ergibt sich die Prävalenz zu 5,0% (Tabelle 3-2).

In einer retrospektiven Studie anhand von Betriebskrankenkassendaten aus der Datenbank des deutschen Health Risk Institute (HRI) konnte für die deutsche GKV-Bevölkerung im Jahr 2011 eine auf Alter, Geschlecht und Region standardisierte Prävalenz von 3,9% ermittelt werden (Tabelle 3-2) [43].

Der Allgemeine Ortskrankenkasse (AOK)-Versorgungsreport 2013/2014 gibt die Prävalenz der Herzinsuffizienz für das Jahr 2010 mit 4,7% bei erwachsenen Patienten an (Tabelle 3-2) [75]. Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet, da auf der einen Seite womöglich die Prävalenz unter den AOK-Versicherten aufgrund des niedrigeren sozialen Status und des daher möglicherweise schlechteren Gesundheitszustands der AOK-Versicherten im Vergleich zu anderen Krankenkassen höher ist [78]. Auf der anderen Seite ist aber die Falldefinition hinsichtlich der ambulanten Diagnosen streng und erfordert Diagnosen in drei von vier Quartalen des Auswertungsjahres.

Ohlmeier et al. kamen in einer Analyse von Versorgungsdaten von 6 Millionen GKV-Versicherten auf eine alters- und geschlechtsstandardisierte Prävalenz für das Jahr 2006 von nur 1,7%. Dass der Wert hier wesentlich niedriger ausfällt, liegt an einer strengeren Falldefinition bei ambulanten Diagnosen, die zusätzlich die Verordnung einer Medikation zur Behandlung der Herzinsuffizienz vorsah (Tabelle 3-2) [76]. Außerdem ist die Prävalenz in der größten von allen in Ohlmeier et al. eingeschlossenen Krankenkassen besonders niedrig [78]. Die von Ohlmeier et al. ermittelte Prävalenz dürfte demnach eine Unterschätzung darstellen.

In der CARLA-Studie wurde die altersstandardisierte Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz in Sachsen-Anhalt im Erhebungszeitraum 2002 bis 2006 auf insgesamt 8,3% beziffert (Tabelle 3-2) [77]. Holstiege et al. kommen in einer Analyse des Datensatzes zum Versorgungsatlas auf eine Prävalenz von 5,1% in Sachsen-Anhalt in der entsprechenden Altersgruppe [71]. Dies lässt annehmen, dass die CARLA-Studie die Prävalenz aufgrund des eingeschränkten Alterssegments (45 bis 83 Jahre) und des kardiovaskulären Hochrisikoprofils der Studienpopulation überschätzt hat.

Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz der Herzinsuffizienz in der Literatur

Die Daten des Versorgungsatlas des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung zeigen eine starke Altersabhängigkeit der Prävalenz mit einer zunächst mäßigen und dann ausgeprägten Progredienz ab etwa 50 Jahren (Männer) bzw. 55 Jahren (Frauen). Die Prävalenz lag in nahezu allen Altersgruppen bei Männern höher, wobei der Unterschied am deutlichsten im Alterssegment von 40 bis 74 Jahren ausfiel (Tabelle 3-4) [71].

Tabelle 3-3: Prävalenz im Jahr 2017 nach Altersklassen und Geschlecht gemäß Versorgungsatlas [71]

Geschlecht/Altersgruppe	Herzinsuffizienz-Patienten	GKV-Versicherte	Prävalenz (%)
Männer	1.129.637	34.397.050	3,28
0-24 Jahre	2.023	8.638.651	0,023
25-39 Jahre	9.124	7.076.951	0,129
40-59 Jahre	143.594	10.007.333	1,435
60-74 Jahre	364.109	5.333.132	6,827
75-84 Jahre	428.661	2.673.539	16,033
85-109 Jahre	182.126	667.444	27,287
Frauen	1.330.358	37.412.453	3,56
0-24 Jahre	1.681	8.121.360	0,021
25-39 Jahre	6.359	6.910.345	0,092
40-59 Jahre	83.873	10.775.356	0,778
60-74 Jahre	281.086	6.331.633	4,439
75-84 Jahre	528.398	3.760.762	14,050
85-109 Jahre	428.961	1.512.997	28,352
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Der Versorgungsreport der AOK sowie die Daten der CARLA-Studie zeigen hingegen eine etwas höhere Prävalenz bei Frauen im Vergleich zu Männern (Versorgungsreport AOK: 5,0% bei Frauen vs. 4,2% bei Männern; CARLA-Studie: 9,0% bei Frauen vs. 7,7% bei Männern; jeweils altersstandardisiert) [75, 77]. Wie der Versorgungsatlas zeigen beide Analysen eine stark ausgeprägte Altersabhängigkeit mit einem Anstieg der Prävalenz von niedrigen einstelligen Werten in den Altersgruppen unter 55 Jahren auf Werte von 20% und höher in den Altersgruppen ab etwa 75 bis 80 Jahren [75, 77].

Asymptomatische und symptomatische Herzinsuffizienz

Analog zu Prävalenzschätzungen sind die Angaben zur asymptomatischen und symptomatischen Herzinsuffizienz stark variabel in Abhängigkeit des methodischen Vorgehens und der Profile der zugrundeliegenden Populationen. Die Abgrenzung erfolgt in der Regel anhand

der NYHA-Klassifizierung, wobei Klasse I die asymptomatischen Patienten umfasst, die Klassen II bis IV die symptomatischen Patienten. Etwa 10 bis 20% der Patienten weisen nach dieser Definition eine asymptomatische Herzinsuffizienz auf, entsprechend zeigen 80% bis 90% Symptome [43, 79]. Der Anteil symptomatischer Patienten ist jedoch bei der HFrEF aufgrund der reduzierten Ejektionsfraktion des Herzens größer als bei der HFpEF [80].

In der Gesamtsicht liefern die oben dargestellten Studien ein breites, aber aufgrund der individuellen Analyseansätze auch heterogenes Bild zur Epidemiologie der Herzinsuffizienz. Eine Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf das vorliegend betrachtete Anwendungsgebiet (HFpEF, siehe Abschnitt 3.1.1) bzw. die Verwendung zur Ableitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (siehe Abschnitt 3.2.4) ist somit nur eingeschränkt möglich. Zudem sind die Datengrundlagen der jeweiligen Analysen bereits mehrere Jahre alt.

Zur Berechnung der prävalenten Patienten mit symptomatischer, chronischer HFpEF wurden die Patientenzahlen von Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF gemäß G-BA Spruchpraxis zu Grunde gelegt und durch weitere Annahmen und Quellen ergänzt. In den folgenden Abschnitten werden die Methodik und Ergebnisse der Bestimmung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation beschrieben.

Bestimmung der Anzahl Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz

Ausgangspunkt für die Bestimmung der Anzahl Patienten mit Anwendungsgebiet sind die vom G-BA für Empagliflozin im Anwendungsgebiet HFrEF bestimmten Patientenzahlen [81, 82]. Die Anzahl der Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF wurde angegeben mit ca. 2.061.700 bis 2.273.000 Patienten [81, 82]. Dieser Patientenzahl liegt eine Routinedatenanalyse zugrunde, bei der sich bezüglich der Anzahl der GKV-Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (unabhängig von der Ejektionsfraktion) eine Spanne zwischen 3.031.908 und 3.342.647 ergab, welche als Grundlage zur folgenden Herleitung der Patientenzahlen für HFpEF genutzt wird [83].

Anteil Patienten mit HFpEF

Anhand der ICD-10-Diagnosen ist eine Abgrenzung von HFrEF- vs. HFpEF-Patienten nicht möglich.

Um der Unsicherheit hinsichtlich verfügbarer Angaben zur Verteilung der Ejektionsfraktion in der Herzinsuffizienz Rechnung zu tragen, wurde auf publizierte Literatur zurückgegriffen. Hierfür wurde mithilfe einer Handsuche Literatur recherchiert, die Angaben zum Anteil der Patienten mit HFpEF (LVEF >40%) enthält. Die diesbezüglichen Ergebnisse sind in Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Übersicht zu publizierten Studien mit Angaben zum Anteil der Patienten mit HFpEF (LVEF >40%)

Quelle	Studiendesign	Land	Studienpopulation	Anteil Patienten mit HFpEF
ESC-HF-LT-Register (Chioncel et al., 2017 [57])	Langzeitregister	Europa (Frankreich, Österreich; ohne Deutschland)	9.134 ambulante Patienten	31,8% ^a
Fröhlich et al., 2019 [79]	Register	Norwegen, Deutschland, UK	10.312 ambulante Patienten	31,3% ^a
Farre et al., 2017 [84]	Prospektive Beobachtungsstudie	Spanien, vier Universitätskliniken	3.580 Patienten	38,0% ^a
Koh et al., 2017 [85]	Swedish Heart Failure Register	Schweden	42.061 Patienten	44,0% ^a
Johansson et al., 2018 [86]	Swedish Heart Failure Register	Schweden	30.696 Patienten, davon 68% hospitalisiert, 32% ambulant	43,0% ^a
Savarese & Lund, 2017 [87]	Swedish Heart Failure Register	Schweden	von 51.060 Patienten wurden 4.942 betrachtet, die 2 aufeinander folgende EF-Messungen hatten	37,0%
Tavazzi et al., 2013 [88]	Multizentrische, landesweite, prospektive Beobachtungsstudie	Italien	3.755 ambulante Patienten	40,3 ^a
PREVEND (Brouwers et al., 2013 [89])	Populationsbasierte Kohortenstudie	Niederlande	von 8.592 eingeschlossenen 374 (4,4%) HF-Patienten	34,0% ^b
Owan et al., 2006 [21]	Retrospektive Analyse	USA	4.596	47,1% ^c
ESC-HF Pilot (Maggioni et al., 2013 [90])	Prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie	12 europäische Länder	3.226	30,5% ^d
Huusko et al. 2020 [91]	Retrospektive Registerstudie	Finnland	8.632	53,2%
Tiller et al. 2013 [77]	Bevölkerungsbezogene Querschnittsdaten	Deutschland (Halle an der Saale)	163	52,0% ^c

Quelle	Studiendesign	Land	Studienpopulation	Anteil Patienten mit HFpEF
Störk et al. 2008 [92]	Prospektive Kohortenstudie	Deutschland (Würzburg)	1.054	39,2% ^d
Savarese et al., 2018 [93]	Registerauswertung	Schweden	15.849	44,0% ^a
Vasan et al. 2018 [94]	Kohortenstudie	International	235	69,0% ^a
a: umfasst Patienten mit einer EF $\geq 40\%$ b: umfasst Patienten mit einer EF $\geq 50\%$ und stellt damit tendenziell eine Unterschätzung dar. c: umfasst Patienten mit einer EF $> 50\%$ und stellt damit tendenziell eine Unterschätzung dar. d: umfasst Patienten mit einer EF $> 45\%$ und stellt damit tendenziell eine Unterschätzung dar. EF: Ejektionsfraktion; HF: Herzinsuffizienz; HFmrEF: Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; ESC: European Society for Cardiology; ESC-HF-LT-Register: Langzeitregister für Herzinsuffizienz der European Society of Cardiology; UK: Vereinigtes Königreich; USA: Vereinigte Staaten von Amerika				

In der Gesamtsicht ergibt sich bezüglich des Anteils der Patienten mit HFpEF eine Spanne von 30,5 bis 69,0% (siehe Tabelle 3-4). Diese Spanne wird für die weiteren Berechnungen zugrunde gelegt. Bei Annahme der Spanne von 30,5 bis 69,0% von Patienten mit HFpEF ergibt sich eine Spanne der GKV-Zielpopulation von 924.732 bis 2.306.426 Patienten (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Anzahl prävalenter GKV-Patienten mit Herzinsuffizienz und HFpEF (anhand Spanne)

	Untergrenze Anzahl Patienten mit Herzinsuffizienz	Obergrenze Anzahl Patienten mit Herzinsuffizienz
Anzahl Patienten mit Herzinsuffizienz ^a	3.031.908	3.342.647
Anzahl Patienten mit HFpEF (Spanne von 30,5 - 69,0%) ^b	924.732 - 2.092.017	1.019.507 - 2.306.426
a: Routinedatenanalyse [83], welcher die Anzahl Patienten mit HFrEF gemäß G-BA Beschluss zugrunde liegt [81, 82]. b: Anzahl Patienten aus der Zeile darüber multipliziert mit der Spanne von 30,5 – 69,0%. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HFpEF; Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion		

Die Angaben zum Anteil der Patienten mit HFpEF bleibt trotz Berücksichtigung einer Vielzahl von diesbezüglichen Quellen aufgrund der großen Spanne mit Unsicherheiten behaftet. Studien zufolge liegt die Prävalenz von HFpEF bei HF-Patienten zwischen 30% und 70% (durchschnittlich etwa 50%) [29]. In Deutschland wird geschätzt, dass ca. die Hälfte aller Herzinsuffizienzfälle auf einer HFpEF beruhen [95]. Zur Konkretisierung des Anteils Patienten mit HFpEF wurde in einem weiteren Schritt der gewichtete Mittelwert der identifizierten

Anteile von Patienten mit HFpEF (siehe Tabelle 3-4) ermittelt. Unter Berücksichtigung eines gewichteten Mittelwerts von 41,9% ergibt sich eine Spanne von 1.269.606 bis 1.399.727 Patienten im Anwendungsgebiet (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Anzahl prävalenter GKV-Patienten mit Herzinsuffizienz und HFpEF (anhand gewichtetem Mittelwert)

	Untergrenze	Obergrenze
Anzahl Patienten mit Herzinsuffizienz ^a	3.031.908	3.342.647
Anzahl Patienten mit HFpEF (41,9%) ^b	1.269.606	1.399.727
a: Routinedatenanalyse [83], welcher die Anzahl Patienten mit HFrEF gemäß G-BA Beschluss zugrunde liegt [81, 82]. b: gewichteter Mittelwert aus den Angaben in Tabelle 3-4 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion		

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.

In der identifizierten Literatur waren keine Angaben zur erwarteten Änderung hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre enthalten, weshalb eigene diesbezügliche Schätzungen für die Prävalenz vorgenommen wurden. Grundlage für diese Schätzungen war die standardisierte Prävalenz der Patienten mit Herzinsuffizienz im Zeitraum 2009 bis 2017 aus der Veröffentlichung von Holstiege et al. 2018 [71], welche auf bundesweiten pseudonymisierten, krankenkassenübergreifenden vertragsärztlichen Abrechnungsdaten basieren.

Tabelle 3-7: Bundesweite altersstandardisierte Prävalenz der Herzinsuffizienz pro Kalenderjahr nach Holstiege et al. 2018 [71] und durchschnittliche jährliche Wachstumsrate

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	CAGR
Prävalenz, stand. (%)	2,93	2,82	2,94	2,91	2,95	3,05	3,05	3,09	3,11	0,748
CAGR: Durchschnittliche jährliche Wachstumsrate										

Mit den in Tabelle 3-7 angegebenen Prävalenzen wurde die durchschnittliche jährliche Wachstumsrate (CAGR, $[(\text{Endwert}/\text{Startwert})^{1/\text{Jahre}}] - 1$) errechnet. Mit der CAGR wurde dann die Prävalenz für die Jahre nach 2017 fortgeschrieben. Die Berechnung ergab sich eine positive CAGR für die Prävalenz in Höhe von 0,748%. Hieraus ergeben sich die in Tabelle 3-8 angegebenen Werte für die Prävalenz in den nächsten 5 Jahren.

Tabelle 3-8: Prognose der Prävalenz der symptomatischen HFpEF in Deutschland

	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Prävalenz, stand. (%)	3,13	3,16	3,18	3,20	3,23	3,25	3,28	3,30	3,33	3,35

In der identifizierten Literatur waren keine Angaben verfügbar, die belastbare Aussagen zur Entwicklung der Inzidenz ermöglichen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Empagliflozin	1.440.810 - 1.588.478	1.269.606 - 1.399.727
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Anzahl der GKV-Patienten basiert auf dem Beschluss des G-BA zu Empagliflozin im Anwendungsgebiet HFrEF sowie einer Handsuche zum Anteil Patienten mit HFpEF.

Der Anteil der GKV-Patienten in Deutschland beträgt 88,1% (letzter verfügbarer Jahresdurchschnittswert für GKV-Versicherte in Höhe von 73.274.131 [96] dividiert durch die Anzahl der Bewohner in Deutschland am 31.12.2020 in Höhe von 83.155.031 [97]). Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ergibt sich durch Division der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation durch den Anteil der GKV-Patienten.

Die Berechnungen wurden zusätzlich als Excel-Datei hinterlegt [98].

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFpEF	beträchtlich	1.269.607 – 1.399.727
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-10 hinsichtlich Anzahl der GKV-Patienten basiert auf einem Beschluss des G-BA im Anwendungsgebiet der HFrEF bzw. der diesbezüglich zugrunde liegenden Routinedatenanalyse und einer ergänzend durchgeführten Literaturrecherche (siehe Abschnitt 3.2.3). Das Ausmaß des Zusatznutzens ergibt sich basierend auf den Ergebnissen der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie EMPEROR-Preserved (siehe Modul 4 bzw. Abschnitt 4.4.3).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Abschnitte 3.2.1 – 3.2.2

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

Abschnitt 3.2.3 – 3.2.5

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der Herzinsuffizienz wurde eine orientierende Recherche nach aktuellen epidemiologischen Untersuchungen durchgeführt. Die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation basiert auf einem Beschluss des G-BA im Anwendungsgebiet der HFrEF bzw. der diesbezüglich zugrundeliegenden Routinedatenanalyse und einer ergänzend durchgeführten Literaturrecherche. Die Berechnungen wurden zusätzlich als Excel-Datei hinterlegt [98].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal* 2021; 42(36):3599–726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
2. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *European Journal of Heart Failure* 2021; 23(3):352–80. doi: 10.1002/ejhf.2115.
3. Jackson G, Gibbs CR, Davies MK, Lip GYH. ABC of heart failure. *Pathophysiology. BMJ* 2000; 320(7228):167–70. doi: 10.1136/bmj.320.7228.167.
4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 3; 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-006l_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2021-09_01.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.
5. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal* 2012; 33(14):1787–847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
6. Calvert MJ, Freemantle N, Cleland JG. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. *European Journal of Heart Failure* 2005; 7(2):243–51. doi: 10.1016/j.ejheart.2005.01.012.
7. Frey N, Albrecht A, Bauersachs J, Hasenfuss G, Laufs U, Luchner A et al. Curriculum Herzinsuffizienz. *Der Kardiologe* 2018; 12(1):56–67. doi: 10.1007/s12181-018-0225-x.
8. Albus C, Waller C, Fritzsche K, Gunold H, Haass M, Hamann B et al. Bedeutung von psychosozialen Faktoren in der Kardiologie – Update 2018. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Kardiologe* 2018; 12(5):312–31.
9. Statistisches Bundesamt. Krankenhauspatienten: Deutschland, Jahre, Hauptdiagnose ICD-10 (1-3-Steller Hierarchie). Jahr 2019.; 2022. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=23131->

0001&bypass=true&levelindex=0&levelid=1647357492088 (Abfrage für das Jahr 2019), aufgerufen am 15.03.2022.

10. BARMER. BARMER Krankenhausreport 2021; 2021. Verfügbar unter: <https://www.barmer.de/blob/351186/ff2b0b22a57702364f9e208ced270f86/data/barmer-krankenhausreport-2021---band-30-bifg.pdf>, aufgerufen am 01.03.2022.
11. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, ICD-10; 2021. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/!pkg_olap_tables.prc_set_page?p_uid=gastd&p_aid=82626707&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=516&p_ansnr=94561431&p_version=2&D.001=1000001&D.002=1000002&D.003=1000004&D.022=9991&D.007=9220, aufgerufen am 29.01.2022.
12. Hummel A, Empe K, Dorr M, Felix SB. De novo acute heart failure and acutely decompensated chronic heart failure. *Deutsches Arzteblatt international* 2015; 112(17):298–310. doi: 10.3238/arztebl.2015.0298.
13. Atherton JJ, Sindone A, Pasquale CG de, Driscoll A, MacDonald PS, Hopper I et al. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Australia 2018. *Heart, lung & circulation* 2018; 27(10):1123–208. doi: 10.1016/j.hlc.2018.06.1042.
14. Triposkiadis F, Butler J, Abboud FM, Armstrong PW, Adamopoulos S, Atherton JJ et al. The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. *European heart journal* 2019; 40(26):2155–63. doi: 10.1093/eurheartj/ehz158.
15. Cikes M, Solomon SD. Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. *European heart journal* 2016; 37(21):1642–50. doi: 10.1093/eurheartj/ehv510.
16. Kosiborod M, Soto GE, Jones PG, Krumholz HM, Weintraub WS, Deedwania P et al. Identifying heart failure patients at high risk for near-term cardiovascular events with serial health status assessments. *Circulation* 2007; 115(15):1975–81. doi: 10.1161/circulationaha.106.670901.
17. Hoekstra T, Lesman-Leegte I, van Veldhuisen DJ, Sanderman R, Jaarsma T. Quality of life is impaired similarly in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure* 2011; 13(9):1013–8. doi: 10.1093/eurjhf/hfr072.
18. Hoekstra T, Jaarsma T, Veldhuisen D, Hillege H, Sanderman R, Lesman-Leegte I. Quality of life and survival in patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2013; 15:94–102. doi: 10.1093/eurjhf/hfs148.

19. Ahmeti A, Henein MY, Ibrahimi P, Elezi S, Haliti E, Poniku A et al. Quality of life questionnaire predicts poor exercise capacity only in HFpEF and not in HFrEF. *BMC Cardiovascular Disorders* 2017; 17(1):268. doi: 10.1186/s12872-017-0705-0.
20. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Køber L, Squire IB et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *European heart journal* 2013; 34(19):1404–13. doi: 10.1093/eurheartj/ehs337.
21. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *The New England journal of medicine* 2006; 355(3):251–9. doi: 10.1056/NEJMoa052256.
22. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey, D. E., Jr., Drazner MH et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62(16):e147-239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
23. Chamberlain AM, St Sauver JL, Gerber Y, Manemann SM, Boyd CM, Dunlay SM et al. Multimorbidity in heart failure: a community perspective. *The American journal of medicine* 2015; 128(1):38–45. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.08.024.
24. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. ESC Pocket Guidelines. Herzinsuffizienz. Version 2016; 2017. Verfügbar unter: https://leitlinien.dgk.org/files/24_2016_pocket_leitlinien_herzinsuffizienz.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.
25. Hobbs FD, Kenkre JE, Roalfe AK, Davis RC, Hare R, Davies MK. Impact of heart failure and left ventricular systolic dysfunction on quality of life: a cross-sectional study comparing common chronic cardiac and medical disorders and a representative adult population. *European heart journal* 2002; 23(23):1867–76. doi: 10.1053/euhj.2002.3255.
26. Jong P, Vowinckel E, Liu PP, Gong Y, Tu JV. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Archives of internal medicine* 2002; 162(15):1689–94. doi: 10.1001/archinte.162.15.1689.
27. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 42(7):1226–33. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00947-1.
28. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113(5):671–8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580506.
29. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *Journal of*

- the American College of Cardiology 2012; 59(11):998–1005. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.040.
30. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *Journal of cardiac failure* 2007; 13(6):422–30. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.03.011.
 31. Löfman I, Szummer K, Hagerman I, Dahlström U, Lund LH, Jernberg T. Prevalence and prognostic impact of kidney disease on heart failure patients. *Open heart* 2016; 3(1):e000324. doi: 10.1136/openhrt-2015-000324.
 32. Lofman I, Szummer K, Dahlstrom U, Jernberg T, Lund LH. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *European journal of heart failure* 2017; 19(12):1606–14. doi: 10.1002/ejhf.821.
 33. 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):1304–17. doi: 10.1016/j.kint.2019.02.022.
 34. Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker SD, Haehling S von. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nature reviews. Nephrology* 2016; 12(10):610–23. doi: 10.1038/nrneph.2016.113.
 35. Tamargo J. Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure: Potential Mechanisms of Action, Adverse Effects and Future Developments. *European cardiology* 2019; 14(1):23–32. doi: 10.15420/ecr.2018.34.2.
 36. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. Deutscher Gesundheitsbericht. Diabetes 2021. Die Bestandsaufnahme; 2020. Verfügbar unter: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user_upload/06_Gesundheitspolitik/03_Veroeffentlichungen/05_Gesundheitsbericht/20201107_Gesundheitsbericht2021.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.
 37. Packer M. Heart Failure: The Most Important, Preventable, and Treatable Cardiovascular Complication of Type 2 Diabetes. *Diabetes care* 2018; 41(1):11–3. doi: 10.2337/dci17-0052.
 38. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes care* 2004; 27(8):1879–84. doi: 10.2337/diacare.27.8.1879.
 39. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B et al. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine

- Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circulation*. Heart failure 2016; 9(1). doi: 10.1161/circheartfailure.115.002560.
40. Gheorghiade M, Luca L de, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *The American journal of cardiology* 2005; 96(6a):11g-17g. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.07.016.
 41. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, Granger CB et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2007; 116(13):1482–7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.696906.
 42. Arundel C, Lam PH, Khosla R, Blackman MR, Fonarow GC, Morgan C et al. Association of 30-Day All-Cause Readmission with Long-Term Outcomes in Hospitalized Older Medicare Beneficiaries with Heart Failure. *The American journal of medicine* 2016; 129(11):1178–84. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.06.018.
 43. Stork S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R et al. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2017; 106(11):913–22. doi: 10.1007/s00392-017-1137-7.
 44. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Jardiance®. Stand: März 2022; 2022.
 45. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *European Heart Journal* 2006; 27(19):2338–45. doi: 10.1093/eurheartj/ehl250.
 46. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362(9386):777–81. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7.
 47. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *The New England journal of medicine* 2008; 359(23):2456–67. doi: 10.1056/NEJMoa0805450.
 48. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309(8):781–91. doi: 10.1001/jama.2013.905.
 49. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *The New England journal of medicine* 2014; 370(15):1383–92. doi: 10.1056/NEJMoa1313731.
 50. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved

- ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *The Lancet* 2012; 380(9851):1387–95. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6.
51. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine* 2019; 381(17):1609–20. doi: 10.1056/NEJMoa1908655.
52. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation. Conference: American Heart Association Scientific Sessions, AHA* 2006; 114(5):397–403. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628347.
53. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309(12):1268–77. doi: 10.1001/jama.2013.2024.
54. Deutsche Herzstiftung e.V. Deutscher Herzbericht 2019. Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland; 2020. Verfügbar unter: https://www.herzstiftung.de/system/files/2020-11/DHB19_Herzbericht_2019.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.
55. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure* 2016; 18(8):891–975. doi: 10.1002/ejhf.592.
56. Nichols GA, Reynolds K, Kimes TM, Rosales AG, Chan WW. Comparison of Risk of Re-hospitalization, All-Cause Mortality, and Medical Care Resource Utilization in Patients With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *The American journal of cardiology* 2015; 116(7):1088–92. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.07.018.
57. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *European journal of heart failure* 2017; 19(12):1574–85. doi: 10.1002/ejhf.813.
58. Joyce E, Chung C, Badloe S, Odutayo K, Desai A, Givertz MM et al. Variable Contribution of Heart Failure to Quality of Life in Ambulatory Heart Failure With Reduced, Better, or Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2016; 4(3):184–93. doi: 10.1016/j.jchf.2015.12.011.

59. Raimundo M, Lopes JA. Metabolic syndrome, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: a dynamic and life-threatening triad. *Cardiol Res Pract* 2011; 2011:747861. doi: 10.4061/2011/747861.
60. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2015; 373(22):2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
61. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *European heart journal* 2016; 37(19):1526–34. doi: 10.1093/eurheartj/ehv728.
62. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, Zinman B, Lachin JM, Wanner C et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *European heart journal* 2018; 39(5):363–70. doi: 10.1093/eurheartj/ehx511.
63. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes care* 2018; 41(2):356–63. doi: 10.2337/dc17-1096.
64. Kowalska K, Walczak J, Femlak J, Młynarska E, Franczyk B, Rysz J. Empagliflozin-A New Chance for Patients with Chronic Heart Failure. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021; 15(1). doi: 10.3390/ph15010047.
65. Pantuzza LL, Ceccato MdGB, Silveira MR, Junqueira LMR, Reis AMM. Association between medication regimen complexity and pharmacotherapy adherence: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73(11):1475–89. doi: 10.1007/s00228-017-2315-2.
66. Komajda M, Anker SD, Cowie MR, Filippatos GS, Mengelle B, Ponikowski P et al. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *European journal of heart failure* 2016; 18(5):514–22. doi: 10.1002/ehf.510.
67. Mullens W, Damman K, Harjola V-P, Mebazaa A, Brunner-La Rocca H-P, Martens P et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure* 2019; 21(2):137–55. doi: 10.1002/ehf.1369.
68. Greene SJ, Khan MS. Quadruple Medical Therapy for Heart Failure: Medications Working Together to Provide the Best Care. *Journal of the American College of Cardiology* 2021; 77(11):1408–11. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.006.
69. McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet* 2005; 365(9474):1877–89. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66621-4.
70. Cleland JGF, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P. The year in cardiology 2018: heart failure. *European heart journal* 2019; 40(8):651–61. doi: 10.1093/eurheartj/ehz010.

71. Holstiege J, MK A, Steffen A, Bätzing J. Prävalenz der Herzinsuffizienz – bundesweite Trends, regionale Variationen und häufige Komorbiditäten 2018; 18/09. doi: 10.20364/VA-18.09.
72. Bundesamt für Soziale Sicherung. Festlegung der im Risikostrukturausgleich zu berücksichtigenden Krankheiten für das Ausgleichsjahr 2020. Anlage_3_Berechnungsergebnisse_Krankheitsauswahl - "Auswahlkrankheiten"; 2020. Verfügbar unter: https://www.bundesamtsozialesicherung.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/2020/Krankheitsauswahl/03_KHA_AJ2020_Festlegung.zip (enthaltene Datei "Anlage_3_Berechnungsergebnisse_Krankheitsauswahl_AJ2020_FESTLEGUNG.xlsx"), aufgerufen am 07.02.2022.
73. Bundesamt für Soziale Sicherung. Bekanntgabe der für das Ausgleichsjahr 2017 zu berücksichtigenden Krankheiten und Diagnosen nach § 31 Abs. 2 RSAV; 2016. Verfügbar unter: https://www.bundesamtsozialesicherung.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/2017/03_KHA_AJ2017_Festlegung.zip (enthaltene Datei "01b_Krankheitsauswahl_AJ2017_(Krankheiten_und_ICD).pdf"), aufgerufen am 17.02.2022.
74. Bundesministerium für Gesundheit. Mitgliederstatistik KM6 2017; 2017. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2017.xlsx, aufgerufen am 07.02.2022.
75. Kaduszkiewicz H, Gerste B, Eisele M, Schäfer I, Scherer M. Herzinsuffizienz: Epidemiologie und Versorgung. In: Klauber J, Hrsg. Versorgungs-Report 2013/2014: Schwerpunkt: Depression; 2014. S. 209–29.
76. Ohlmeier C, Mikolajczyk R, Frick J, Prutz F, Haverkamp W, Garbe E. Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2015; 104(8):688–96. doi: 10.1007/s00392-015-0841-4.
77. Tiller D, Russ M, Greiser KH, Nuding S, Ebelt H, Kluttig A et al. Prevalence of symptomatic heart failure with reduced and with normal ejection fraction in an elderly general population-the CARLA study. *PloS one* 2013; 8(3):e59225. doi: 10.1371/journal.pone.0059225.
78. Hoffmann F, Icks A. Unterschiede in der Versichertenstruktur von Krankenkassen und deren Auswirkungen für die Versorgungsforschung: Ergebnisse des Bertelsmann-Gesundheitsmonitors. *Gesundheitswesen* 2012; 74(5):291–7. doi: 10.1055/s-0031-1275711.
79. Fröhlich H, Rosenfeld N, Tager T, Goode K, Kazmi S, Hole T et al. Epidemiology and long-term outcome in outpatients with chronic heart failure in Northwestern Europe.

- Heart (British Cardiac Society) 2019; 105(16):1252–9. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314256.
80. Edelmann F, Stahrenberg R, Gelbrich G, Durstewitz K, Angermann CE, Dungen HD et al. Contribution of comorbidities to functional impairment is higher in heart failure with preserved than with reduced ejection fraction. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2011; 100(9):755–64. doi: 10.1007/s00392-011-0305-4.
81. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Empagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 6. Januar 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5228/2022-01-06_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-704.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.
82. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Empagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 6. Januar 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8161/2022-01-06_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-704_TrG.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.
83. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dapagliflozin (Forxiga® 5 und 10 mg Filmtabletten). Modul 3A. Zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bei erwachsenen Patienten. Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. Stand: 30.11.2020.; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4190/2020-11-30_Modul3A_Dapagliflozin.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.
84. Farré N, Lupon J, Roig E, Gonzalez-Costello J, Vila J, Perez S et al. Clinical characteristics, one-year change in ejection fraction and long-term outcomes in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: a multicentre prospective observational study in Catalonia (Spain). *BMJ Open* 2017; 7(12):e018719. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018719.
85. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *European journal of heart failure* 2017; 19(12):1624–34. doi: 10.1002/ehf.945.
86. Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Rydén L, Norhammar A. Type 2 diabetes and heart failure: Characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function. *Diab Vasc Dis Res* 2018; 15(6):494–503. doi: 10.1177/1479164118794619.
87. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Cardiac Failure Review* 2017; 03(01):7. doi: 10.15420/cfr.2016:25:2.

88. Tavazzi L, Senni M, Metra M, Gorini M, Cacciatore G, Chinaglia A et al. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) outcome registry. *Circulation. Heart failure* 2013; 6(3):473–81. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000161.
89. Brouwers FP, Boer RA de, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *European heart journal* 2013; 34(19):1424–31. doi: 10.1093/eurheartj/ehf066.
90. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European journal of heart failure* 2013; 15(7):808–17. doi: 10.1093/eurjhf/hft050.
91. Huusko J, Tuominen S, Studer R, Corda S, Proudfoot C, Lassenius M et al. Recurrent hospitalizations are associated with increased mortality across the ejection fraction range in heart failure. *ESC heart failure* 2020; 7(5):2406–17. doi: 10.1002/ehf2.12792.
92. Störk S, Hense HW, Zentgraf C, Uebelacker I, Jahns R, Ertl G et al. Pharmacotherapy according to treatment guidelines is associated with lower mortality in a community-based sample of patients with chronic heart failure: a prospective cohort study. *European Journal of Heart Failure* 2008; 10(12):1236–45. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.09.008.
93. Savarese G, Orsini N, Hage C, Vedin O, Cosentino F, Rosano GMC et al. Utilizing NT-proBNP for Eligibility and Enrichment in Trials in HFpEF, HFmrEF, and HFrEF. *JACC Heart Fail* 2018; 6(3):246–56. doi: 10.1016/j.jchf.2017.12.014.
94. Vasan RS, Xanthakis V, Lyass A, Andersson C, Tsao C, Cheng S et al. Epidemiology of Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure in the Framingham Study: An Echocardiographic Study Over 3 Decades. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11(1):1–11. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.08.007.
95. Wachter R. Diastolische Herzinsuffizienz und Multimorbidität. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140(6):402–5. doi: 10.1055/s-0041-101017.
96. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2020 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 24. März 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.
97. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2020; 2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>, aufgerufen am 07.02.2022.

98. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Excel-Datei zur Berechnung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation; 2022.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Die NVL Chronische Herzinsuffizienz bezeichnet die Evidenzlage für Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion als unzureichend: In keiner randomisierten Studie mit dieser Population konnte bisher ein klarer Nutzen hinsichtlich Mortalität, Morbidität und verbesserter Symptomatik nachgewiesen werden. Bis zur Zulassung von Empagliflozin existierten für Patienten mit HFpEF entsprechend keine spezifisch zugelassenen Arzneimittel [1].

Die NVL Chronische Herzinsuffizienz empfiehlt zur Behandlung von Patienten mit HFpEF beim Vorliegen von Zeichen einer Flüssigkeitsretention eine symptomorientierte Behandlung mit Diuretika. Es wird hier bewusst von einer rein symptomorientierten Behandlung gesprochen da es keine Empfehlungen zu prognoseverbessernden Herzinsuffizienz-spezifischen medikamentösen Therapien im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt. Dadurch ist die Therapie der HFpEF auf die Behandlung der zu Grunde liegenden Erkrankungen beschränkt. Diese sollen gemäß der jeweiligen Leitlinie patientenindividuell [2–4] behandelt werden [1].

Vor dem Hintergrund des Zulassungsstatus und der Evidenzlage hat der G-BA übereinstimmend die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- „Eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankungen, wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome“ [5].

Unter der zVT wird eine leitliniengerechte Behandlung der Grunderkrankungen und Begleitsymptome verstanden. Die Umsetzung der zVT berücksichtigt die patientenindividuellen Voraussetzungen zur Behandlung sowie die Therapieziele, die in den jeweiligen Leitlinien weiter beschrieben werden [1].

Behandlung der Grunderkrankungen

Zur Behandlung der vom G-BA benannten Grunderkrankungen wurden folgende Leitlinien identifiziert:

- **Hypertonie:** ESC/European Society of Hypertension (ESH) Pocketguidelines zum Management der arteriellen Hypertonie 2018 [2]
- **Herzrhythmusstörungen:** 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation [3]
- **Diabetes mellitus:** Nationale VersorgungsLeitlinie „Typ-2-Diabetes“ [4]

Die Behandlung der Grunderkrankungen ist äußerst vielschichtig. Meist liegen bei Patienten mit HFpEF mehrere Grunderkrankungen gleichzeitig in unterschiedlicher Ausprägung vor. Die Behandlung soll stets im Einklang mit dem gesamten klinischen Bild erfolgen, ein unkritisches Aufaddieren der Therapieoptionen wird nicht empfohlen. Stattdessen soll die Medikation stets sowohl im Hinblick auf die Dosierung des einzelnen Medikaments als auch auf die Notwendigkeit der Therapiefortführung im Einvernehmen mit den zwischen Arzt und Patient vereinbarten Therapiezielen überprüft werden [1].

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

Nicht-medikamentöse Therapieoptionen sind von der zVT nicht umfasst bzw. sind nicht vorhanden und werden entsprechend – auch in Analogie zu vorherigen Verfahren im weiteren Therapieumfeld der chronischen Herzinsuffizienz – nicht berücksichtigt [6, 7].

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFpEF	Kontinuierlich	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankungen und Begleitsymptome				
Patientenindividuelle Therapie	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFpEF	Kontinuierlich	365	1
HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion				

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

Die Bezeichnung der Population ergibt sich aus der Definition der Zielpopulation in Abschnitt 3.1.1.

Die symptomatische, chronische HFpEF stellt eine chronische progrediente Erkrankung dar. Es wird daher eine unbefristete, kontinuierliche Behandlung auch für die zVT angenommen. Aufgrund verschiedener Therapiekonstellationen stellt sich die kontinuierliche Behandlung patientenindividuell unterschiedlich dar.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Daten für den Verbrauch entstammen den jeweiligen Angaben in der Fachinformation Jardiance® [8].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFpEF	Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 10 mg. (10 mg/Tag)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankungen und Begleitsymptome			
Patientenindividuelle Therapie	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFpEF	Patientenindividuell unterschiedlich	
HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; mg: Milligramm			

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFpEF	365	10 mg	3.650 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankungen und Begleitsymptome				
Patientenindividuelle Therapie	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFpEF	Patientenindividuell unterschiedlich		
HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; mg: Milligramm;				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben in Tabelle 3-13 basieren auf den Angaben gemäß der Fachinformation Jardiance® [8]. Der Jahresverbrauch wurde errechnet, indem die Angaben aus dem Behandlungsmodus in den Verbrauch pro Gabe in Tabelle 3-13 übertragen worden ist. Der Jahresverbrauch errechnet sich durch die jeweilige Multiplikation mit der Behandlungsdauer, welche in Tagen 365 ist, da es sich um eine kontinuierliche Gabe handelt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)		Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Empagliflozin (Jardiance®)	PZN 10262072 100 FTA à 10 mg	192,64 €	180,83 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankungen und Begleitsymptome			
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich		
FTA: Filmtabletten; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer Alle angegebenen Preise zum Stand des Stichtags 01.02.2022 der Lauer Taxe			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-14 wurde durch einen Abgleich mit der Lauer-Taxe zum Stichtag 01.02.2022 erstellt. Es wurde der GKV-relevante Preis entsprechend der derzeit gültigen Gesetze und Bestimmungen berechnet.

Tabelle 3-15: Berechnung zur Ermittlung der Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels Empagliflozin

	Empagliflozin 100 FTA à 10mg
AVP bzw. Festbetrag	192,64 €
Rabatt FB-freie AM^a	-10,04 €
Rabatt wirkstoffgleiche AM^a	-
Preismoratoriumsrabatt	-
Impfstoffrabatt	-
Pflichtrabatt Apotheke	-1,77 €
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	180,83 €
a: Berechnet, sofern der jeweilige Rabatt des zugrunde gelegten Präparats nicht abgelöst ist. AM: Arzneimittel; AVP: Apothekenverkaufspreis; FB: Festbetrag; FTA: Filmtabletten; mg: Milligramm Es wurden sämtliche, zum Stichtag 01.02.2022 in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Rabatte der Substanz aus Tabelle 3-14 berücksichtigt.	

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 3-16 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFpEF	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfällt	Entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankungen und Begleitsymptome				
Patientenindividuelle Therapie	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFpEF	Patientenindividuell unterschiedlich		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels Empagliflozin (Jardiance®) und der zVT bestehen innerhalb des Indikationsgebietes symptomatische chronische HFpEF entsprechend der Fachinformationen keine regelhaften Unterschiede in den Kosten zu Lasten der GKV verglichen mit den in der Leitlinie genannten Basis- und Verlaufsuntersuchungen [1]. Es werden daher keine gesonderten Kosten geltend gemacht.

Bei der Behandlung der Komorbiditäten fallen ggf. Kosten zu Lasten der GKV an, z. B. bei der Bestimmung der Prothrombinzeit / des International Normalized Ratio (INR)-Wertes bei der Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten im Rahmen der Hintergrundbehandlung von Herzrhythmusstörungen [9] oder die in anderen Nutzenbewertungen hinreichend beschriebenen zusätzlichen Kosten der Insulingabe bei Patienten mit T2DM [10].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFpEF	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankungen und Begleitsymptome			
Patientenindividuelle Therapie	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFpEF	Patientenindividuell unterschiedlich	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 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.

Die Jahrestherapiekosten der Behandlung von Patienten mit HFpEF sind patientenindividuell unterschiedlich.

Tabelle 3-19: 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	Arznei- mittel- kosten 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 €	Jahres- therapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFpEF	660,03 €	- €	- €	660,03 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankungen und Begleitsymptome					
Patientenindividuelle Therapie	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFpEF	Patientenindividuell unterschiedlich			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion					

Die Berechnungen zu den Jahrestherapiekosten der Behandlung mit Empagliflozin wurden zusätzlich als Excel-Datei hinterlegt [11]. Weitere Berechnungen im Kontext der oben beschriebenen Kosten liegen nicht vor.

Die bereits in Abschnitt 3.2.2 erwähnten pleiotropen Effekte begründen die Doppelindikation von Empagliflozin: Es lassen sich sowohl die chronische Herzinsuffizienz, hier HFpEF, als auch die Komorbidität T2DM gleichzeitig behandeln, ohne dass eine Dosissteigerung oder ein weiteres Medikament (z. B. zur Blutzuckerkontrolle) notwendig sein muss. Dadurch kann sowohl der T2DM als auch die Herzinsuffizienz konform der medizinischen Standards entsprechend behandelt werden, was die Behandlung für den Patienten einfacher macht und etwaige Polypharmazie reduziert. In der Behandlung des Diabetes mellitus wurden diese Effekte bereits konkret untersucht:

Eine Studie, die auf Basis der Versorgungsdaten von über vier Millionen gesetzlich versicherten Patienten mit T2DM in Deutschland aus dem Zeitraum 01/2014 bis 12/2018 durchgeführt wurde, zeigt, dass die Behandlung mit Empagliflozin zu einer statistisch signifikanten deutlichen Einsparung an Gesamtkosten für die Gesetzliche Krankenversicherung führt [12]. Die Einsparungen konnten in allen untersuchten Kostenarten festgestellt werden (Krankenhauskosten, ambulante Behandlungskosten, Gesamt-Arzneimittel-Kosten). Der Einspareffekt von Empagliflozin auch auf die Arzneimittelkosten war dabei unabhängig vom

Kostenniveau der T2DM-Medikation festzustellen. So haben auch die kostengünstigeren Gliptine gesamthaft zu ca. 36% höheren Arzneimittelausgaben im Vergleich zu Empagliflozin geführt.

Durch die Gabe von Empagliflozin werden Einsparungen bei der Behandlung der Grunderkrankungen erzielt.

In der Studie wurden hinsichtlich der Komorbiditäten keine Einschränkungen vorgenommen. Aufgrund der Überschneidung der Anwendungsgebiete HFpEF und T2DM ist daher von der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf das vorliegende Anwendungsgebiet auszugehen.

Die Einsparung an Medikationskosten hat einen unmittelbaren Bezug hinsichtlich der patientenindividuellen Kosten zur Behandlung der Grunderkrankungen und der Begleitsymptome und ist bei der Betrachtung der zVT-Kosten zu berücksichtigen.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Versorgungssituation zur Behandlung der linksventrikulären Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion ist aufgrund bislang fehlender spezifisch zugelassener Therapieoptionen als unzureichend zu bezeichnen.

Die Behandlung erfolgt indirekt über die Behandlung der Komorbiditäten, wodurch die meist multimorbiden Patienten einer Vielzahl von Medikamenten ausgesetzt werden. Medikamente, die mehrere Therapieziele oder neben der Herzinsuffizienz andere Komorbiditäten günstig beeinflussen, sind zu bevorzugen [1]. Gegebenenfalls kann so Polypharmazie vermindert sowie durch eine Simplifizierung der Therapie die Adhärenz gesteigert werden [13].

DMP chronische Herzinsuffizienz

Das strukturierte Behandlungsprogramm für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz [14] umfasst nicht die Patientengruppe des vorliegenden Anwendungsgebietes. Sofern hier eine Änderung eintritt, kann sich diese auf die Versorgungsanteile auswirken.

Therapieabbrüche

Wie in den vorherigen G-BA-Verfahren zu Empagliflozin konnten in den pivotalen Studien zum Anwendungsgebiet symptomatische, chronische Herzinsuffizienz keine relevanten Unterschiede der Therapieabbruchraten unter der Behandlung mit Empagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm festgestellt werden.

Patientenpräferenzen

Die leitliniengerechte Therapie der Herzinsuffizienz berücksichtigt verschiedene Therapieziele [14]. Empagliflozin stellt nach der Zulassung für Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer HFpEF die einzige therapeutische Option dar, die patientenindividuell priorisierten Therapieziele prognoseverbessernd zu erreichen.

Kontraindikationen

Die Fachinformation [8] nennt als Gegenanzeige der Behandlung mit Empagliflozin Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder der sonstigen Bestandteile des Präparats.

Unterscheidung nach ambulantem oder stationärem Einsatz

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

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

Nach der Zulassung von Empagliflozin ist klassischerweise mit einem über die Zeit ansteigenden Versorgungsanteil zu rechnen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

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

Die Angaben zum Behandlungsmodus und der Behandlungsdauer basieren auf der aktuellen Fachinformation von Jardiance® [8].

Die Preise des Arzneimittels stammt aus der Arzneimitteldatenbank Lauer-Taxe Online 4.0 zum Datenstand 01.02.2022 [15].

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

Die Berechnungen der Jahrestherapiekosten wurden zusätzlich als Excel-Datei hinterlegt [11].

Alle verwendeten Quellen sind im Abschnitt 3.3.8 aufgeführt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 3; 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-006l_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2021-09_01.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.
2. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V., Deutsche Hochdruckliga e.V. ESC/ESH Pocket Guidelines. Management der arteriellen

- Hypertonie. Version 2018; 2019. Verfügbar unter:
https://leitlinien.dgk.org/files/28_2018_pocket_leitlinien_arterielle_hypertonie.pdf,
aufgerufen am 07.02.2022.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European heart journal 2021; 42(5):373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
 4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021; 2021. Verfügbar unter:
<https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-2aufl-vers1.pdf>, aufgerufen am 07.02.2022.
 5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-044. Empagliflozin zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz; 2016.
 6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Empagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 6. Januar 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5228/2022-01-06_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-704.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.
 7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Empagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 6. Januar 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8161/2022-01-06_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-704_TrG.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.
 8. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Jardiance®. Stand: März 2022; 2022.
 9. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Phenprocoumon acis® 3 mg Tabletten. Stand März 2019; 2019. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 07.02.2022.
 10. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi®). Modul 3A. Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus. Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. Stand: 27.05.2019.; 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3108/2019-05-27_Modul3A_Empagliflozin-Linagliptin.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.

11. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Excel-Datei zur Berechnung der Jahrestherapiekosten; 2022.
12. Wilke T, Stuermlinger A, Picker N, Müller S, Deiters B, Dittmar A et al. POSA125 Comparing Healthcare Cost Among Empagliflozin, DPP-4 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A German Claims Data Analysis. *Value in Health* 2022; 25(1):S58. doi: 10.1016/j.jval.2021.11.268.
13. Pantuzza LL, Ceccato MdGB, Silveira MR, Junqueira LMR, Reis AMM. Association between medication regimen complexity and pharmacotherapy adherence: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73(11):1475–89. doi: 10.1007/s00228-017-2315-2.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL) in der Fassung vom 20. März 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2) in Kraft getreten am 1. Juli 2014 zuletzt geändert am 18. März 2021 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 04.08.2021 B1) in Kraft getreten am 1. Oktober 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2574/DMP-A-RL_2021-03-18_iK-2021-10-01.pdf, aufgerufen am 07.02.2022.
15. LAUER-FISCHER GmbH. LAUER-TAXE® Online 4.0. Stand 15.02.2022.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Jardiance® entnommen [1].

Anwendungsgebiete

Typ-2-Diabetes mellitus

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

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

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

Herzinsuffizienz

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

Anforderungen an die Diagnostik

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

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

Für eine Anwendung von Empagliflozin sind keine spezifischen Qualifikationen erforderlich.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Empagliflozin erfordert keine besonderen Lagerungsbedingungen.

Die Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

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

Anforderungen an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung

Typ-2-Diabetes mellitus

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich für die Monotherapie und die Add-on-Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, die eine $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Die Tageshöchstosis beträgt 25 mg (siehe unten und Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Herzinsuffizienz

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 10 mg Empagliflozin.

Alle Anwendungsgebiete

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

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

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist die blutzuckersenkende Wirksamkeit von Empagliflozin von der Nierenfunktion abhängig. Empfehlungen bezüglich der Dosisanpassung nach eGFR oder CrCl sind Tabelle 3-20 zu entnehmen.

Zur kardiovaskulären Risikoreduktion als Ergänzung zur Standardtherapie sollte bei Patienten mit einer eGFR unter $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ eine Dosis von 10 mg Empagliflozin einmal täglich angewendet werden (siehe Tabelle 3-20). Da die blutzuckersenkende Wirksamkeit von Empagliflozin bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung vermindert und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wahrscheinlich ausbleibt, sollte die zusätzliche Anwendung anderer blutzuckersenkender Arzneimittel in Erwägung gezogen werden, wenn eine weitergehende Blutzuckerkontrolle erforderlich ist. Empfehlungen bezüglich der Dosisanpassung nach eGFR oder CrCl sind Tabelle 3-20 zu entnehmen.

Tabelle 3-20: Empfehlungen zur Dosisanpassung^a

Anwendungsgebiet	eGFR [ml/min/1,73 m ²] oder CrCl [ml/min]	Tägliche Gesamtdosis
Typ-2-Diabetes mellitus	≥ 60	Beginn mit 10 mg Empagliflozin. Bei Patienten, die 10 mg Empagliflozin vertragen und eine zusätzliche Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg Empagliflozin erhöht werden.
	45 bis < 60	Beginn mit 10 mg Empagliflozin. ^b Fortsetzung mit 10 mg Empagliflozin bei Patienten, die bereits Jardiance einnehmen.
	30 bis < 45 ^b	Beginn mit 10 mg Empagliflozin. Fortsetzung mit 10 mg Empagliflozin bei Patienten, die bereits Jardiance einnehmen.
	< 30	Empagliflozin wird nicht empfohlen.
Herzinsuffizienz (mit oder ohne Typ-2-Diabetes mellitus)	≥ 20	Die empfohlene tägliche Dosis liegt bei 10 mg Empagliflozin.
	< 20	Empagliflozin wird nicht empfohlen.
a: Siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation		
b: Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und bestehender kardiovaskulärer Erkrankung		

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Ältere Patienten

Es ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, sollte das erhöhte Risiko eines Volumenmangels berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ketoazidose

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

Das Risiko einer Ketoazidose muss beim Auftreten von unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, 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.

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

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

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

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

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

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Im Anwendungsgebiet Typ-2-Diabetes mellitus ist die Tagesdosis von Empagliflozin bei Patienten mit einer eGFR unter 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl < 60 ml/min auf 10 mg begrenzt (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Empagliflozin wird bei einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m² bzw. einer CrCl < 30 ml/min nicht empfohlen.

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

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

Überwachung der Nierenfunktion

Die Kontrolle der Nierenfunktion wird wie folgt empfohlen:

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

Risiko für einen Volumenmangel

Aufgrund des Wirkmechanismus von SGLT-2-Inhibitoren kann die osmotische Diurese, die die Glucosurie begleitet, zu einer mäßigen Blutdrucksenkung führen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Deshalb ist Vorsicht geboten bei Patienten, bei denen eine durch Empagliflozin induzierte Blutdrucksenkung ein Risiko darstellen könnte, wie z. B. Patienten

mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, mit Antihypertensiva behandelte Patienten und Hypotonie in der Vorgeschichte oder Patienten, die 75 Jahre oder älter sind.

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

Ältere Patienten

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

Komplizierte Harnwegsinfektionen

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

Nekrotisierende Faszitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

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

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

Amputationen der unteren Gliedmaßen

Eine erhöhte Anzahl von Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) sind in klinischen Langzeitstudien mit einem anderen SGLT-2-Inhibitor beobachtet worden. Ob es sich hierbei um einen Klasseneffekt handelt, ist nicht bekannt. Wie bei allen

Diabetes-Patienten üblich, ist es wichtig, die Patienten hinsichtlich der regelmäßigen präventiven Fußpflege zu beraten.

Leberschädigung

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

Erhöhter Hämatokrit

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

Chronische Nierenerkrankung

Es liegen Erfahrungen für Empagliflozin zur Behandlung von Diabetes bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) mit und ohne Albuminurie vor. Patienten mit Albuminurie könnten einen größeren Nutzen von der Behandlung mit Empagliflozin haben.

Infiltrative Erkrankung oder Takotsubo-Kardiomyopathie

Patienten mit infiltrativer Erkrankung oder Takotsubo-Kardiomyopathie wurden nicht spezifisch untersucht. Die Wirksamkeit bei diesen Patienten ist daher nicht erwiesen.

Auswertungen von Urin-Laboruntersuchungen

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

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

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

Lactose

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

Natrium

Jede Tablette enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d.h. sie ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Diuretika

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

Insulin und Insulin-Sekretagoga

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Empagliflozin

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

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

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

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

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

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

Wechselwirkungsstudien lassen darauf schließen, dass die Pharmakokinetik von Empagliflozin nicht durch die gleichzeitige Anwendung von Metformin, Glimepirid, Pioglitazon, Sitagliptin, Linagliptin, Warfarin, Verapamil, Ramipril, Simvastatin, Torasemid und Hydrochlorothiazid beeinflusst wird.

Wirkungen von Empagliflozin auf andere Arzneimittel

Empagliflozin kann die renale Lithiumausscheidung erhöhen und den Lithiumspiegel im Blut senken. Die Serumkonzentration von Lithium sollte nach Beginn der Behandlung mit Empagliflozin und bei Dosisänderungen häufiger kontrolliert werden. Zur Überwachung der Serumkonzentration von Lithium ist der Patient an den Arzt, der das Lithium verschrieben hat, zu verweisen.

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

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

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

Bei gesunden Probanden durchgeführte Wechselwirkungsstudien lassen darauf schließen, dass Empagliflozin keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metformin, Glimepirid, Pioglitazon, Sitagliptin, Linagliptin, Simvastatin, Warfarin, Ramipril, Digoxin, Diuretika und oralen Kontrazeptiva hat.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Empagliflozin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigen, dass Empagliflozin in der Spätphase der Gestation in sehr geringem Ausmaß die Plazenta passiert, ergaben jedoch keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die frühe embryonale Entwicklung. Jedoch zeigten tierexperimentelle Studien unerwünschte Wirkungen auf die postnatale

Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Jardiance während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten beim Menschen vor, ob Empagliflozin in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Empagliflozin in die Milch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Jardiance soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Überdosierung

Symptome

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

Behandlung

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Typ-2-Diabetes mellitus

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

In 6 placebokontrollierten Studien mit einer Dauer von 18 bis 24 Wochen waren 3.534 Patienten eingeschlossen, von denen 1.183 mit Placebo und 2.351 mit Empagliflozin behandelt wurden. Die Gesamthäufigkeit unerwünschter Ereignisse war bei den Patienten, die Empagliflozin erhielten, ähnlich wie mit Placebo. Die am häufigsten angegebene Nebenwirkung war Hypoglykämie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin (siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).

Herzinsuffizienz

Die EMPEROR-Studien schlossen Patienten mit Herzinsuffizienz und entweder reduzierter Ejektionsfraktion (N = 3.726) oder erhaltener Ejektionsfraktion (N = 5.985) ein, die mit Empagliflozin 10 mg oder Placebo behandelt wurden. Etwa die Hälfte der Patienten litt an Typ-2-Diabetes mellitus. Die häufigste Nebenwirkung in den gepoolten Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved war Volumenmangel (Empagliflozin 10 mg: 11,4%; Placebo: 9,7%).

Das Gesamtsicherheitsprofil von Empagliflozin war bei allen untersuchten Indikationen im Allgemeinen einheitlich.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nach Systemorganklassen und MedDRA bevorzugten Bezeichnungen eingeteilten Nebenwirkungen bei Patienten, die in placebokontrollierten Studien Empagliflozin erhielten, sind in nachstehender Tabelle aufgeführt (Tabelle 3-21).

Die Nebenwirkungen sind nach absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-21: Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen (MedDRA) aus berichteten placebokontrollierten Studien und Daten nach Markteinführung

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginale Candidiasis, Vulvovaginitis, Balanitis und		Nekrotisierende Faszitis des Perineums (Fournier-

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
		andere genitale Infektionen ^a Harnwegsinfektion (einschließlich Fällen von Pyelonephritis und Urosepsis) ^a		Gangrän)*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie (bei Anwendung zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin) ^a	Durst	Diabetische Ketoazidose*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Obstipation		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus (generalisiert) Hautausschlag	Urtikaria, Angioödem	
Gefäßerkrankungen	Volumenmangel ^a			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Verstärkte Harnausscheidung ^a	Dysurie	
Untersuchungen		Serumlipide erhöht ^a	Kreatinin im Blut erhöht/ glomeruläre Filtrationsrate vermindert ^a Hämatokrit erhöht ^a	
a: siehe nachfolgende Unterabschnitte für weitere Informationen				
* siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation				

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie

Die Häufigkeit einer Hypoglykämie war abhängig von der Hintergrundtherapie in den betreffenden Studien und war mit Empagliflozin als Monotherapie, *Add-on*-Therapie zu Metformin, *Add-on*-Therapie zu Pioglitazon mit oder ohne Metformin, *Add-on*-Therapie zu Linagliptin und Metformin und als Ergänzung zur Standardtherapie ähnlich wie mit Placebo sowie mit der Kombination von Empagliflozin und Metformin bei nicht vorbehandelten Patienten ähnlich wie bei jenen, die Empagliflozin oder Metformin als Einzelsubstanzen

erhielten. Die Häufigkeit war höher bei einer *Add-on*-Therapie zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Empagliflozin 10 mg: 16,1%, Empagliflozin 25 mg: 11,5%, Placebo: 8,4%), bei einer *Add-on*-Therapie zu Basalinsulin mit oder ohne Metformin und mit oder ohne Sulfonylharnstoff (Empagliflozin 10 mg: 19,5%, Empagliflozin 25 mg: 28,4%, Placebo: 20,6% in den ersten 18 Behandlungswochen, wenn die Insulindosis nicht angepasst werden konnte; Empagliflozin 10 mg und 25 mg: 36,1%, Placebo: 35,3% über die 78-wöchige Studiendauer) und bei einer *Add-on*-Therapie zu multiplen täglichen Insulininjektionen mit oder ohne Metformin (Empagliflozin 10 mg: 39,8%, Empagliflozin 25 mg: 41,3%, Placebo: 37,2% in den ersten 18 Behandlungswochen, wenn die Insulindosis nicht angepasst werden konnte; Empagliflozin 10 mg: 51,1%, Empagliflozin 25 mg: 57,7%, Placebo: 58% über die 52-wöchige Studiendauer).

In den EMPEROR-Herzinsuffizienz Studien wurde eine ähnliche Häufigkeit von Hypoglykämien bei einer *Add-on*-Therapie zu Sulfonylharnstoff oder Insulin beobachtet (Empagliflozin 10 mg: 6,5%; Placebo: 6,7%).

Schwere Hypoglykämie (Ereignis, das Fremdhilfe erforderte)

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

In den EMPEROR-Herzinsuffizienz Studien wurden schwere Hypoglykämien bei Patienten mit Diabetes mellitus, die mit Empagliflozin oder Placebo als *Add-on*-Therapie zu Sulfonylharnstoff oder Insulin behandelt wurden, ähnlich häufig beobachtet (Empagliflozin 10 mg: 2,2%, Placebo: 1,9%).

Vaginale Candidiasis, Vulvovaginitis, Balanitis und andere genitale Infektionen

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

In den EMPEROR-Herzinsuffizienz Studien traten diese Infektionen unter der Therapie mit Empagliflozin verglichen mit Placebo häufiger bei Patienten mit Diabetes mellitus auf (Empagliflozin 10 mg: 2,3%; Placebo: 0,8%) als bei Patienten, die nicht von Diabetes mellitus betroffen waren (Empagliflozin 10 mg: 1,7%; Placebo: 0,7%).

Verstärkte Harnausscheidung

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

In den EMPEROR-Herzinsuffizienz Studien wurde verstärkte Harnausscheidung bei Patienten, die mit Empagliflozin behandelt wurden, und bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, ähnlich häufig beobachtet (Empagliflozin 10 mg: 0,9%; Placebo: 0,5%).

Harnwegsinfektionen

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

Volumenmangel

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

Kreatinin im Blut erhöht/glomeruläre Filtrationsrate vermindert

Die Häufigkeit der Patienten mit erhöhtem Kreatinin im Blut und verminderter glomerulärer Filtrationsrate war zwischen Empagliflozin und Placebo insgesamt ähnlich (erhöhtes Kreatinin im Blut: Empagliflozin 10 mg 0,6%, Empagliflozin 25 mg 0,1%, Placebo 0,5%; verminderte glomeruläre Filtrationsrate: Empagliflozin 10 mg 0,1%, Empagliflozin 25 mg 0%, Placebo 0,3%).

Die initiale Zunahme von Kreatinin und die initiale Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate bei den mit Empagliflozin behandelten Patienten war im Allgemeinen von

vorübergehender Natur. Die Erscheinungen klangen in der Regel unter fortlaufender Behandlung ab bzw. waren nach Absetzen des Arzneimittels reversibel.

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

Erhöhte Serumlipide

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

Erhöhter Hämatokrit

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Annex II B des EPAR – Produktinformation gibt hinsichtlich der Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch von Jardiance® an, dass das Arzneimittel der Verschreibungspflicht unterliegt [2].

Annex II C führt als sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen aus, dass regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSUR) einzureichen sind:

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Europäischen Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt [2].

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

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

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

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

Annex IV zum EPAR – Produktinformation enthält ausschließlich die Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur zum Antrag auf Ein-Jahres-Vermarktungsschutz:

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) hat die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten unter Berücksichtigung der Bestimmungen von Artikel 14 Absatz 11 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 überprüft und ist der Ansicht, dass, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird, das neue Anwendungsgebiet im Vergleich zu den bestehenden Therapien von signifikantem klinischem Nutzen ist [2].

In Annex II D wird hinsichtlich der Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels auf den Risk-Management-Plan (RMP) verwiesen [2]. Die Maßnahmen zur Risikominimierung, werden zusammenfassend im EPAR – RMP Summary veröffentlicht. Die beschriebenen Maßnahmen werden in Abschnitt 3.4.4 dargestellt.

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Empagliflozin sieht der RMP Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung vor (routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten) sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation [3]. Tabelle 3-22 fasst die geplanten Maßnahmen zur Risikominimierung der wichtigen identifizierten und potenziellen Risiken zusammen:

Tabelle 3-22: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung (Risk-Management-Plan)

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Komplizierte Harnwegsinfektionen	<i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i> Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 und 4.8, in der Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und 4 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel <i>Zusätzliche Maßnahmen:</i> keine	<i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> PASS 1245.96 ^a
Genitalinfektionen	<i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i> Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.8, in der Gebrauchsinformation Abschnitt 4 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel <i>Zusätzliche Maßnahmen:</i> keine	<i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> PASS 1245.96 ^a

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Diabetische Ketoazidose einschließlich Ereignissen mit atypischem Erscheinungsbild	<i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i> Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 und 4.8, in Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und 4 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel <i>Zusätzliche Maßnahmen:</i> keine	<i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> PASS 1245.96 ^a , PASS 1245.146 ^b
Wichtige potenzielle Risiken		
Maligne Erkrankungen des Harnwegs	<i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i> Verschreibungspflichtiges Arzneimittel <i>Zusätzliche Maßnahmen:</i> keine	<i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> PASS 1245.97 ^c
Leberschädigung	<i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i> Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 und 4.4 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel <i>Zusätzliche Maßnahmen:</i> keine	<i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> PASS 1245.96 ^a
Knochenbrüche	<i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i> Verschreibungspflichtiges Arzneimittel <i>Zusätzliche Maßnahmen:</i> keine	<i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> keine
Amputationsrisiko	<i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i> Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.4, in Gebrauchsinformation Abschnitt 2 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel <i>Zusätzliche Maßnahmen:</i> keine	<i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> PASS 1245.171 ^d
Pankreatitis	<i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i> Verschreibungspflichtiges Arzneimittel <i>Zusätzliche Maßnahmen:</i> keine	<i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Fehlende Informationen		
Schwangerschaft / Stillzeit	<i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i> Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.6, in Gebrauchsinformation Abschnitt 2 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel <i>Zusätzliche Maßnahmen:</i> keine	<i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> keine
a: finaler Report 30.09.2021 b: finaler Report 31.12.2021 c: finaler Report 30.06.2022 d: finaler Report 30.09.2022 Quelle: [3] DKA: Diabetische Ketoazidose		

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der Fachinformation, der EPAR – Produktinformation sowie dem Risk-Management-Plan von Jardiance® entnommen. Eine systematische Literaturrecherche war zur Informationsbeschaffung nicht erforderlich.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Jardiance®. Stand: März 2022; 2022.
2. Europäische Kommission. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Jardiance; 2022. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220303155049/anx_155049_de.pdf, aufgerufen am 24.03.2022.
3. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Summary of the Risk Management Plan; 2022.

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 3-23 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 3-23 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 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: März 2022 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, 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 3-23 bei.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Jardiance®. Stand: März 2022; 2022.