Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Finerenon (KERENDIA®)

Bayer Vital GmbH

Modul 3B

Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung (Stadium 1 und 2 mit Albuminurie) und Diabetes mellitus Typ II

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

Stand: 22.02.2023

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... **2**
Abbildungsverzeichnis ... **4**
Abkürzungsverzeichnis ... **5**
3 Modul 3 – allgemeine Informationen ... **7**
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 ... 12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 ... 12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ... 13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung ... 27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ... 31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ... 41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 46
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 ... 47
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 ... 47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 60
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer ... 60
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ... 62
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 65
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten ... 68
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen ... 69
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 ... 71
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 ... 72
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 73
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation ... 73
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen ... 84
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ... 84
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan ... 85
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 86
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 ... 86
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 ... 87
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V ... 87
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 ... 88

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: eGFR-Stadien ... 21
Tabelle 3-2: Albuminurie-Kategorien ... 21
Tabelle 3-3: Diagnosecodes zur Identifikation der Patienten mit CKD und T2DM für die Sekundärdatenanalyse ... 35
Tabelle 3-4: Veränderung der Prävalenz und Inzidenz der CKD in Verbindung mit T2DM gemäß Sekundärdatenanalyse ... 39
Tabelle 3-5: Prävalenz der CKD und des DM laut USRDS ... 40
Tabelle 3-6: Prognose zur zukünftigen Prävalenzentwicklung der CKD in Verbindung mit T2DM in Deutschland ... 41
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ... 42
Tabelle 3-8: Ableitung des Anteils der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 in Verbindung mit T2DM an allen Patienten in den CKD-Stadien 1 bis 4 in Verbindung mit T2DM ... 43
Tabelle 3-9: Ableitungsschritte zur Bestimmung der Anzahl der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 in Verbindung mit T2DM und Albuminurie in der GKV ... 44
Tabelle 3-10: Ableitung des Anteils der Patienten mit CKD in den Stadien 1 oder 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM ... 45
Tabelle 3-11: Ableitungsschritte zur Bestimmung der Anzahl der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 in Verbindung mit T2DM und Albuminurie in der GKV ... 45
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) ... 46
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 61
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 62
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 63
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 64
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 65
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit ... 67
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ... 68
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) ... 69

Tabelle 3-21: Einleitung der Behandlung mit Finerenon und empfohlene Dosis 73
Tabelle 3-22: Fortsetzung der Finerenon-Behandlung und Dosisanpassung 74
Tabelle 3-23: Nebenwirkungen 82
Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung 85
Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 88

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Wechselwirkung der Nieren mit anderen Organen im Körper 16
Abbildung 2: Prognosekategorien bei einer CKD 22
Abbildung 3: Verteilung der Patienten mit CKD und/oder DN in Verbindung mit T2DM auf die CKD-Stadien im Jahr 2018 gemäß Sekundärdatenanalyse..... 36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACEi	Angiotensin-konvertierender Enzyminhibitor (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor)
ANF	Antinukleärer Faktor
ARB	Angiotensinrezeptorblocker
AUC	Area under the Curve
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
C_{max}	Maximale Konzentration
CYP	Cytochrom P450
DDP	Dipeptidyl-Peptidase
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DIVE	Diabetes-Versorgungs-Evaluation
DM	Diabetes mellitus
DN	Diabetische Nephropathie
DPV	Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease)
FGF23	Fibroblast Growth Factor 23
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate (Glomerular Filtration Rate)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1-RA	Glucagon-like Peptide 1 Rezeptor-Agonist
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HDL	High-Density-Lipoprotein
HF	Herzinsuffizienz (Heart Failure)
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (Heart Failure with reduced Ejection Fraction)

Abkürzung	Bedeutung
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification)
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LDL	Low-Density-Lipoprotein
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MR	Mineralokortikoidrezeptor
MRA	Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten
NHANES	National Health And Nutrition Examination Survey
nsMRA	Nichtsteroidaler Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT2	Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (Sodium-Glucose Co-Transporter 2)
sMRA	Steroidaler Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
SoC	Optimierte Standardtherapie (Standard of Care)
SOC	System Organ Class
T1DM	Diabetes mellitus Typ I
T2DM	Diabetes mellitus Typ II
UACR	Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin (Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio)
USRDS	United States Renal Data System
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.

Finerenon (Handelsname KERENDIA®) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease; CKD) mit Albuminurie in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ II (T2DM) (Bayer AG 2023).

Die Zulassung von Finerenon erfolgte zunächst für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM und wurde

anschließend um die Gruppe der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM erweitert. Den Anforderungen des G-BA gemäß Verfahrensordnung entsprechend erfolgt die Nutzenbewertung von Finerenon getrennt für die folgenden Teilpopulationen (G-BA 2022):

- Erwachsene Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM
- Erwachsene Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM

Das vorliegende Modul 3B bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Finerenon bei der durch die Erweiterung des Anwendungsgebiets umfassten Gruppe der erwachsenen Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM.

Zur Nutzenbewertung des zu bewertenden Arzneimittels Finerenon wird im vorliegenden Anwendungsgebiet die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) herangezogen:

Eine optimierte Standardtherapie (Standard of Care; SoC) zur Behandlung der CKD und des T2DM unter Berücksichtigung der Grunderkrankung(en) und häufiger Komorbiditäten (wie Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 25.03.2021 fand ein Beratungsgespräch zur Bestimmung der zVT beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt (Vorgangsnummer: 2021-B-013). In diesem Beratungsgespräch erfolgte die Bestimmung der zVT für folgendes Anwendungsgebiet:

Finerenon ist indiziert zur Verzögerung des Fortschreitens der Nierenerkrankung und zur Verringerung des Risikos kardiovaskulär bedingter Mortalität und Morbidität bei Erwachsenen mit CKD und T2DM.

In der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 05.05.2021 benennt der G-BA für dieses Anwendungsgebiet die folgende zVT:

„Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der CKD und des T2DM unter Berücksichtigung der Grunderkrankung(en) und häufiger Komorbiditäten (wie Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen“ (G-BA 2021).

Die Zulassung von Finerenon (KERENDIA®) liegt nun für das folgende Anwendungsgebiet vor:

„Kerendia wird angewendet zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen“[1] (Bayer AG 2023).

Da Patienten ohne Albuminurie durch das final zugelassene Anwendungsgebiet von Finerenon nicht umfasst sind, umfasst es einen Teil des Anwendungsgebiets, zu dem der G-BA ursprünglich beraten hat. Dementsprechend stellt die vom G-BA benannte zVT für erwachsene Patienten mit CKD und T2DM zur Verzögerung des Fortschreitens der Nierenerkrankung und zur Verringerung des Risikos kardiovaskulär bedingter Mortalität und Morbidität auch im nunmehr zugelassenen Anwendungsgebiet von Finerenon die zVT dar. Im vorliegenden Modul 3B wird die Gruppe der erwachsenen Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM als Teilanwendungsgebiet des zugelassenen Anwendungsgebiets betrachtet. Auch in diesem Teilanwendungsgebiet entspricht die zVT der vom G-BA in der Beratung für das breitere Anwendungsgebiet benannten zVT.

Laut G-BA umfasst die Behandlung der CKD nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse den Einsatz von Angiotensin-konvertierenden Enzyminhibitoren (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor; ACEi) oder Angiotensinrezeptorblockern (ARB; auch Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten), sofern diese in Frage kommen und nicht kontraindiziert oder unverträglich sind (G-BA 2021). Der Einsatz von ACEi und ARB wird in den maßgeblichen Leitlinien zur Behandlung der CKD bei diabetischen Patienten, die von einer Albuminurie betroffen sind, empfohlen (DEGAM 2019; KDIGO 2022). Sowohl ACEi als auch ARB sind zur Behandlung der CKD zugelassen, werden aufgrund ihrer blutdrucksenkenden Wirkung aber auch unabhängig von der CKD angewendet (Barnett 2004; Brenner 2001; Lewis 2001; Visseren 2021).

Die SoC der in der Zielpopulation häufig auftretenden Komorbiditäten soll sich gemäß G-BA nach Zielwerten richten, die sich an den Behandlungsstandards der entsprechenden Erkrankung orientieren (G-BA 2021). Für die Erkrankungen T2DM, Hypertonie, Anämie und Dyslipoproteinämie bei CKD sprechen die Leitlinien diesbezüglich die im Nachfolgenden aufgeführten Empfehlungen aus.

Die Kontrolle des Blutzuckers stellt bei T2DM die zentrale Behandlungskomponente dar. Gemäß der aktuellen nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes soll der Zielwert für das glykierte Hämoglobin (HbA1c) zur Überwachung des Langzeit-Blutzuckerspiegels bei Patienten mit T2DM in einem Korridor von 6,5 bis 8,5% patientenindividuell festgelegt werden (AWMF 2021). Die aktuelle Leitlinie der Organisation Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) zum Diabetesmanagement bei CKD sieht zur Überwachung des Blutzuckerspiegels bei nicht-dialysepflichtigen Patienten mit CKD und T2DM einen individuellen HbA1c-Zielwert zwischen 6,5 und 8,0% vor (KDIGO 2022).

Für die Behandlung des Bluthochdrucks bei Vorliegen einer CKD empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) in ihrer aktuell gültigen

[1] Gemäß Fachinformation sollen Patienten mit CKD in Stadium 5 nicht mit Finerenon behandelt werden (Bayer AG 2023).

Leitlinie zur Versorgung von Patienten mit nicht-dialysepflichtiger Niereninsuffizienz eine patientenindividuelle Festlegung des Zielwerts. Im Allgemeinen wird für alle Patienten mit CKD, wie auch für Personen ohne CKD, ein systolischer Blutdruck von <140 mmHg und ein diastolischer Blutdruck von <90 mmHg empfohlen (DEGAM 2019). Auch die NVL Typ-2-Diabetes gibt einen Orientierungswert von 140/90 mmHg an und empfiehlt, dass Zielwerte patientenindividuell festgelegt werden (AWMF 2021). Einige Leitlinien empfehlen einen etwas niedrigeren Zielblutdruckwert von <130 mmHg (KDIGO 2012b, 2013a).

Die Überwachung der Hämoglobinkonzentration im Blut sollte fortlaufend erfolgen, da von CKD betroffene Patienten häufig eine renale Anämie entwickeln (DEGAM 2019). Laut der KDIGO-Leitlinie zur Anämie bei CKD liegt eine renale Anämie bei Männern ab einem Hämoglobinwert von <13 g/dl und bei Frauen ab einem Wert von <12 g/dl vor. Im Sinne einer optimierten Behandlung der bei Patienten mit CKD häufigen Komorbidität Anämie soll die Hämoglobinkonzentration im Blut entsprechend höher gehalten werden (KDIGO 2012a).

Weiterhin ist ein kontinuierliches Lipidmanagement zur Vermeidung von Dyslipoproteinämien bei Patienten mit CKD angezeigt. Die Zielwerte sollen gemäß KDIGO-Leitlinie zum Lipidmanagement bei CKD in Abhängigkeit des individuellen Risikos der Patienten festgelegt werden. Eine Untersuchung des Lipidprofils (Gesamtcholesterin, Low-Density-Lipoprotein [LDL]-Cholesterin, High-Density-Lipoprotein [HDL]-Cholesterin und Triglyzeride) bei Diagnosestellung einer CKD wird empfohlen (KDIGO 2013b).

In den Zulassungsstudien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD von Finerenon war eine optimierte patientenindividuell angepasste Standardtherapie der Grunderkrankung wie auch der Komorbiditäten in beiden Studienarmen vorgesehen. Insbesondere war eine Vorbehandlung mit ACEi und/oder ARB Voraussetzung für den Studieneinschluss und eine fortgesetzte Behandlung mit einer der beiden Therapien als Begleitbehandlung während der Studien vorgesehen. Auftretende Komorbiditäten wurden entsprechend der individuellen Bedürfnisse behandelt, wobei Therapieanpassungen jederzeit vorgenommen werden konnten. Etwaige Laborwerte, die im Zusammenhang mit den in der vorliegenden Indikation häufigen Komorbiditäten stehen, wurden engmaschig überwacht; siehe Modul 4A für weitere Details zur Behandlung der Patienten in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD. Die im Rahmen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD eingesetzten Therapien zur Behandlung der Grunderkrankung und Komorbiditäten entsprechen damit dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse.

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.

Informationen zum Anwendungsgebiet wurden der deutschen Fachinformation zu KERENDIA® entnommen (Bayer AG 2023). Die Wahl der zVT entstammt dem Anforderungsformular für eine Beratung sowie der finalen Niederschrift des G-BA zum oben genannten Beratungsgespräch (G-BA 2021). Angaben zu den Zulassungsstudien wurden den Studienberichten entnommen (Bayer AG 2020, 2021).

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. AWMF 2021. *Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes*: *Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage*. Verfügbar unter: https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-2aufl-vers1.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
2. Barnett A. H., Bain S. C., Bouter P. et al. 2004. *Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy.* The New England journal of medicine 351 (19), S. 1952–1961.
3. Bayer AG 2020. *CSR FIDELIO-DKD 2020: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, event-driven Phase III study to investigate the efficacy and safety of finerenone, in addition to standard of care, on the progression of kidney disease in subjects with type 2 diabetes mellitus and the clinical diagnosis of diabetic kidney disease*.
4. Bayer AG 2021. *CSR FIGARO-DKD 2021: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, eventdriven Phase III study to investigate the efficacy and safety of finerenone on the reduction of cardiovascular morbidity and mortality in subjects with type 2 diabetes mellitus and the clinical diagnosis of diabetic kidney disease in addition to standard of care*.
5. Bayer AG 2023. *Fachinformation KERENDIA® - Fassung nach Indikationserweiterung, Stand 02.2023*.
6. Brenner B. M., Cooper M. E., Zeeuw D. de et al. 2001. *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy.* The New England journal of medicine 345 (12), S. 861–869.

7. DEGAM 2019. *Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-048l_S3_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz__2021-01.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
8. G-BA 2021. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-013. Finerenon zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung*. Data on File.
9. G-BA 2022. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: (Fassung vom 18. Dezember 2008; zuletzt geändert am 18. August 2022)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3007/VerfO_2022-08-18_iK_2022-12-15.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
10. KDIGO 2012a. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease*. Verfügbar unter: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-Anemia%20GL.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
11. KDIGO 2012b. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease*. Verfügbar unter: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-Blood-Pressure-Guideline-English.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
12. KDIGO 2013a. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Verfügbar unter: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
13. KDIGO 2013b. *KDIGO 2013 Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease*. Verfügbar unter: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/Lipids/KDIGO%20Lipid%20Management%20Guideline%202013.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
14. KDIGO 2022. *KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease*. Verfügbar unter: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/10/KDIGO-2022-Clinical-Practice-Guideline-for-Diabetes-Management-in-CKD.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
15. Lewis E. J., Hunsicker L. G., Clarke W. R. et al. 2001. *Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes.* The New England journal of medicine 345 (12), S. 851–860.
16. Visseren F. L. J., Mach F., Smulders Y. M. et al. 2021. *2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.* European heart journal 42 (34), S. 3227–3337.

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.

Finerenon wird bei Erwachsenen zur Behandlung der CKD, die in Verbindung mit T2DM auftritt und bei der eine Albuminurie vorliegt, eingesetzt[1]. Um die mit Finerenon behandelte Erkrankung zu beschreiben, ist es daher erforderlich, sowohl den Zusammenhang zwischen T2DM und CKD als auch die Bedeutung der Albuminurie genauer zu beschreiben.

Beschreibung der Erkrankung

Diabetes mellitus Typ II

Diabetes mellitus (DM) bezeichnet allgemein eine chronische Stoffwechselerkrankung, bei der Betroffene erhöhte Blutzuckerwerte (Hyperglykämie) aufweisen. Gemäß aktuell gültiger Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft liegt ein DM bei einem Blutzuckerwert im nüchternen Zustand von ≥126 mg/dl vor (Bahrmann 2018). Ein erhöhter Blutzuckerwert kann verschiedene Ursachen haben. Zu unterscheiden ist insbesondere zwischen Diabetes mellitus Typ I (T1DM) und T2DM. Darüber hinaus sind weitere Formen des DM wie z. B. der Schwangerschaftsdiabetes bekannt, die jedoch in der medizinischen Versorgung eine untergeordnete Rolle spielen (ADA 2014; Heidemann 2013).

Bei T1DM handelt es sich um einen absoluten Insulinmangel infolge einer autoimmun ausgelösten Zerstörung der insulinproduzierenden β-Zellen der Bauchspeicheldrüse (RKI 2019). Aufgrund des Insulinmangels sind die Körperzellen nicht mehr in ausreichendem Maße in der Lage, Glukose aus dem Blut aufzunehmen. Um diesen Insulinmangel auszugleichen und den Blutzuckerspiegel zu senken, müssen Betroffene regelmäßig mit medikamentösem Insulin behandelt werden (ADA 2014).

Bei T2DM, der für die Anwendung von Finerenon relevanten DM-Form, liegt ein relativer Insulinmangel im Körper vor, der auf eine erworbene Insulinresistenz und eine teilweise verringerte Insulinproduktion zurückzuführen ist (Chatterjee 2017; RKI 2019). T2DM ist die häufigste Form des DM. Laut Bundesministerium für Gesundheit (BMG) sind ca. 90 bis 95% der DM-Patienten in Deutschland von T2DM betroffen (BMG 2021a). Die Entstehung von T2DM wird durch eine Reihe verschiedener Risikofaktoren wie Alter, Übergewicht und individuellen Verhaltensmustern (Rauchen, körperliche Inaktivität etc.) begünstigt und betrifft in der Regel Personen ab einem Alter von 40 Jahren (Fletcher 2002; Hu 2001; Tamayo 2016). Da ein leicht erhöhter Blutzuckerspiegel normalerweise keine schwerwiegenden Symptome verursacht, wird T2DM meist erst im späteren Krankheitsverlauf diagnostiziert, wenn Komplikationen auftreten, die über die anfangs unspezifischen Symptome wie Schwäche, Infektionsanfälligkeit, gesteigertes Durstgefühl und vermehrtes Wasserlassen hinausgehen (Drivsholm 2005; RKI 2019). T2DM ist mit verschiedenen mikro- und makrovaskulären

Folgekomplikationen assoziiert. Makrovaskuläre Komplikationen stellen sich meist in Form einer Arteriosklerose der großen Gefäße dar, die zu verschiedenen schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen wie Angina pectoris, Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen kann (Chatterjee 2017). Mikrovaskuläre Komplikationen können verschiedene Organsysteme betreffen und z. B. Schädigungen peripherer Nerven (diabetische Neuropathie) und/oder der Netzhaut (diabetische Retinopathie) zur Folge haben (Crasto 2021). Zudem gehören die Nieren zu den Organen, an denen besonders häufig Schäden durch einen erhöhten Blutzuckerspiegel auftreten. Der T2DM stellt daher einen zentralen Risikofaktor für die Entwicklung einer CKD dar (Molitch 2003; Reichel 2020; Zoccali 2017).

Chronische Nierenerkrankung

Eine Niere besteht aus rund einer Million funktioneller Untereinheiten, den sogenannten Nephra. Als kleinste Funktionseinheit der Nieren besteht jedes Nephron aus einem Nierenkörperchen (Glomerulus) und einem Tubulus. In den Blutgefäßen der Glomeruli findet die Filtration des Blutes statt (Radi 2019). Die Nieren übernehmen vielfältige Aufgaben im menschlichen Körper und stehen in wechselseitig abhängigen Beziehungen zu zahlreichen anderen Organen (siehe Abbildung 1). Sie regulieren u. a. den Wasser- und Elektrolythaushalt, den Blutdruck, den Säure-Basen-Haushalt, den Knochenstoffwechsel sowie die Ausschüttung von Erythropoetin, das die Bildung von roten Blutkörperchen fördert. Die wichtigste Funktion der Nieren stellt die Entgiftung und Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen dar, für deren Filtration die Nieren das zentrale Organ sind (KDIGO 2022). Durch die enge Verbindung mit den Nieren reagieren andere Organsysteme, wie etwa das Herz-Kreislauf-System, in der Regel sehr sensibel auf Veränderungen der Nierenfunktion (Eckardt 2013; Zoccali 2017).

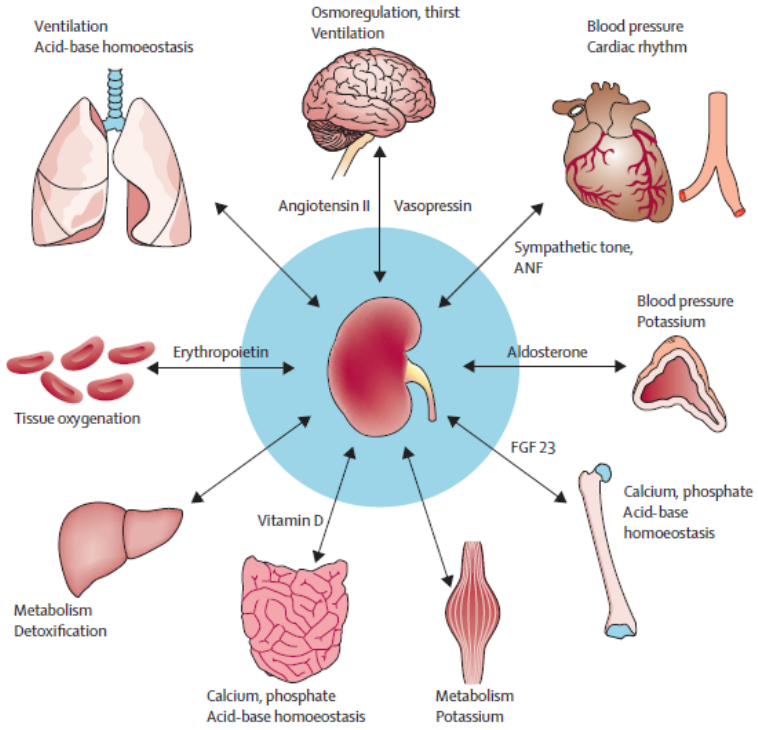

Abbildung 1: Wechselwirkung der Nieren mit anderen Organen im Körper

Quelle: (Eckardt 2013)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bei Patienten mit einer CKD nimmt die Funktionsfähigkeit der Nieren kontinuierlich ab. Die KDIGO definiert die CKD in ihrer übergreifenden Leitlinie zur Evaluation und zum Management der CKD als pathologische Veränderung der Nierenstruktur und/oder -funktion, die mindestens drei Monate fortdauert und die Gesundheit der Patienten beeinflusst (KDIGO 2013a); diese Definition wurde auch in die aktuelle Leitlinie zum Diabetesmanagement bei CKD übernommen (KDIGO 2022). Eine CKD ist demnach eine fortschreitende und irreversible Nierenschädigung, die zu einem allmählichen Verlust der Nierenfunktion führt, der wesentlich ausgeprägter als der normale altersabhängige Verlust der renalen Funktion ist (Delanaye 2019; Denic 2017). Der fortschreitende Verlust der Nierenfunktion im Verlauf einer CKD führt zu einer Anreicherung harnpflichtiger Substanzen und einem Anstieg der Harnstoffwerte im Blut, was wiederum Auswirkungen auf andere, funktionell eng mit den Nieren verbundene Organe wie Gehirn, Herz, Leber und Magen-Darm-Trakt hat. Darüber hinaus kommt es häufig zu einem mineralischen Ungleichgewicht und Knochenschädigungen (Eckardt 2013; Zoccali 2017).

Frühstadien einer CKD verlaufen meist asymptomatisch oder sind nur von unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit oder Appetitsverlust gekennzeichnet. Der Grund dafür ist, dass Funktionsausfälle durch geschädigtes Nierengewebe bis zu einem gewissen Grad durch das gesunde Nierengewebe kompensiert werden. Viele Patienten sind sich ihrer Erkrankung daher lange nicht bewusst, weswegen diese häufig unbehandelt bleibt und es zu einer schleichenden Progression der Krankheit kommt. Erst im späteren Krankheitsverlauf werden spezifische Symptome wie z. B. Ödeme erkennbar. Weitere Komplikationen, die im Verlauf einer CKD

auftreten können, sind u. a. Anämie, Knochenkrankheiten sowie ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Folgekomplikationen und Krebserkrankungen (KDIGO 2013a; Tuot 2011; Webster 2017). Im Endstadium führt eine CKD zum vollständigen Verlust der Organfunktionen, was als terminale Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease; ESRD) oder Nierenversagen bezeichnet wird (KDIGO 2013a). Eine ESRD erfordert eine lebenslange Dialyse oder eine Nierentransplantation, wodurch die Lebensqualität der Patienten stark eingeschränkt wird und hohe Kosten für das Gesundheitssystem entstehen (Kähm 2018; KDIGO 2013a; Tuot 2011).

Ätiologie der chronischen Nierenerkrankung in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ 2

Der Entwicklung einer CKD können vielfältige Krankheitsursachen vorausgehen. So können polyzystische Nierenerkrankungen, interstitielle Nephritis bzw. Pyelonephritis, Nephropathien wie auch anatomische und systemische Ursachen einer CKD zugrunde liegen (Bergmann 2018; Joyce 2017). In den meisten Fällen stellen jedoch Erkrankungsbilder wie T2DM, Hypertonie, Dyslipidämien und Adipositas bzw. übergreifend auch das metabolische Syndrom, deren Prävalenz mit zunehmendem Alter ansteigt, die wesentlichen Risikofaktoren für die Entwicklung einer CKD dar (Levey 2011; Levey 2012).

T2DM stellt weltweit eine der häufigsten Ursachen für die Entwicklung einer CKD dar und beeinflusst auch den weiteren Verlauf der Erkrankung. Nach internationalen Studien entwickeln bis zu 40% der T2DM-Patienten im Krankheitsverlauf eine CKD (ADA 2022; Alicic 2017; de Boer 2011). Die Progression der CKD bei T2DM-Patienten steht in unmittelbarem Zusammenhang mit der Hyperglykämie und wird durch die Kombination metabolischer, hämodynamischer sowie entzündlicher und fibrotischer Faktoren beeinflusst (Alicic 2017; Bauersachs 2015; Mora-Fernández 2014). Die diabetesspezifischen pathophysiologischen Veränderungen haben starke Auswirkungen auf die Nierenfunktion und damit auf das Gleichgewicht von Immunsystem und Stoffwechsel (Bonacina 2019). T2DM-Patienten sind in besonderem Maße einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer CKD ausgesetzt, da die Diagnose des T2DM häufig nicht unmittelbar nach seiner Manifestierung gestellt wird. Dadurch erhalten viele Patienten keine rechtzeitige adäquate Behandlung (Alicic 2017; Zoccali 2017).

Die Hypertonie stellt eine weitere häufige Ursache für die Entwicklung einer CKD dar (Ku 2019), wobei aufgrund des gegenseitigen Einflusses von Herz-Kreislauf-System und Nieren eine eindeutige Bestimmung von Hypertonie als Ursache oder Folge der CKD schwierig ist (Bidani 2004; Brantsma 2006; López-Novoa 2010). Im Kontext einer CKD ist vor allem die Rolle der Nieren bei der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) von Bedeutung: Eine CKD ist mit einer erhöhten Aktivität des RAAS verbunden, wodurch der Blutfluss in den peritubulären Kapillaren reduziert werden kann. Infolgedessen hypersekretieren die Glomeruli in diesen Regionen Renin und erhöhen dadurch den Angiotensin-II-Spiegel. Angiotensin-II wiederum hat eine direkte vasokonstriktorische Wirkung, was zu einer Abnahme der Nierendurchblutung bei Erhöhung des Blutdrucks und einer entsprechend eingeschränkten Filtrationsleistung der Nieren führt (Ku 2019). Dadurch sind die Nieren nicht mehr in der Lage, alle harnpflichtigen Substanzen auszuscheiden,

wodurch der Blutdruck noch weiter ansteigen kann. Ein konstant erhöhter Blutdruck kann daher zu pathophysiologischen Veränderungen der Nierengefäße führen (López-Novoa 2010; Rosario 2006; Wiederkehr 2005). Die überwiegende Mehrheit der CKD-Patienten ist von Hypertonie betroffen, wobei die Schwere der Hypertonie mit abnehmender Filtrationsleistung der Nieren zunimmt (Muntner 2010; Pugh 2019).

Darüber hinaus sind Dyslipidämien als Risikofaktor für CKD bekannt (Hager 2017; Liang 2020). Ein gestörter Lipidstoffwechsel kann u. a zu einer Infiltration von Makrophagen in die Gefäßwände und zur Schaumzellenbildung führen, was im weiteren Verlauf zur Entwicklung bzw. dem Fortschreiten von Atherosklerose führt (McMahon 2014; Vaziri 2011). Die Anhäufung von Triglyceriden und Abbauprodukten des Lipidstoffwechsels im Blut von CKD-Patienten ist mit starken atherosklerotischen und proinflammatorischen Auswirkungen auf das vaskuläre System im Nierenparenchym assoziiert (McMahon 2014). Die negativen Auswirkungen von erhöhten Lipidwerten im Blut zeigten sich in verschiedenen Studien, in denen ein negativer Einfluss einer fett- und zuckerreichen Ernährung hinsichtlich einer Verminderung der Nierenfunktion (Asghari 2017; Liang 2020) und der Entwicklung einer CKD (Asghari 2018) beobachtet wurde. So konnte im Rahmen einer retrospektiven Auswertung nachgewiesen werden, dass hohe Triglyzeridwerte und Gesamtcholesterinwerte einen negativen Einfluss auf die Nierenfunktion haben und mit dem Auftreten von CKD assoziiert sind (Liang 2020). Darüber hinaus kann eine fettreiche Ernährungsweise wesentlich zum Entstehen einer CKD beitragen (Asghari 2017; Asghari 2018).

Auch Adipositas ist ein bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung einer CKD (Kovesdy 2017). Bei übergewichtigen bzw. adipösen Patienten kommt es häufig zu einem kompensatorischen Mechanismus der Hyperfiltration, um den gesteigerten Stoffwechselbedarf aufgrund des erhöhten Körpergewichts zu decken. Dies hat einen Anstieg des intraglomerulären Drucks zur Folge, was die Nierenstruktur schädigen und das Risiko der Entwicklung einer CKD steigern kann (Kovesdy 2017). Infolge von Adipositas kommt es zu einer erhöhten Sekretion proinflammatorischer Zytokine aus dem Fettgewebe, was zu irreversiblen tubulären Schäden und schließlich zu einem Absterben von Nephra führt (Lee 2015; Martin-Taboada 2021). Zudem kann es, selbst bei scheinbar normaler Nierenfunktion, zu intrarenalen hämodynamischen und histopathologischen Anomalien kommen. So ist Adipositas mit einem höheren Ausmaß der Albuminurie und einem schnelleren Fortschreiten der CKD verbunden (Kopple 2010).

Eine trennscharfe ätiologische Unterscheidung in Bezug auf die Entstehung einer CKD ist oftmals schwierig oder gar nicht möglich, da sich die genannten Risikofaktoren häufig gegenseitig beeinflussen. Adipositas spielt z. B. eine zentrale Rolle bei der Entwicklung von T2DM, der wiederum die häufigste Ursache einer ESRD ist. Vergleichbare Beziehungen gibt es auch zwischen Adipositas, Dyslipidämien und Hypertonie (Kopple 2010).

Pathophysiologie

Die CKD ist durch strukturelle und funktionelle Veränderungen des Nierengewebes gekennzeichnet. Bei T2DM-Patienten werden die pathophysiologischen Veränderungen, die

zur Entwicklung einer CKD führen, durch metabolische, hämodynamische sowie entzündliche und fibrotische Faktoren getrieben, die häufig miteinander verknüpft sind und sich gegenseitig beeinflussen (Mora-Fernández 2014; Toth-Manikowski 2015; Webster 2017).

- Der wichtigste metabolische Faktor für die Entwicklung einer CKD bei T2DM-Patienten ist die Hyperglykämie. Die chronisch hyperglykämischen Bedingungen in den Nieren bei T2DM-Patienten führen zu einer nachhaltigen Störung des Zellstoffwechsels (Bauersachs 2015; Reidy 2014). Dadurch kommt es zu einer veränderten Energieproduktion, der Aktivierung von Enzymen, der Bildung von fortgeschrittenen glykierten Reaktionsprodukten und reaktiven Sauerstoffspezies, einer abnormen Expression von Cyklinasen sowie einer Homöostase-Dysregulation der extrazellulären Matrix (Mora-Fernández 2014). Durch die ausgelösten Prozesse entsteht ein Ungleichgewicht in der Genexpression, was zu einer erhöhten Proteinurie führt, die mit Nierenschäden, vermehrten glomerulären und proximalen tubulären Verletzungen, Nierenzellhypertrophie und einer Expansion des Mesangiums assoziiert ist (Reidy 2014; Toth-Manikowski 2015). Darüber hinaus führt die Hyperglykämie bei T2DM-Patienten zu einer endothelialen Dysfunktion. Infolgedessen sind die Endothelzellen, die die Blutgefäße auskleiden, nicht in der Lage, den Glukosetransport zu regulieren, was in einem hohen intrazellulären Glukosefluss und oxidativem Stress resultiert (Kaiser 1993; Thomas 2015). Die durch oxidativen Stress verursachte Endothelschädigung stellt die Ursache für mikrovaskuläre (Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie) bzw. makrovaskuläre (ischämische Herzkrankheiten) Komplikationen dar und führt in den Glomeruli zu Entzündung, Apoptose und Fibrose (Buonafine 2018; Thomas 2015).
- Hämodynamische Faktoren, die zur Entwicklung einer CKD bei T2DM-Patienten beitragen, sind insbesondere eine systemische Erhöhung des arteriellen Blutdrucks, die intraglomeruläre Hypertonie und die glomeruläre Hyperfiltration. Die Entstehung der systemischen und intraglomerulären Hypertonie ist auf ein gestörtes RAAS zurückzuführen (Mora-Fernández 2014). Bei T2DM-Patienten kommt es zudem zu Beeinträchtigungen der renalen Autoregulation, was zu einer weiteren Erhöhung des glomerulären Perfusionsdrucks führen kann (Burke 2014). Dies hängt zum einen mit einer gesteigerten Ausschüttung von Angiotensin-II und zum anderen mit einem gestörten Natrium- und Flüssigkeitsgleichgewicht zusammen (Burke 2014). Die Folgen sind ein erhöhter kapillarer Blutdruck in den Glomeruli und eine damit einhergehende glomeruläre Hyperfiltration, die letztendlich zur Entstehung von tubulointerstitieller Entzündung, Glomerulosklerose und Fibrose des Nierengewebes beitragen, wodurch die Nierenleistung zunehmend eingeschränkt wird (Alicic 2017; Burke 2014; Lin 2018).
- Inflammatorische und fibrotische Prozesse werden durch metabolische und/oder hämodynamische Faktoren ausgelöst. Bei T2DM-Patienten ist insbesondere die Überaktivierung des Mineralokortikoidrezeptors (MR) Ursache dieser Prozesse (Bauersachs 2015; Buonafine 2018; Mora-Fernández 2014). Die physiologische Funktion des MR in den Nieren ist die Regulierung der Natrium-Reabsorption und

Kalium-Sekretion. Eine MR-Überaktivierung führt durch eine gesteigerte Expression von proinflammatorischen Zytokinen und profibrotischen Molekülen zu fortschreitender Entzündung und Fibrose in den Nieren. Diese Entzündungsaktivität in den Nieren mündet in glomerulärer Hypertrophie und Glomerulosklerose (Kaiser 1993; Thomas 2015).

Die Schädigung der Glomeruli geht mit einer erhöhten Durchlässigkeit für größere Moleküle, die gesunde Glomeruli zurückhalten würden, einher (Ku 2019; Webster 2017). In Folge dieser erhöhten Durchlässigkeit sowie der fortschreitenden Entzündung und Fibrose der Nieren kann eine Albuminurie auftreten. Der durch die inflammatorischen und fibrotischen Prozesse verursachte zunehmende Umbau des funktionellen Nierengewebes zu bindegewebsartigen Strukturen (Glomerulosklerose, tubuläre Atrophie und interstitielle Fibrose) führt zu einer verringerten Filtrationsleistung der Nieren: Die Nieren filtern weniger Blut pro Zeiteinheit, sodass sich Abbauprodukte des Proteinstoffwechsels (Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure) im Blut ansammeln. Im fortgeschrittenen Stadium geht auch die Fähigkeit der Nieren verloren, den Elektrolyt-, Wasser- und Säure-Basen-Haushalt zu regulieren (Haller 2015; Ku 2019; Webster 2017).

Stadieneinteilung und Diagnose

Die Stadieneinteilung der CKD erfolgt gemäß der KDIGO-Leitlinie anhand der verbliebenen Filtrationsleistung der Nieren und/oder dem Ausmaß der strukturellen Nierenschädigung. Hierbei wird die verbliebene Filtrationsleistung anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate; eGFR) bewertet. Da die glomeruläre Filtrationsrate (Glomerular Filtration Rate; GFR) nur umständlich gemessen werden kann, wird als Schätzwert die eGFR herangezogen, die mittels verschiedener Methoden berechnet werden kann[2]. Das Ausmaß der strukturellen Nierenschädigung wird durch die Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin (Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio; UACR) bewertet, die das ausgeschiedene Albumin ins Verhältnis zur Kreatininkonzentration im Urin setzt. Auf Basis der UACR wird der Grad der Albuminurie, also das Auftreten von Albumin im Urin, bestimmt (KDIGO 2013a). Die Messung der UACR muss labormedizinisch erfolgen (DEGAM 2019; Levey 2015). Alternativ kann die Albuminurie auch über einen Teststreifen bestimmt werden (Levey 2015). Die Parameter eGFR und UACR stellen die zentralen Kriterien für die Stadieneinteilung und Risikobewertung einer CKD dar (KDIGO 2013a). Die Empfehlung der KDIGO zur Klassifikation der CKD basierend auf eGFR und UACR hat sich etabliert und wird national wie auch international herangezogen (ADA 2022; DEGAM 2019; KDIGO 2013a, 2022). Zusätzliche differenzialdiagnostische Maßnahmen zur Bestimmung einer CKD sind Biopsien

[2] Zur Schätzung der eGFR können die CKD-EPI-Kreatinin-, CKD-EPI-Cystatin C-, CKD-EPI-Kreatinin/Cystatin C-, MDRD-, Lund Malmö- oder die Full Age Spectrum Kreatinin-Gleichung herangezogen werden. Die Gleichungen umfassen Werte zur steady-state Serumkonzentration (Kreatinin und/oder Cystatin C) sowie demografische und klinische Variablen (National Kidney Foundation 2022). In Abhängigkeit vom wahren GFR-Niveau können sich die auf Basis der unterschiedlichen Gleichungen resultierenden Schätzwerte teils deutlich unterscheiden. Bei paarweiser Gegenüberstellung zeigten sich bei niedrigen wahren GFR-Werten (d. h. für Patienten mit bestehender deutlicher Einschränkung der Nierenfunktion) sehr geringe absolute Mittelwertdifferenzen zwischen den Schätzwerten, die mit steigenden wahren Werten allerdings erheblich zunahmen (Trocchi 2017).

oder bildgebende Verfahren wie Ultraschall oder Computertomografie der Nieren (KDIGO 2013a).

Laut KDIGO ist die eGFR der meistakzeptierte Parameter zur Feststellung einer CKD (KDIGO 2013a). Zur Stadieneinteilung der CKD wird die verbliebene Filtrationsleistung der Nieren anhand der eGFR in die Stadien G1 bis G5 unterteilt (siehe Tabelle 3-1). Die eGFR kann je nach Körpergröße unterschiedlich ausfallen (Levey 2015) und wird daher auf eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,73 m^2 normiert und als mL/min/1,73 m^2 ausgedrückt (KDIGO 2013a). Der mittlere eGFR-Wert bei gesunden Erwachsenen im Alter unter 40 Jahren liegt bei 120 bis 130 mL/min/1,73 m^2 (KDIGO 2013a; Levey 2015). Je geringer die eGFR, desto eingeschränkter ist die Filtrationsleistung der Nieren (KDIGO 2013a). Ab einer eGFR von <15 mL/min/1,73 m^2 liegt ein Nierenversagen vor, welches eine Nierenersatztherapie (Dialyse oder Nierentransplantation) erfordert (KDIGO 2013a).

Tabelle 3-1: eGFR-Stadien

Stadium	eGFR-Wert	Beschreibung
G1[a]	≥90 mL/min/1,73 m^2	Normale bis hohe Filtrationsleistung
G2[a]	60 bis 89 mL/min/1,73 m^2	Geringfügig verminderte Filtrationsleistung
G3a	45 bis 59 mL/min/1,73 m^2	Schwach bis mäßig verminderte Filtrationsleistung
G3b	30 bis 44 mL/min/1,73 m^2	Mäßig bis stark verminderte Filtrationsleistung
G4	15 bis 29 mL/min/1,73 m^2	Stark verminderte Filtrationsleistung
G5	<15 mL/min/1,73 m^2	Nierenversagen

Quelle: (KDIGO 2013a)
a: Eine CKD liegt nur in Kombination mit strukturellen Nierenschäden vor.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die Albuminurie als Marker für strukturelle Nierenschäden wird in die Kategorien A1 bis A3 gegliedert (siehe Tabelle 3-2). Der Mittelwert der Albumin-Ausscheidungen liegt bei gesunden Erwachsenen bei 5 bis 10 mg pro Tag und steigt mit zunehmendem Alter an (Levey 2015). Je höher die Albumin-Ausscheidung und damit je höher die UACR, desto ausgeprägter ist die strukturelle Schädigung der Nieren (KDIGO 2013a).

Tabelle 3-2: Albuminurie-Kategorien

Kategorie	UACR-Wert[a]	Beschreibung
A1	<30 mg/g	Normale bis leicht erhöhte Albuminurie
A2	30 bis 300 mg/g	Mäßig erhöhte Albuminurie
A3	>300 mg/g	Stark erhöhte Albuminurie

Quelle:(KDIGO 2013a)
a: Die UACR kann alternativ auch in mg/mmol ausgedrückt werden (siehe Abbildung 2).
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Gemäß der Definition der KDIGO ist ein eGFR-Niveau von <60 mL/min/1,73 m^2 (Stadien G3a bis G5) über mindestens drei Monate für die Diagnose einer CKD ausreichend. Liegt die eGFR über dem Niveau von 60 mL/min/1,73 m^2, muss zudem eine UACR von ≥30 mg/g (mäßig bis stark erhöhte Albuminurie bzw. Kategorien A2 und A3) vorliegen, um die Diagnose zu bestätigen. Dementsprechend ist eine CKD auch definiert durch eine mindestens drei Monate anhaltende UACR von ≥30 mg/g. Das gleichzeitige Auftreten einer reduzierten eGFR und einer erhöhten UACR ist ein noch deutlicherer Hinweis auf die Manifestation einer CKD (KDIGO 2013a).

Durch die zweidimensionale Eingliederung ergeben sich mit abnehmender eGFR und zunehmender UACR Kategorien für die Prognose der Folgen einer CKD. Die in Abbildung 2 gelb markierten Kategorien zeigen ein mäßig erhöhtes Risiko, die orange markierten Kategorien ein hohes Risiko und die rot markierten Kategorien ein sehr hohes Risiko für bestehende oder zukünftig auftretende Komplikationen im Zusammenhang mit der Erkrankung. Die grün markierten Kategorien zeigen ein geringes Risiko bei normaler bis leicht verringerter Nierenfunktion, wobei keine CKD besteht, sofern kein weiterer Indikator für eine Nierenerkrankung vorliegt (KDIGO 2013a).

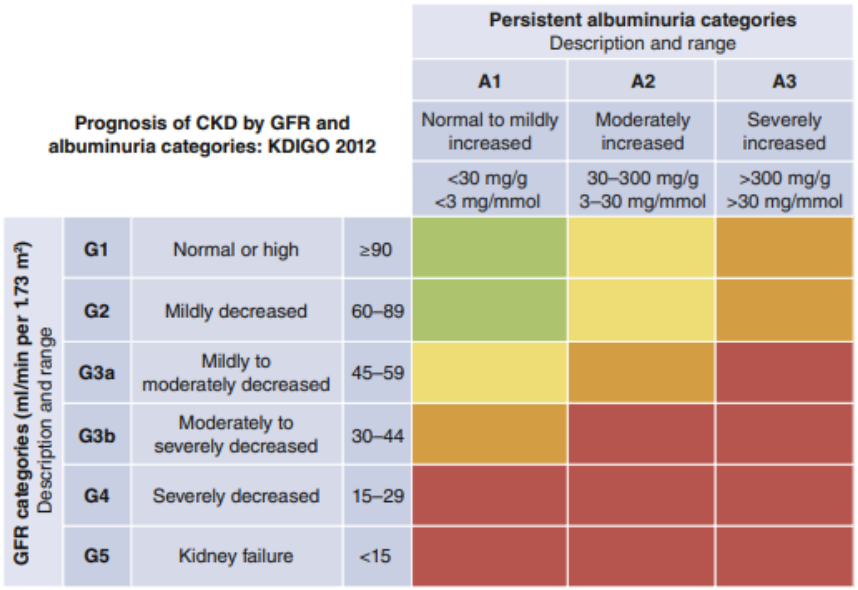

Abbildung 2: Prognosekategorien bei einer CKD

Quelle: (KDIGO 2013a)

Grün: geringes Risiko (liegt kein anderer Indikator für eine Nierenerkrankung vor, besteht keine CKD);
Gelb: mäßig erhöhtes Risiko; Orange: hohes Risiko; Rot: sehr hohes Risiko

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die von der KDIGO vorgenommene Kategorisierung verdeutlicht, dass von einem gleichzeitigen Auftreten einer reduzierten eGFR sowie einer erhöhten Albuminurie betroffene Patienten sowohl einem wesentlich höheren Progressionsrisiko als auch einem allgemein erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko ausgesetzt sind als Patienten, bei welchen nur einer der beiden Werte außerhalb des Normbereichs liegt (KDIGO 2013a; Ninomiya 2009; Xie

2016). Insbesondere bei T2DM-Patienten hat sich gezeigt, dass das Auftreten einer Albuminurie infolge einer strukturellen Nierenschädigung mit einer großen Anzahl an renalen und kardiovaskulären Risiken verbunden ist (Korbut 2019; Molitch 2003). Auch in der Praxis ist die Relevanz der Albuminurie als wichtiger Marker neben der eGFR bei CKD in Verbindung mit T2DM anerkannt. In den entsprechenden Leitlinien wird daher empfohlen, T2DM-Patienten möglichst früh auf eine Albuminurie zu testen (ADA 2022; DEGAM 2019; KDIGO 2013a).

Klinische Symptome

Eine CKD verläuft in der Regel zunächst symptomlos, da die noch funktionierenden den Ausfall abgestorbener Nephra kompensieren und die Filtrationsleistung der Nieren aufrechterhalten. Mit zunehmendem Fortschreiten der CKD wird auch der Eintritt von Symptomen wahrscheinlicher, allerdings können diese sehr unspezifisch sein und sich z. B. in Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Blässe oder Müdigkeit äußern (Chen 2019; Heerspink 2011). Aus diesem Grund bleibt eine CKD in den Anfangsstadien häufig unerkannt. CKD-spezifische Symptome treten normalerweise erst im weiteren Verlauf der Erkrankung auf. Durch eine zunehmend eingeschränkte Nierenfunktion kann es zu Folgeerscheinungen wie Anämien, Mineral- und Knochenerkrankungen sowie Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts kommen, wobei auch zunehmend Ödeme und kardiovaskuläre Symptome auftreten (Gaitonde 2017; Tuot 2011; Webster 2017).

Aufgrund dieses lange nicht erkennbaren bzw. nicht eindeutig bestimmbaren Krankheitsverlaufs kann die Diagnosestellung einer CKD dementsprechend herausfordernd sein. Dabei ist eine möglichst frühe Diagnose wichtig, um die Krankheitsprogression zu verlangsamen und die daraus resultierenden Folgekomplikationen zu verhindern (Gaitonde 2017; Levey 2015). Da insbesondere bei T2DM-Patienten häufig bereits eine eingeschränkte Nierenfunktion bzw. strukturelle Nierenschädigungen vorliegen, weisen viele Leitlinien darauf hin, dass T2DM-Patienten jährlich auf CKD gescreent werden sollen (ADA 2021; DEGAM 2019; Heerspink 2011; Molitch 2003).

Verlauf und Folgekomplikationen

Eine CKD ist eine systemische Erkrankung. Aufgrund der Bedeutung der Nieren hinsichtlich des Ausscheidens harnpflichtiger Substanzen über den Urin, der Regulierung des Elektrolyt- und Wasserhaushalts im Körper, der Regulierung des Blutdrucks und damit letztlich als terminierendes Organ für den gesamten Körper, kann eine CKD Auswirkungen auf alle anderen Organe haben. So können bereits bei einem partiellen Verlust der Nierenfunktion Komplikationen wie Hypertonie und andere kardiovaskuläre Folgekomplikationen entstehen, die sich dann rückkoppelnd wieder negativ auf die Nierenleistung auswirken (Chobanian 2003).

Die CKD ist allgemein eine chronisch-progrediente Erkrankung, die zu einer stetigen Verschlechterung der Nierenfunktion der Patienten führt. Dabei steigt mit abnehmender Nierenfunktion das Mortalitätsrisiko sowie die Morbidität der Patienten (Beck 2015; Go 2004; Thompson 2015; Tonelli 2006). Eine Progression der CKD wird, in Abgrenzung zur physiologischen Variabilität der eGFR, dann festgestellt, wenn der Verlust der Nierenfunktion

zu einem Übergang in ein höheres eGFR-Stadium und einer Abnahme der eGFR von mindestens 25% gegenüber dem Ausgangswert führt (DEGAM 2019; KDIGO 2013a). Eine anhaltende Abnahme der eGFR von >5 mL/min/1,73 m^2 pro Jahr wird als schnelle Progression angesehen (DEGAM 2019; KDIGO 2013a).

Das Progressionsrisiko wird durch das Ausmaß des bereits vorliegenden Nierenfunktionsverlustes und der bestehenden strukturellen Schädigungen der Nieren beeinflusst. Eine verringerte eGFR und das Vorliegen einer Albuminurie, die ab einer UACR von ≥30 mg/g Ausdruck einer fortgeschrittenen strukturellen Nierenschädigung ist, stellen demnach die zentralen Risikofaktoren für die Krankheitsprogression der CKD dar. So hat etwa eine fortschreitende Albuminurie negative Auswirkungen auf die eGFR und beschleunigt somit den Krankheitsverlauf insgesamt (Berrut 1997; Mogensen 1984; Spoelstra-de Man 2001). Daher besteht bei Vorliegen einer Albuminurie selbst dann ein erhöhtes Progressionsrisiko, wenn die CKD sich noch in Stadium 1 oder 2 befindet und die eGFR noch normal oder nur leicht verringert ist (siehe Abbildung 2).

Eine ESRD stellt das Endstadium der CKD dar. Sie gilt als erreicht, wenn die eGFR unter den Wert von 15 mL/min/1,73 m^2 fällt. In diesem Fall sind die Nieren nicht mehr in der Lage, das Blut ausreichend zu reinigen. Um ein multiples Organversagen zu vermeiden, muss in diesem Stadium auf eine Dialysebehandlung oder eine Nierentransplantation, die die Nierenfunktion ersetzen und den Patienten damit am Leben halten, zurückgegriffen werden (Ronco 2002; Tucker 2015). Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 sind gegenüber Personen ohne CKD einem erhöhten Progressionsrisiko ausgesetzt und haben damit auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer späteren ESRD (Brantsma 2008; Gansevoort 2011).

Die Morbidität und die Mortalität sind gerade für CKD-Patienten in den frühen Stadien 1 und 2, in denen die Nierenfunktion noch normal oder nur leicht eingeschränkt ist, allerdings vor allem durch Folgekomplikationen in Verbindung mit dem Herz-Kreislauf-System gekennzeichnet (Bello 2017; Wanner 2020). Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind bei CKD-Patienten häufiger, schwerer und haben zudem andere Erscheinungsformen als bei Betroffenen ohne CKD (Herzog 2011). So zeigt eine Meta-Analyse, bei der CKD-Patienten mit Personen ohne CKD verglichen wurden, dass auch in den CKD-Stadien 1 und 2 ein in Abhängigkeit von der Albuminurie linear ansteigendes kardiovaskulär bedingtes Mortalitätsrisiko besteht (Matsushita 2010). Demnach ist bei Patienten in den Stadien 1 und 2 die kardiovaskulär bedingte Mortalität um den Faktor 1,7 bis 1,8 erhöht, wenn eine mäßig erhöhte Albuminurie vorliegt. Ist die Albuminurie schwer ausgeprägt, erhöht sich die kardiovaskulär bedingte Mortalität sogar um das bis zu 4,8-fache (Matsushita 2010). Dabei hängt das kardiovaskulär bedingte Mortalitätsrisiko neben dem Ausmaß der Albuminurie auch in diesen frühen Stadien von der eGFR als Marker für die Nierenfunktion ab (Matsushita 2010). Auch andere Untersuchungen zeigen, dass das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkte und Schlaganfälle mit abnehmender Nierenfunktion und steigender Albuminurie zunimmt (Masson 2015; Ninomiya 2009). Die wechselseitige Beeinflussung der Nieren und des Herz-Kreislauf-Systems ist so stark, dass der Begriff des kardiorenalen Syndroms geprägt wurde (Eckardt 2013).

Ausdruck des kardiorenalen Syndroms ist auch der Zusammenhang zwischen CKD und Herzinsuffizienz (Heart Failure; HF). Das Vorliegen einer dieser beiden Erkrankungen scheint die Entstehung und das Fortschreiten der jeweils anderen zu beschleunigen, wobei die Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Erkrankung häufig schwierig ist (Herzog 2011; House 2019). In Abhängigkeit vom Schweregrad der CKD beträgt die de-novo-Inzidenz von HF bei CKD-Patienten etwa 17 bis 21% (House 2019; Kottgen 2007). Auch bei CKD-Patienten in den Stadien 1 und 2 tritt eine HF bereits wesentlich häufiger auf als bei Personen ohne CKD, wobei das Risiko wiederum auch abhängig vom Ausmaß der Albuminurie ist: In CKD-Stadium 1 mit mäßig erhöhter Albuminurie ist das HF-Risiko um den Faktor 1,3 und bei Vorliegen einer stark erhöhten Albuminurie um den Faktor 4,3 höher als bei Personen ohne CKD. Bei Patienten in Stadium 2 steigt das HF-Risiko abhängig von der Albuminurie dann schon auf das 2,2- bis 6,8-fache des Risikos von Personen ohne CKD (Waheed 2012). Die HF ist zudem gemäß einer britischen Kohortenstudie nach Harnwegsinfektionen und Pneumonien die häufigste Ursache für Hospitalisierungen bei CKD-Patienten. Das Risiko für HF-bedingte Hospitalisierungen ist dabei im Vergleich zu Personen ohne CKD besonders stark erhöht (Iwagami 2018).

Auch in epidemiologischen Querschnittsstudien lässt sich die Assoziation von CKD und HF beobachten. Nach Angaben des United States Renal Data Systems (USRDS) betrug die Häufigkeit von HF im Jahr 2016 bei CKD-Patienten 25,9%, verglichen mit nur 6,1% bei Patienten ohne CKD. Nach koronaren Herzerkrankungen mit einer Häufigkeit von 37,9% stellt die HF damit die zweithäufigste kardiovaskuläre Komorbidität unter CKD-Patienten dar (USRDS 2018). Deutsche Daten liegen aus der German-Chronic-Kidney-Disease-Studie vor, in der bei 24% der CKD-Patienten in Stadium 1 und bei 37% der Patienten in Stadium 2 eine HF festgestellt wurde (Beck 2015). Demgegenüber steht eine Prävalenz der HF in der deutschen Gesamtbevölkerung von nur 4% (Störk 2017).

Liegt zeitgleich mit der CKD auch ein T2DM vor, kann sich die Progression der CKD zusätzlich beschleunigen und das Risiko für Folgekomplikationen noch einmal ansteigen. So liegt die annualisierte prozentuale Abnahme der eGFR bei einer CKD in Stadium 1 oder 2 mit mäßig erhöhter Albuminurie, die in Verbindung mit T2DM auftritt, bei 3,9%. Ohne gleichzeitigen T2DM beträgt die Abnahme hingegen nur 2,2%. Bei einer stark erhöhten Albuminurie beträgt die annualisierte prozentuale Abnahme der eGFR bei einer CKD in Stadium 1 oder 2 in Verbindung mit T2DM bereits 6,6% gegenüber 2,7% bei einer CKD ohne T2DM (Nichols 2020).

Das gemeinsame Auftreten von CKD und DM bzw. T2DM[3] ist für Betroffene zudem mit einer nochmals erhöhten Mortalität verbunden. In einer Auswertung von Afkarian et al. zeigte sich für Patienten mit CKD und T2DM im Vergleich zur Referenzpopulation der Teilnehmer, die weder CKD noch T2DM hatten, eine rund sechsmal höhere kardiovaskulär bedingte Mortalität.

[3] Da der globale Anteil der Fälle von T2DM an der Gesamtzahl aller Fälle von DM bei über 90% liegt, ist anzunehmen, dass sich diesbezügliche Aussagen auch auf CKD in Verbindung mit T2DM übertragen lassen (IDF 2021).

Gegenüber Patienten mit nur CKD oder nur T2DM war die kardiovaskulär bedingte Mortalität um etwa das Dreifache bzw. Doppelte erhöht. Die Gesamtmortalität unter Patienten mit CKD und T2DM war gegenüber Patienten mit nur CKD bzw. T2DM um den Faktor 2 bzw. 1,3 erhöht (Afkarian 2013). Wen et al. haben den Einfluss von CKD und DM auf die Mortalität bei über 512.000 Erwachsenen im Zeitraum von 1994 bis 2008 untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass die Lebenserwartung bei CKD-Patienten im Alter von 30 Jahren gegenüber der Referenzpopulation der Teilnehmer, die weder CKD noch DM hatten, bei Männern um 5,7 Jahre und bei Frauen um 6,7 Jahre geringer war. Bei DM-Patienten im Alter von 30 Jahren war die Lebenserwartung im Vergleich zur Referenzpopulation bei Männern um 10,2 Jahre und bei Frauen um 11,7 Jahre reduziert. Bei einer Kombination der beiden Erkrankungen betrug der Unterschied in der Lebenserwartung gegenüber der Referenzpopulation 14,8 Jahre bei Männern und sogar 16,9 Jahre bei Frauen. Die Gesamtmortalität bei Patienten mit CKD und DM war sowohl im Vergleich zu Patienten mit nur CKD als auch im Vergleich zu Patienten mit nur DM beinahe zweimal so hoch. Für die kardiovaskuläre Mortalität wurden signifikante Unterschiede in ähnlichem Ausmaß festgestellt und auch die krebsbedingte Mortalität war bei Patienten mit CKD und DM erhöht (Wen 2017). Analoge Ergebnisse zur Mortalität zeigten sich auch im Rahmen einer Meta-Analyse von Fox et al.: Die Gesamtmortalität wie auch die kardiovaskulär bedingte Mortalität unter Patienten mit CKD und DM war gegenüber Patienten mit nur CKD um den Faktor 1,2 bis 1,9 erhöht (Fox 2012).

T2DM-Patienten bilden den größten Anteil der Patienten, die das Stadium der ESRD erreichen und damit eine Nierenersatztherapie benötigen. Laut Bericht zur Nierenersatztherapie in Deutschland hatten 32% der Patienten, bei denen im Jahr 2006 eine Dialysebehandlung begonnen werden musste und die demnach das Stadium der ESRD erreicht hatten, einen T2DM (Frei 2008). Auch gemäß aktueller Untersuchungen aus dem Jahr 2020 stellen Patienten mit einer diabetischen Nierenerkrankung einen der größten Anteile unter den dialysepflichtigen Patienten in Deutschland dar; dieser beläuft sich auf ca. 30% (Reichel 2020). Das USRDS beziffert den Anteil der DM-Patienten an allen Patienten mit neudiagnostizierter ESRD im Jahr 2019 auf 60,6% (USRDS 2021b). Dabei hat dieser Anteil in den letzten Jahrzehnten um ca. 34% zugenommen (de Boer 2011; Molitch 2003; Wu 2016). Von den Patienten, die das Stadium der ESRD erreichen, stirbt rund die Hälfte im Verlauf von ca. fünf Jahren (Cravedi 2013). Eine Analyse von Daten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Deutschland hat gezeigt, dass die ESRD eine der kostenintensivsten Komplikationen des T2DM ist. Die Dialysebehandlung stellt den größten Kostentreiber bei Patienten mit T2DM dar (Kähm 2018).Das Vorliegen einer CKD hat negative Auswirkungen auf nahezu alle akuten und chronischen Grund- und Begleiterkrankungen (Bagshaw 2010; Herzog 2011; Lee 2010; Viasus 2011). Dieser Zusammenhang ist besonders für die verschiedenen Arten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (akuter Herzinfarkt, Schlaganfall und HF) von Bedeutung, verschlechtert aber auch die Prognose von Patienten mit Stoffwechselerkrankungen, chronischen Lungenerkrankungen, Lungenentzündung und anderen akuten Infektionen sowie Krebserkrankungen (Eckardt 2013; Wen 2017; Zoccali 2017).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die im vorliegenden Modul 3B untersuchte Zielpopulation umfasst Erwachsene mit CKD in den Stadien 1 und 2 in Verbindung mit T2DM und gleichzeitiger Albuminurie. Die Patientengruppe, die von Finerenon profitiert, ist damit klar definiert: Für eine Therapie mit Finerenon kommen Patienten in Frage, bei denen neben einem T2DM eine CKD in den Stadien 1 und 2 mit persistierender Albuminurie diagnostiziert wurde. Dementsprechend liegt bei den Patienten in der Zielpopulation neben einem T2DM in jedem Fall bereits eine strukturelle Nierenschädigung vor, während die Nierenfunktion noch erhalten oder bereits zunehmend eingeschränkt sein kann. Die vom Anwendungsgebiet von Finerenon umfasste Population weist somit erhöhte renale und kardiovaskuläre Risiken und Komplikationen auf. Bei der Zielpopulation von Finerenon handelt es sich demnach um ein besonders vulnerables Patientenkollektiv.

Die im vorliegenden Modul 3B dargestellte Zielpopulation entspricht der Zielpopulation, die durch die Indikationserweiterung von Finerenon erstmals einen Indikationsanspruch für Finerenon erhalten hat. Die Europäische Kommission hat das zugelassene Anwendungsgebiet von Finerenon mit Beschluss vom 06.02.2023 auf alle Patienten mit CKD in Verbindung mit T2DM und gleichzeitiger Albuminurie erweitert, wobei Patienten in CKD-Stadium 5 nicht mit Finerenon behandelt werden sollen (Bayer AG 2023). Der Patientenkreis, für den Finerenon am 16.02.2022 ursprünglich zugelassen wurde und der seit dem erstmaligen Inverkehrbringen am 01.10.2022 mit Finerenon behandelt werden kann, wird in Modul 3A des vorliegenden Dossiers dargestellt (Bayer AG 2022).

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.

Finerenon ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CKD mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM[1]. Zur Einordnung des therapeutischen Bedarfs von Finerenon wird zunächst auf die bestehenden Therapiemöglichkeiten in diesem Anwendungsgebiet eingegangen. Dafür werden die spezifischen Behandlungsempfehlungen der nationalen und internationalen Leitlinien herangezogen. Im Anschluss wird der offene therapeutische Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet dargelegt und erläutert, inwieweit dieser durch Finerenon gedeckt wird.

Bestehende Therapiemöglichkeiten

Die Behandlung von CKD und T2DM ist vieldimensional und komplex. Aus diesem Grund wird in den für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Leitlinien ein umfassender Therapieansatz empfohlen, der sich aus Lebensstiländerungen sowie medikamentösen

Behandlungen zusammensetzt (DEGAM 2019; KDIGO 2013a, 2022). Änderungen des Lebensstils stellen die Ausgangsbasis der Behandlung dar und werden von allen Patienten gefordert. Dazu zählen Raucherentwöhnung, eine möglichst pflanzenbasierte Ernährung mit kontrollierter Salz- und Proteinaufnahme sowie eine gesteigerte physische Aktivität. Lebensstiländerungen sind langfristig von hoher Bedeutung für eine erfolgreiche Behandlung der CKD in Verbindung mit T2DM. Vor diesem Hintergrund werden daher auch Bildungsmaßnahmen empfohlen, um die Patienten bestmöglich über ihre Krankheit aufzuklären, sodass sie durch ihr Verhalten optimal zur Behandlung beitragen können (DEGAM 2019; KDIGO 2022).

Bei Patienten mit CKD und Albuminurie in Verbindung mit T2DM wurde durch eine multifaktorielle und intensivierte Therapie, die die strikte Einhaltung von Zielwerten umfasst, das Risiko für mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen verringert (Gæde 2016; Ueki 2021). Bei der Behandlung dieser Patienten kommt insbesondere der Kontrolle des Blutzuckerspiegels und des Blutdrucks eine hohe Bedeutung zu. Ebenso gilt es, Anämien und Dyslipoproteinämien vorzubeugen und bei Bedarf zu therapieren (KDIGO 2012a, 2013a, 2013b).

Hinsichtlich der Kontrolle des Blutzuckerspiegels empfehlen die Leitlinien, HbA1c-Zielwerte unter besonderer Berücksichtigung der individuellen Patientencharakteristika festzulegen (AWMF 2021; KDIGO 2022). Die NVL Typ-2-Diabetes aus dem Jahr 2021 legt den Zielkorridor für HbA1c auf 6,5 bis 8,5% fest. Der patientenindividuelle Zielwert innerhalb dieses Korridors richtet sich dabei u. a. nach der Lebenserwartung, Komorbiditäten oder der Diabetesdauer (AWMF 2021). In der KDIGO-Leitlinie zum Diabetesmanagement bei CKD in Verbindung mit T2DM wird ein HbA1c-Zielwert zwischen 6,5 und 8,0% angegeben (KDIGO 2022). Innerhalb dieser Korridore wurde eine Verbesserung in der Gesamtmortalität, ein geringeres Risiko für kardiovaskuläre und renale Komplikationen sowie Albuminurie bzw. Retinopathie gezeigt. Weiterhin wird das Fortschreiten der CKD verlangsamt (AWMF 2021; KDIGO 2022). Generell wird bei Patienten mit geringerer Krankheitslast ein niedrigerer HbA1c-Wert angestrebt, während bei Patienten mit mehreren Begleiterkrankungen (wie z. B. CKD) ein höherer HbA1c-Zielwert akzeptabel ist. Das Einhalten dieser Zielwerte ist wichtig, da so mikro- und makrovaskuläre diabetische Komplikationen mit Auswirkungen auf die Nieren und das Herz-Kreislauf-System bestmöglich verhindert werden können (AWMF 2021; DEGAM 2019; KDIGO 2022). Aus diesem Grund werden im Rahmen einer medikamentösen Behandlung Wirkstoffe empfohlen, deren kardio- und nierenschützende Wirkungen bereits gezeigt wurden (KDIGO 2022). Als medikamentöse Standardtherapie des T2DM sieht die NVL Typ-2-Diabetes die Gabe von Metformin zur Kontrolle des Blutzuckerspiegels vor. Sollte die Einnahme von Metformin nicht zur gewünschten Kontrolle des Blutzuckers führen, sind ergänzende oder alternative Medikamente wie Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (Sodium-Glucose Co-Transporter 2; SGLT2)-Inhibitoren, Glucagon-like Peptide 1 Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA), Dipeptidyl-Peptidase (DDP)-4-Inhibitoren, Sulfonylharnstoffe oder ggf. Insulin hinzuzuziehen oder eine Intensivierung der bestehenden Behandlung einzuleiten. Bei Patienten mit klinisch relevanten renalen und/oder kardiovaskulären Erkrankungen wird ebenfalls die Gabe von Metformin bzw. Metformin in Kombination mit SGLT2-Inhibitoren oder GLP-1-RA

empfohlen. Auch hier ist die Gabe zusätzlicher bzw. alternativer Medikamente oder eine Intensivierung der Behandlung vorgesehen, sollte keine ausreichende Verbesserung hinsichtlich des Blutzuckerspiegels erzielt werden (AWMF 2021). Die KDIGO empfiehlt, in Abhängigkeit von der eGFR, den Einsatz von Metformin allein wie auch in Kombination mit SGLT2-Inhibitoren zur Kontrolle des Blutzuckerspiegels bei Patienten mit CKD in Verbindung mit T2DM. Darüber hinaus können auch spezifische und patientenindividuelle Therapiemöglichkeiten angewendet werden, wie etwa die Kontrolle bzw. Senkung des Blutzuckerspiegels durch eine zusätzliche medikamentöse Therapie. Hierbei ist eine Behandlung mit GLP-1-RA, DDP-4-Inhibitoren, Sulfonylharnstoffen oder Alpha-Glucosidase-Hemmern möglich. Die Auswahl kann patientenindividuell getroffen werden, allerdings werden GLP-1-RA in der Regel bevorzugt (KDIGO 2022).

Die Zielwerte für den Blutdruck von CKD-Patienten aller Stadien sind individuell unter Berücksichtigung der Therapieverträglichkeit, der Nierenfunktion und des Alters sowie weiterer Komorbiditäten festzulegen. Als Zielwert für Patienten mit CKD wird im Allgemeinen ein Blutdruck von <140 mmHg angegeben (DEGAM 2019), einige Leitlinien empfehlen einen etwas niedrigeren Zielblutdruckwert von <130 mmHg (KDIGO 2012b, 2013a). Auch die NVL Typ-2-Diabetes gibt einen Orientierungswert von 140/90 mmHg an und empfiehlt, dass Zielwerte patientenindividuell festgelegt werden (AWMF 2021). Die Senkung des Blutdrucks bei Patienten mit CKD in Verbindung mit T2DM wirkt sich positiv auf den Erhalt der Nierenfunktion aus, verringert das Risiko eine Albuminurie zu entwickeln und bietet darüber hinaus einen kardioprotektiven Nutzen (Cushman 2010; Hansson 1998; Schrier 2002). Gemäß KDIGO wird zur Blutdrucksenkung eine Hemmung des RAAS mittels der patientenindividuell höchstverträglichen Dosis an ACEi oder ARB für CKD-Patienten empfohlen. Sofern das Behandlungsziel bei Patienten mit CKD in Verbindung mit T2DM nicht erreicht wird, wird der Einsatz von Dihydropyridin-Kalziumkanalblockern und/oder Diuretika empfohlen. Bei Bedarf können, unter der Voraussetzung einer eGFR von >45 mL/min/1,73 m^2, auch steroidale Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (sMRA) hinzugezogen werden (KDIGO 2022). Bei Patienten mit CKD und T2DM, bei denen neben Hypertonie auch eine Albuminurie vorliegt, sollen gemäß KDIGO in der Erstlinientherapie ACEi oder ARB in der höchstverträglichen Dosis zur Blockade des RAAS eingesetzt werden. Darüber hinaus können für die Behandlung dieser Patientengruppe auch Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker oder Diuretika in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, bei denen trotz vorheriger leitliniengerechter Behandlung weiterhin eine Albuminurie (UACR von ≥30 mg/g) vorliegt, werden nichtsteroidale Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (nsMRA) empfohlen. Für die Behandlung sollen nsMRA mit nachgewiesenem Nutzen für die Nieren und/oder das Herz-Kreislauf-System herangezogen werden (KDIGO 2022).

Um der Entwicklung renaler Anämien vorzubeugen, empfiehlt die KDIGO in ihrer Leitlinie zur Anämie bei CKD eine kontinuierliche Überwachung der Hämoglobinkonzentration im Blut. Eine renale Anämie wird bei Männern ab einem Hämoglobinwert von <13 g/dl und bei Frauen ab einem Wert von <12 g/dl festgestellt. Die Höhe des individuellen Zielwerts der Hämoglobinkonzentration hängt vom individuellen Risikoprofil und weiteren Behandlungsfaktoren ab, soll aber entsprechend über diesen Grenzwerten liegen (KDIGO

2012a). Beim Auftreten von Anämien bei CKD-Patienten wird eine Eisensubstitution empfohlen (DEGAM 2019; KDIGO 2012a)

Auch einem umfassenden Lipidmanagement zur Vermeidung von Dyslipoproteinämien kommt eine bedeutende Rolle bei. Die KDIGO-Leitlinie zum Lipidmanagement bei CKD empfiehlt, patientenindividuelle Zielwerte je nach dem zugrunde liegenden Risikoprofil festzulegen. Bei Diagnosestellung einer CKD wird die Untersuchung des Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterins sowie der Triglyzeride empfohlen. Im Rahmen des Lipidmanagements bei erwachsenen diabetischen Patienten im Alter bis einschließlich 49 Jahre wird der Einsatz von Statinen empfohlen, ab dem Alter von 50 Jahren kann zusätzlich Ezetimib hinzugezogen werden (KDIGO 2013b).

Die oben genannten Therapien zielen lediglich auf die Behandlung der Komorbiditäten und Folgeerkrankungen, die im Zusammenhang mit einer CKD auftreten können, ab. Seit kurzem steht mit Dapagliflozin auch ein spezifisch für die Behandlung der CKD zugelassener SGLT2-Inhibitor zur Verfügung (AstraZeneca 2022).

Therapeutischer Bedarf

Bereits die Anfangsstadien der CKD in Verbindung mit T2DM sind mit wesentlichen Einbußen hinsichtlich der Lebenserwartung und der Lebensqualität verbunden (Cruz 2011; Wen 2017). Mit zunehmender Krankheitsprogression verschlechtert sich die Lage der Patienten hinsichtlich der Lebenserwartung und der Lebensqualität deutlich. Ein gleichzeitig vorliegender T2DM verstärkt die negativen Auswirkungen der CKD zusätzlich (Afkarian 2013; Wen 2017; Zhao 2019). Insbesondere erhöhen CKD und T2DM voneinander unabhängig das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen (Afkarian 2013). Darüber hinaus verschlechtert das gleichzeitige Auftreten von Albuminurie als Ausdruck der strukturellen Nierenschädigung die Prognose der Betroffenen nochmals (Gansevoort 2013). Die adäquate Versorgung von CKD-Patienten ist aufwendig und in späteren Krankheitsstadien zunehmend kostenintensiv – die jährlichen durchschnittlichen Behandlungskosten eines Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 und DM sind bereits mehr als doppelt so hoch wie bei Personen ohne CKD und DM (Wyld 2015).

Die Progression der CKD bei Patienten mit T2DM wird durch eine Kombination metabolischer, hämodynamischer, entzündlicher und fibrotischer Faktoren vorangetrieben (Alicic 2017; Bauersachs 2015; Mora-Fernández 2014). Die aktuell verfügbaren Therapieoptionen adressieren in erster Linie die hämodynamischen (wie erhöhter Blutdruck und/oder intraglomerulärer Druck) und metabolischen Faktoren (schlechte glykämische Kontrolle) der CKD (AWMF 2021; DEGAM 2019; KDIGO 2022). Zur Kontrolle des Blutzuckerspiegels stellt der Einsatz von Metformin (ggf. in Kombination mit SGLT2-Inhibitoren) die grundlegende Empfehlung zur medikamentösen Erstlinienbehandlung von Patienten mit T2DM dar. Zur Kontrolle des Blutdrucks sind antihypertensive Therapien bei Patienten mit CKD in Verbindung mit T2DM essenzieller Behandlungsbestandteil. Durch den Einsatz von ACEi oder ARB soll der Entwicklung von Albuminurie und damit auch der Progression der CKD vorgebeugt werden (KDIGO 2022; Schmitt 2022). Eine derartige Behandlung des Blutzuckers

wie auch des Blutdrucks erweist sich jedoch oft als nicht ausreichend, um einer Krankheitsprogression effektiv entgegenzuwirken und Folgekomplikationen zu minimieren (KDIGO 2022). Dies gilt vor allem für Patienten mit strukturellem Nierenschaden und einer damit einhergehenden Albuminurie. Für Patienten mit CKD und Albuminurie in Verbindung mit T2DM, bei denen das Behandlungsziel unter der höchstverträglichen Dosis an ACEi oder ARB nicht erreicht werden konnte, gab es bisher keine Therapieempfehlungen, sodass insbesondere für diese Patientengruppe weiterhin ein großer therapeutischer Bedarf besteht. Mit der Aktualisierung ihrer Leitlinie im November 2022 nimmt die KDIGO die neue Wirkstoffklasse der nsMRA, deren derzeit einziger zugelassener Vertreter Finerenon ist, als Therapieoption auf und spiegelt damit die Relevanz von Finerenon zur Deckung des therapeutischen Bedarfs wider (KDIGO 2022).

Bedarfsdeckung durch Finerenon

Finerenon ist der erste selektive nsMRA, der speziell entwickelt wurde, um der Krankheitsprogression der CKD bei Patienten mit T2DM und Albuminurie entgegenzuwirken. Finerenon hat bei diesen Patienten einen signifikanten Nutzen hinsichtlich renaler und kardiovaskulärer Ereignisse gezeigt (Bakris 2020; Pitt 2021). Die Wirkung von Finerenon zeichnet sich dadurch aus, dass es die Überaktivierung des MR blockiert. Mit seinem spezifischen Bindungsverhalten am MR zielt Finerenon auf die inflammatorischen und fibrotischen Faktoren ab, die maßgeblich zur Progression der CKD beitragen (Alicic 2017; Bauersachs 2015; Kolkhof 2016; Mora-Fernández 2014). Die bisher verfügbaren medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten setzen hingegen in erster Linie an den hämodynamischen und metabolischen Faktoren der CKD an (Agarwal 2021). Finerenon bietet mit seinem Wirkmechanismus daher eine neuartige und bisher nicht vorhandene therapeutische Option, mit der nun auch die bisher nicht adressierte pathophysiologische Komponente der Entzündung und Fibrose in der Therapiestrategie adressiert werden kann (Bauersachs 2015; Kolkhof 2016).

Angewendet wird Finerenon gemäß Zulassung bei jenen CKD-Patienten, die aufgrund des zeitgleich vorliegenden T2DM bereits eine erhöhte Morbidität und Mortalität aufweisen und bei denen zudem eine verringerte eGFR als Ausdruck einer verminderten Nierenfunktion sowie eine Albuminurie als Marker für einen strukturellen Nierenschaden vorliegen (Bayer AG 2023). Diese Patientengruppe hat ein besonders hohes Risiko für renale und kardiovaskuläre Komplikationen und kann mit den bislang vorhandenen Therapieoptionen nicht spezifisch behandelt werden. Mit seinem neuartigen Wirkmechanismus sowie seinem klar definierten Entwicklungsprogramm, das sich auf die in besonderem Maße betroffene Patientengruppe mit CKD, T2DM und Albuminurie fokussiert, hebt sich Finerenon von den bestehenden Behandlungsmöglichkeiten für CKD klar ab (Agarwal 2021; D'Marco 2021)

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.

Die Herleitung der Prävalenz und der Inzidenz wird gemäß der Charakterisierung der Zielpopulation vorgenommen. Um ein umfassendes epidemiologisches Gesamtbild zum Anwendungsgebiet von Finerenon darstellen zu können, werden nationale und internationale Studienergebnisse und Daten skizziert. Für die bestmögliche Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz der CKD in Verbindung mit T2DM in Deutschland werden vorrangig Daten aus dem deutschen Versorgungskontext herangezogen. Sollten solche Daten nicht vorliegen, wird auf internationale Studien und Daten zurückgegriffen, die einen nachvollziehbaren Rückschluss auf die Versorgungsstrukturen in Deutschland zulassen.

Prävalenz

Diabetes mellitus Typ II

Die globale Prävalenz des DM ist seit mehreren Jahren steigend. Seit 1980 hat sich die Zahl der erwachsenen DM-Patienten von ca. 108 Mio. auf ca. 422 Mio. im Jahr 2014 fast vervierfacht (Zhou 2016). Die globale Prävalenz bezogen auf die erwachsene Gesamtbevölkerung liegt damit bei 7,9% der Frauen und 9,0% der Männer, wobei auch in Zukunft von weiter steigenden Zahlen ausgegangen wird (Cho 2018; Zhou 2016). Der globale Anteil der Fälle von T2DM an der Gesamtzahl aller Fälle von DM liegt laut Diabetes-Atlas der International Diabetes Federation bei über 90% (IDF 2021).

Laut aktuellem Diabetes-Bericht der Deutschen Diabetes Gesellschaft lag die nationale Prävalenz des T2DM im Jahr 2021 schätzungsweise bei etwa 8,5 Mio. Patienten (DDG 2022). Diese war in den letzten Jahren stetig steigend, wobei eine hohe Dunkelziffer von bis zu 2 Mio. Betroffenen vermutet wird. Auch für die Zukunft wird mit einer steigenden T2DM-Prävalenz gerechnet: Hochrechnungen zufolge könnte die Zahl der T2DM-Patienten in Deutschland bis zum Jahr 2040 auf bis zu 12,3 Mio. ansteigen (Tönnies 2019).

Chronische Nierenerkrankung

Hinsichtlich der Anzahl von CKD-Patienten gehen Schätzungen von bis zu 843 Mio. Patienten weltweit und einer globalen Prävalenz der CKD von ca. 9,1 bis 13,4% der Gesamtbevölkerung aus (Bikbov 2020; Hill 2016; Jager 2019). Die CKD gilt damit aktuell als eine der weitverbreitetsten chronischen Erkrankungen. Die Prävalenz schwankt dabei stark zwischen einzelnen Ländern (Jha et al. 2013).

Gemäß einer durch das Robert Koch-Institut (RKI) durchgeführten bundesweit repräsentativen Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland im Zeitraum von 2008 bis 2011 liegt die

Prävalenz der CKD in Deutschland bei 3,8%[4] (Trocchi 2017). Die Abweichung zur globalen Prävalenz fällt damit sehr deutlich aus. Hohe Schwankungen hinsichtlich der Prävalenz der CKD zwischen und auch innerhalb einzelner Länder sind allerdings keine Seltenheit und wurden in mehreren Analysen beobachtet (Tanner 2013; Zhang 2012). In China liegt die CKD-Prävalenz je nach Region zwischen 6,7 und 18,3% (Zhang 2012). Auch zwischen europäischen Ländern lassen sich deutliche Unterschiede in den CKD-Prävalenzen beobachten. Im Vergleich von 19 Studien zur Untersuchung der Prävalenz der CKD unter Erwachsenen im Alter zwischen 20 und 74 Jahren aus 13 europäischen Ländern wurden Prävalenzen von 3,3% in einer Region in Norwegen bis hin zu 17,3% in Mecklenburg-Vorpommern berichtet (Brück 2016). Ursachen hierfür liegen u. a. in länderspezifischen Risikofaktoren oder unterschiedlichen Messmethoden (Brück 2016; Jha 2013).

Chronische Nierenerkrankung in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ II

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass eine steigende Prävalenz des T2DM zu einer Zunahme der Prävalenz der CKD beiträgt, da T2DM einen zentralen Risikofaktor für die Entwicklung einer CKD darstellt (Jha 2013; Neuen 2017).

Der Anteil der T2DM-Patienten, die zusätzlich von einer CKD betroffen sind, schwankt in global durchgeführten Studien stark. Oft wird der Anteil auf bis zu 40% beziffert (Alicic 2017; de Boer 2011; USRDS 2021a), wobei die American Diabetes Association einen Anteil zwischen 20 und 40% angibt (ADA 2022). Im Rahmen einer Auswertung des USRDS wurde der Anteil der DM-Patienten, die ebenfalls von einer CKD betroffen sind, für den Zeitraum der Jahre 2015 bis 2018 auf 36,3% geschätzt (USRDS 2021a). Da T2DM den Angaben des US-amerikanischen Center for Disease Control and Prevention zufolge 90 bis 95% aller DM-Fälle in den USA ausmacht (CDC 2021), ist anzunehmen, dass der Anteil der T2DM-Patienten mit CKD ungefähr im gleichen Bereich liegt wie bei den DM-Patienten insgesamt. In Finnland beläuft sich der Anteil der T2DM-Patienten mit CKD auf etwa 30,1% (Hagnäs 2020). Die Angaben zum Anteil der T2DM-Patienten mit CKD unterscheiden sich allerdings nicht nur auf globaler Ebene, sondern auch innerhalb einzelner Länder. So wird der CKD-Anteil unter T2DM-Patienten in Spanien auf 24,3% (Calvo-Hueros 2021) oder auch 45,2% (Escobar 2021) beziffert. Die Ergebnisse der Studien sind jedoch nur eingeschränkt vergleichbar, da unterschiedliche Methoden für die Bestimmung der eGFR verwendet wurden, sodass unterschiedliche eGFR-Werte für die Identifikation der CKD-Patienten herangezogen wurden[5].

Für Deutschland wurde der Anteil der T2DM-Patienten mit CKD von Bramlage et al. in zwei Auswertungen untersucht (Bramlage 2019; Bramlage 2020). Hierzu wurden jeweils Daten aus

[4] Ziel der Auswertung von Trocchi et al. war die Untersuchung des Einflusses der verschiedenen Gleichungen zur Schätzung der GFR auf die Bestimmung der Prävalenz. In Abhängigkeit von der zugrunde gelegten Gleichung zur Schätzung der GFR betrug die Prävalenz zwischen 2,1 und 6,9%. Bei Schätzung der GFR mittels CKD-EPI-Kreatinin-Gleichung, welche in den Studien zu Finerenon herangezogen wurde, ergibt sich eine Prävalenz von 3,8% (Trocchi 2017).

[5] Für die Schätzung der GFR wurde in der Studie von Calvo-Hueros et al. die MDRD-Gleichung herangezogen (Calvo-Hueros 2021). In der Studie von Escobar et al. erfolgte die Schätzung mittels CKD-EPI-Gleichung (Escobar 2021).

den Datenbanken der Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (DPV) und der Diabetes-Versorgungs-Evaluation (DIVE) analysiert[6]. Im Rahmen der 2019 veröffentlichten Auswertung wurden die Charakteristika von T2DM-Patienten mit und ohne CKD analysiert. Zwischen März und Mai 2018 wurden dafür 343.675 T2DM-Patienten aus fast 400 Studienzentren, die im Zeitraum der Jahre 2000 bis 2017 in die Datenbanken aufgenommen wurden, in die Analyse eingeschlossen. Von diesen konnte bei 171.930 Patienten eine CKD (definiert als eGFR von <60 mL/min/1,73 m^2 und/oder UACR von ≥30 mg/g) identifiziert werden, was einem Anteil von 50,0% entspricht (Bramlage 2019). Die im Jahr 2020 veröffentlichte zweite Auswertung der DPV/DIVE-Daten umfasst Daten von 237.538 T2DM-Patienten, deren Registrierung in den Datenbanken ebenfalls in den Jahren 2000 bis 2017 stattfand. Hierbei wurde bei 125.997 Patienten eine CKD beobachtet; der Anteil beträgt demnach 53,0% und ist somit gegenüber der ersten Auswertung geringfügig höher (Bramlage 2020).

Veröffentlichte Daten, die direkt die Prävalenz der CKD in Verbindung mit T2DM in der Gesamtbevölkerung belegen, liegen nicht vor. Aufgrund der teils deutlichen Unterschiede in den veröffentlichten Angaben zur Prävalenz des T2DM sowie zum Anteil der T2DM-Patienten mit CKD (siehe oben) wäre eine Ableitung der Prävalenz der CKD in Verbindung mit T2DM in der Gesamtbevölkerung auf Basis dieser Daten potenziell stark verzerrt und nur eingeschränkt aussagekräftig. Daher wurde zur Bestimmung der Prävalenz (und Inzidenz; siehe weiter unten) der CKD in Verbindung mit T2DM in Deutschland eine Sekundärdatenanalyse von Krankenkassendaten durchgeführt (Bayer Vital GmbH 2020).

Sekundärdatenanalyse: retrospektive Auswertung von Routinedaten

Zur genaueren Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der CKD in Verbindung mit T2DM in Deutschland wurden Daten einer alters- und geschlechtsrepräsentativen Stichprobe von etwa 4 Mio. Versicherten aus einer Datenbank mit ca. 8 Mio. Versichertenanonymen von rund 60 gesetzlichen Krankenkassen herangezogen und Daten aus den Jahren 2013 bis 2018 ausgewertet (Bayer Vital GmbH 2020).

Eingeschlossen wurden Versicherte im Alter von ≥18 Jahre, die im jeweiligen Beobachtungsjahr durchgehend in der GKV versichert waren (Einschlusskriterien). Für die Beobachtungsjahre ergibt sich daraus jeweils eine Stichprobengröße von rund 3,3 Mio. Versicherten, die in die epidemiologische Auswertung eingeschlossen werden konnten. Die verfügbaren Informationen enthalten u. a. Angaben zu gestellten Diagnosen, zum Versichertenstatus, zum Geschlecht und Alter sowie Daten zu verordneten Arzneimitteln sowie ambulanten und stationären Leistungen.

Aus dieser Stichprobe von rund 3,3 Mio. Versicherten wurden diejenigen Patienten ermittelt, die eine CKD in Verbindung mit T2DM aufwiesen. Die in Tabelle 3-3 aufgeführten

[6] DPV und DIVE sind etablierte deutschlandweite Diabetesregister. Die DPV sammelt mithilfe einer Software alle sechs Monate Daten von Diabetes-Patienten in Deutschland und Österreich. Für das DIVE-Register werden deutschlandweit erwachsene Patienten mit DM aller Formen rekrutiert und prospektiv beobachtet.

Diagnosecodes bzw. Diagnose-Kombinationen wurden zur Identifikation von Patienten mit CKD in Verbindung mit T2DM berücksichtigt. Um als prävalenter Fall einer CKD in Verbindung mit T2DM erfasst zu werden, mussten die T2DM- und die CKD-Diagnose in demselben Jahr vorliegen. Sofern verschiedene CKD-Stadien innerhalb eines Jahres festgestellt wurden, wurde das höchste erfasste Stadium berücksichtigt. Die Prävalenz der CKD in Verbindung mit T2DM wurde anhand dieser Kriterien jeweils für die Jahre 2013 bis 2018 berechnet.

Unter den 3,3 Mio. Versicherten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden für das Jahr 2018 insgesamt 86.723 Patienten identifiziert, bei denen eine der in Tabelle 3-3 dargestellten Diagnose-Kombinationen vorlag. Gemäß der Auswertung der Routinedaten lag die Prävalenz der CKD in Verbindung mit T2DM im Jahr 2018 somit bei 2,6% (Bayer Vital GmbH 2020). Hochgerechnet auf die deutsche Gesamtbevölkerung von 69.411.087 Erwachsenen im Jahr 2020 ist daher von 1.804.170 Patienten[7] mit CKD in Verbindung mit T2DM in Deutschland auszugehen (Destatis 2022).

Tabelle 3-3: Diagnosecodes zur Identifikation der Patienten mit CKD und T2DM für die Sekundärdatenanalyse

ICD-10-GM-Codes	**Beschreibung**
N18.1 + E11	CKD in Stadium 1 + T2DM
N18.2 + E11	CKD in Stadium 2 + T2DM
N18.3 + E11	CKD in Stadium 3 + T2DM
N18.4 + E11	CKD in Stadium 4 + T2DM
N18.5 + E11	CKD in Stadium 5 + T2DM
N08.3/N18.8 + E11	CKD in unbekanntem Stadium und/oder DN + T2DM
Quelle: (Bayer Vital GmbH 2020) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Unter den in der Stichprobe identifizierten Patienten mit prävalenter CKD in Verbindung mit T2DM betrug der Anteil der Frauen 53,8% und der Anteil der Männer 46,2%. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 74,2 Jahren. Es erfolgte eine Aufteilung der Patienten in vier Altersgruppen: Patienten im Alter von 18 bis 44 Jahre (1,0%), im Alter von 45 bis 64 Jahren (16,6%), im Alter von 65 bis 74 Jahren (26,4%) und Patienten im Alter von ≥75 Jahre (56,0%).

In Abbildung 3 ist die Verteilung der Patienten mit CKD und/oder diabetischer Nephropathie (DN) in Verbindung mit T2DM auf die CKD-Stadien im letzten Betrachtungsjahr 2018 dargestellt: 6,1% der Patienten hatten eine CKD in Stadium 1, 19,2% der Patienten eine CKD in Stadium 2. Der Anteil der Patienten in CKD-Stadium 3 betrug 41,0%, der Anteil der

[7] Der Berechnung ist der ungerundete Wert der Prävalenz der CKD in Verbindung mit T2DM zugrunde gelegt.

Patienten in CKD-Stadium 4 betrug 11,2%. Eine CKD in Stadium 5 wiesen 4,7% der Patienten auf. Der Anteil der Patienten in unbekanntem CKD-Stadium und/oder mit DN betrug 17,8%. Die Verteilung der CKD-Stadien ist damit ähnlich zu anderen Auswertungen, bei denen ebenfalls das CKD-Stadium 3 den weitaus größten Anteil ausmacht und auch die Anteile der anderen Stadien grundsätzlich übereinstimmen (Bikbov 2020; USRDS 2021a).

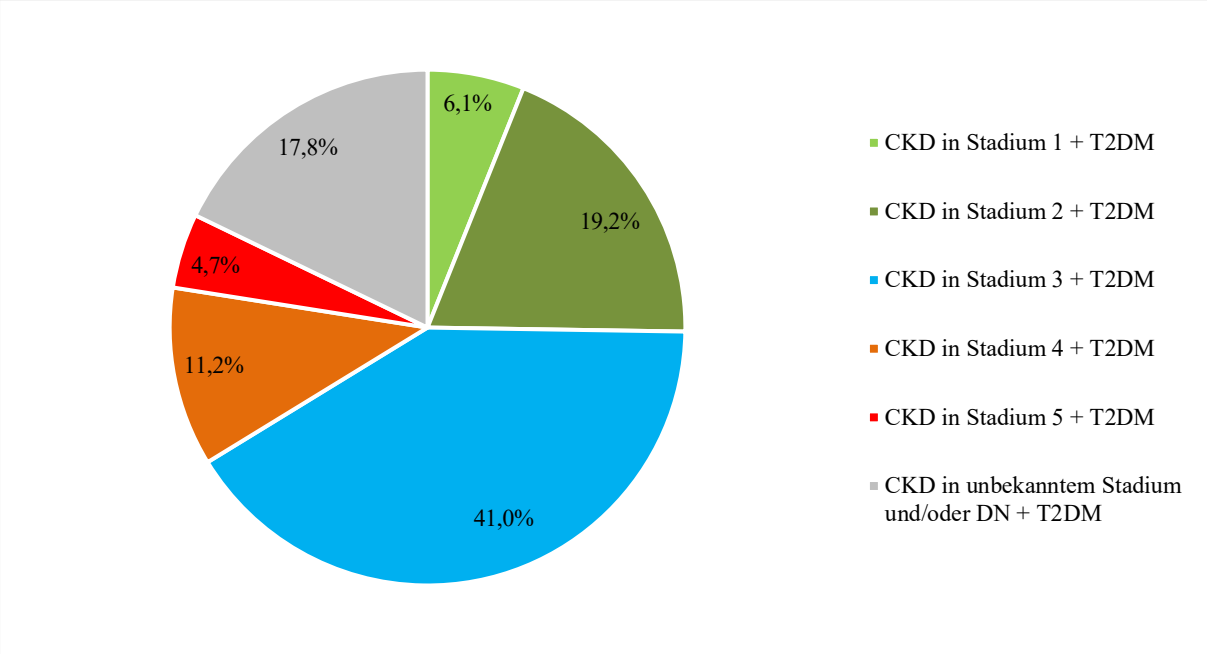

Abbildung 3: Verteilung der Patienten mit CKD und/oder DN in Verbindung mit T2DM auf die CKD-Stadien im Jahr 2018 gemäß Sekundärdatenanalyse

Quelle: (Bayer Vital GmbH 2020)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Inzidenz

Diabetes mellitus Typ II

Gemäß der Global Burden of Disease Studie aus dem Jahr 2017 sind 98,3% der inzidenten Fälle von DM auf T2DM zurückzuführen. Die altersstandardisierte Inzidenzrate des T2DM lag in dieser internationalen Studie im Jahr 1990 bei 229 Betroffenen je 100.000 Personen und stieg bis zum Jahr 2017 auf 279 Betroffene je 100.000 Personen an (Liu 2020).

In Deutschland wurde in einer Auswertung im Rahmen der Diabetes-Surveillance des RKI die Inzidenz des DM (ohne Differenzierung nach den verschiedenen Formen des DM) auf Basis aller GKV-Patienten für das Jahr 2012 ausgewertet. Die Inzidenz des DM in Deutschland erreichte demnach eine Höhe von mehr als 565.000 Fällen (Schmidt 2020). Dabei nahm die Inzidenz des DM mit steigendem Alter zu, was in Einklang mit anderen Auswertungen steht (DDG 2022; Goffrier B 2017). Die kumulative Inzidenz des DM für Patienten ab 40 Jahren lag gemäß der RKI-Auswertung bei 1,7% (Schmidt 2020). Eine Auswertung des Zentralinstituts für kassenärztliche Versorgung in Deutschland fand für das Jahr 2014 eine kumulative Inzidenz des T2DM für Patienten ab 40 Jahren in der gleichen Größenordnung (1,5%), was angesichts

des hohen Anteils der T2DM-Patienten an den DM-Patienten insgesamt plausibel erscheint (Goffrier B 2017).

Chronische Nierenerkrankung

Daten zur Inzidenz der CKD in Deutschland konnten nicht identifiziert werden. Auch sind keine Ergebnisse verfügbar, die auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden könnten.

Chronische Nierenerkrankung in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ II

Die Inzidenz der CKD bei Patienten mit bestehendem T2DM wurde im Rahmen einer Kohortenstudie im Vereinigten Königreich untersucht, die Daten der Jahre 2002 bis 2014 von 109.365 T2DM-Patienten[8] ausgewertet hat. Insgesamt wurden dabei 29.104 inzidente Fälle von CKD beobachtet. Alters- und geschlechtsadjustiert entspricht dies einer Inzidenzrate der CKD bei Patienten mit bestehendem T2DM von 5,5 Fällen je 100 Personenjahre (González-Pérez 2020).

Die Inzidenz der CKD bei Patienten mit bestehendem T2DM in Deutschland wurde von Bramlage et al. in einer der bereits zitierten Studien untersucht. Bei der Auswertung der 413.239 inkludierten T2DM-Patienten aus den Datenbanken DPV und DIVE konnten innerhalb eines Jahres insgesamt 27.201 inzidente Fälle von CKD beobachtet werden, was einer jährlichen Inzidenzrate von 6,6% entspricht (Bramlage 2019).

Daten zur Inzidenz der CKD in Verbindung mit T2DM in der Gesamtbevölkerung liegen nicht vor. Die eingeschränkte Verfügbarkeit von Daten zur Inzidenz des T2DM in der Gesamtbevölkerung und zur Inzidenz der CKD unter T2DM-Patienten lässt keine verlässlichen Rückschlüsse auf die Inzidenz der CKD in Verbindung mit T2DM zu. Deshalb wird auf Ergebnisse aus der zuvor beschriebenen Sekundärdatenanalyse zurückgegriffen (Bayer Vital GmbH 2020).

Sekundärdatenanalyse: retrospektive Auswertung von Routinedaten

Der Datensatz, der der Bestimmung der Inzidenz der CKD in Verbindung mit T2DM zugrunde liegt, entspricht dem bereits für die Bestimmung der Prävalenz herangezogenen Datensatz, basierte also auf derselben alters- und geschlechtsrepräsentativen Stichprobe von etwa 4 Mio. Versicherten aus rund 60 Krankenkassen. Für die Auswertung der Inzidenz der CKD in Verbindung mit T2DM wurden jedoch die Einschlusskriterien angepasst, um der geänderten Fragestellung gerecht zu werden. So mussten Versicherte, die in der Inzidenzberechnung für ein Beobachtungsjahr berücksichtigt wurden, nicht nur im Alter von ≥18 Jahren und in dem jeweiligen Beobachtungsjahr in der jeweiligen GKV versichert gewesen sein, sondern der Versichertenstatus musste auch im vorangegangenen Jahr durchgehend bestanden haben[9].

[8] Im Rahmen dieser Auswertung wurden auch Kinder und Jugendliche einbezogen.

[9] Die kumulative Inzidenz der CKD in Verbindung mit T2DM wurde dementsprechend jeweils für die Jahre 2014 bis 2018 berechnet, nicht jedoch für das erste Beobachtungsjahr 2013, da für dieses Beobachtungsjahr keine Angaben zum Versichertenstatus im Vorjahr vorlagen. Diese Einschränkung war notwendig, um die einjährige diagnosefreie Vorlaufzeit (siehe Kriterien zur Identifikation von Patienten mit einer inzidenten CKD in Verbindung mit T2DM) sicher feststellen zu können.

Anhand dieser Kriterien wurden für das Jahr 2018 rund 3,1 Mio. Versicherte in die Auswertung der Inzidenz eingeschlossen (während für die Auswertung der Prävalenz 3,3 Mio. Versicherte für dasselbe Jahr eingeschlossen werden konnten; siehe oben).

Unter den eingeschlossenen Versicherten wurden Patienten mit einer inzidenten CKD in Verbindung mit T2DM anhand folgender Kriterien identifiziert:

- Sofern bereits im Vorjahr des Beobachtungsjahres eine T2DM-Diagnose vorlag, mussten die Diagnosen CKD bzw. DN sowie T2DM gemäß der in Tabelle 3-3 dargestellten Diagnose-Kombinationen beide innerhalb des Beobachtungsjahres gestellt werden, damit der Versicherte als Patient mit inzidenter CKD in Verbindung mit T2DM erfasst wurde. Eine CKD durfte dabei im Vorjahr nicht diagnostiziert worden sein (diagnosefreie Vorlaufzeit).
- Lagen bei einem Versicherten weder eine CKD- noch eine T2DM-Diagnose im Vorjahr des jeweiligen Beobachtungsjahres vor, wurde er dann als Patient mit inzidenter CKD in Verbindung mit T2DM erfasst, wenn beide Diagnosen gemäß der in Tabelle 3-3 dargestellten Diagnose-Kombinationen innerhalb eines Quartals gestellt wurden.

Sofern verschiedene CKD-Stadien innerhalb eines Beobachtungsjahres festgestellt wurden, wurde das höchste erfasste Stadium bei der Ermittlung der Inzidenz berücksichtigt.

Anhand dieser Kriterien wurden für das Jahr 2018 unter den 3,1 Mio. in die Auswertung eingeschlossenen Versicherten 24.652 Patienten identifiziert, bei denen eine inzidente CKD in Verbindung mit T2DM vorlag. Die Inzidenz der CKD in Verbindung mit T2DM lag im Jahr 2018 somit bei rund 0,8%[10] (Bayer Vital GmbH 2020). Hochgerechnet auf die deutsche Gesamtbevölkerung von 69.411.087 Erwachsenen im Jahr 2020 ist daher von 545.874 inzidenten Fällen[11] von CKD in Verbindung mit T2DM in Deutschland auszugehen (Destatis 2022).

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.

Die Sekundärdatenanalyse zeigt, dass die jährlichen Veränderungen in der Prävalenz und der Inzidenz der CKD in Verbindung mit T2DM in Deutschland deutlichen Schwankungen unterliegen (siehe Tabelle 3-4).

[10] Mit Blick auf die in der Sekundärdatenanalyse ermittelte Prävalenz der CKD in Verbindung mit T2DM kann die festgestellte Inzidenz der CKD in Verbindung mit T2DM als tendenziell überschätzt beurteilt werden. Die diagnosefreie Vorlaufzeit von nur einem Jahr war hierbei möglicherweise zu kurz, um Patient mit einer inzidenten CKD in Verbindung mit T2DM von solchen mit bereits prävalenter Erkrankung zu unterschieden.
[11] Der Berechnung ist der ungerundete Wert der Inzidenz der CKD in Verbindung mit T2DM zugrunde gelegt.

Tabelle 3-4: Veränderung der Prävalenz und Inzidenz der CKD in Verbindung mit T2DM gemäß Sekundärdatenanalyse

Jahr	Prävalenz in Deutschland		Inzidenz in Deutschland	
	CKD (Stadium 1 bis 5) bzw. DN in Verbindung mit T2DM	Veränderung gegenüber dem Vorjahr (%)	CKD (Stadium 1 bis 5) bzw. DN in Verbindung mit T2DM	Veränderung gegenüber dem Vorjahr (%)
2013	1.169.547	-	-	-
2014	1.307.701	11,8	494.268	-
2015	1.464.435	12,0	541.039	9,5
2016	1.646.892	12,5	592.703	9,5
2017	1.737.576	5,5	564.329	-4,8
2018	1.804.448	3,8	544.641	-3,5
Ø 2013 bzw. 2014 bis 2018	-	9,1	-	2,7

Quelle: (Bayer Vital GmbH 2020)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die durchschnittliche relative jährliche Veränderung beträgt in den Jahren 2013 bis 2018 9,1% für die Prävalenz und in den Jahren 2014 bis 2018 2,7% für die Inzidenz. Die Prävalenzveränderung gegenüber dem Vorjahr erreicht im Jahr 2016 einen Höhepunkt mit einer Steigerung von 12,5%. In den beiden Folgejahren ist allerdings ein starkes Abflachen der Prävalenzzunahme zu beobachten. Die Steigerung gegenüber dem Vorjahr im letzten Jahr der Auswertung liegt bei 3,8% und stellt damit die niedrigste Steigerungsrate im gesamten Betrachtungszeitraum dar. Die Entwicklung der Inzidenz weist über die betrachteten Jahre einen ähnlichen Verlauf auf, wobei die Inzidenz für die Jahre 2017 und 2018 im Vergleich zum Vorjahr sogar sinkt (relative Veränderung um -4,8 bzw. -3,5%).

Aufgrund der starken Schwankungen in den beobachteten Veränderungen der Prävalenz und der Inzidenz in der Sekundärdatenanalyse ist die Entwicklung der Zahl der Patienten mit CKD in Verbindung mit T2DM in Deutschland nur schwierig abzuschätzen. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, werden nachfolgend internationale Daten zur Prävalenzentwicklung des T2DM sowie zum Anteil der T2DM-Patienten mit CKD betrachtet.

Im Rahmen des National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES) werden kontinuierlich repräsentative Daten zum Gesundheitsstatus der US-Bevölkerung erhoben und ausgewertet. Basierend auf diesen Daten erfasst das USRDS systematisch die Veränderung der CKD- und der DM-Prävalenz in den USA. Während die Prävalenz der CKD von 2003 bis 2018 nur geringfügig schwankt, ist die Prävalenz des DM und demnach auch des T2DM[12] im

[12] Da der Anteil der Fälle von T2DM an der Gesamtzahl aller Fälle von DM in den USA bei 90 bis 95% liegt, ist anzunehmen, dass sich Aussagen zur Entwicklung der Prävalenz des DM auf die Entwicklung der Prävalenz des T2DM übertragen lassen (CDC 2021).

gleichen Zeitraum bei allen Patienten deutlich angestiegen. Die Prävalenzentwicklung zwischen 2003 und 2018 ist in Tabelle 3-5 dargestellt (USRDS 2021a).

Tabelle 3-5: Prävalenz der CKD und des DM laut USRDS

	2003 bis 2006	**2007 bis 2010**	**2011 bis 2014**	**2015 bis 2018**
Prävalenz der CKD (%)	14,4	13,4	14,8	14,4
Anteil der Patienten mit DM unter Personen ohne CKD (%)	5,8	6,8	7,7	9,7
Anteil der Patienten mit DM unter Personen mit CKD (%)	24,6	28,1	28,7	32,8
Anteil der DM-Patienten mit CKD (%)	41,5	39,4	39,0	36,3
Quelle: (USRDS 2021a) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Trotz des kontinuierlichen Anstiegs der DM-Prävalenz verringerte sich der Anteil der DM-Patienten mit CKD von 41,5% in den Jahren 2003 bis 2006 kontinuierlich auf 36,3% in den Jahren 2015 bis 2018 (USRDS 2021a).

Eine geringfügig rückläufige Entwicklung des Anteils der DM-Patienten mit CKD konnte auch in früheren Auswertungen der Daten des NHANES beobachtet werden: Eine Auswertung des Zeitraums von 1988 bis 2008 zeigt einen leichten Rückgang des Anteils der DM-Patienten mit CKD von 36,4 auf 34,5% (de Boer 2011). Auch eine Auswertung der Daten aus dem Zeitraum von 1988 bis 2014 zeigt einen geringfügigen Rückgang des Anteils der DM-Patienten mit CKD von 28,4 auf 26,2% (Afkarian 2016). In beiden Auswertungen wurde darüber hinaus gezeigt, dass sich der Anteil der DM-Patienten mit CKD nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Ethnie über die jeweiligen Beobachtungszeiträume nicht signifikant verändert hat (Afkarian 2016; de Boer 2011). In der Gesamtschau zeigen die verschiedenen Auswertungen der NHANES-Daten in den vergangenen Jahrzehnten einen konstanten oder sogar leicht rückläufigen Anteil von DM-Patienten mit CKD, der sich grundsätzlich auch für Patienten mit T2DM annehmen lässt[12] (Afkarian 2016; de Boer 2011; USRDS 2021a).

Unter Berücksichtigung des konstanten oder sogar rückläufigen Anteils der DM- bzw. T2DM-Patienten mit CKD ergibt sich trotz der steigenden DM- bzw. T2DM-Prävalenz, dass die Prävalenz der CKD in Verbindung mit T2DM zukünftig wahrscheinlich allenfalls leicht ansteigen oder sogar konstant bleiben wird. Um den Unsicherheiten in dieser Prognose Rechnung zu tragen, wird zur Abschätzung der zukünftigen Entwicklung der Patientenzahlen von CKD in Verbindung mit T2DM in Deutschland eine Unter- und Obergrenze gebildet. Für die Ableitung der Untergrenze wird, basierend auf den Erkenntnissen aus den Auswertungen der Daten des NHANES sowie der Sekundärdatenanalyse die Annahme einer konstant bleibenden Prävalenz der CKD in Verbindung mit T2DM getroffen. Als Obergrenze wird die im letzten Auswertungsjahr der Sekundärdatenanalyse (2018) festgestellte leichte Steigerung

der Prävalenz gegenüber dem Vorjahr um 3,8% herangezogen, wobei diese unter Berücksichtigung der gemäß Sekundärdatenanalyse seit 2017 sinkenden Inzidenz langfristig sogar eine Überschätzung darstellen könnte (Bayer Vital GmbH 2020). Auf Basis dieser Annahmen ergeben sich für die Entwicklung der Prävalenz in den kommenden Jahren die in Tabelle 3-6 dargestellten Unter- und Obergrenzen.

Tabelle 3-6: Prognose zur zukünftigen Prävalenzentwicklung der CKD in Verbindung mit T2DM in Deutschland

Jahr	Anteil der Patienten mit CKD in Verbindung mit T2DM in Deutschland (%)		Prävalenz der CKD in Verbindung mit T2DM in Deutschland[a]	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
2020	2,6	2,6	1.804.170	1.804.170
2021	2,6	2,7	1.804.170	1.873.604
2022	2,6	2,8	1.804.170	1.945.711
2023	2,6	2,9	1.804.170	2.020.593
2024	2,6	3,0	1.804.170	2.098.356
2025	2,6	3,1	1.804.170	2.179.113
2026	2,6	3,3	1.804.170	2.262.977
2027	2,6	3,4	1.804.170	2.350.069
2028	2,6	3,5	1.804.170	2.440.513

a: Absolute Prävalenz bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung von 69.411.087 Erwachsenen im Jahr 2020. Den Berechnungen der Unter- und Obergrenzen sind die ungerundeten Werte der Anteile der Patienten mit CKD in Verbindung mit T2DM in Deutschland zugrunde gelegt.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
Finerenon	495.242 bis 560.330	436.395 bis 493.748
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die im vorliegenden Modul 3B untersuchte Patientengruppe umfasst erwachsene Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 in Verbindung mit T2DM und gleichzeitiger Albuminurie[13]. Die im vorliegenden Modul 3B beschriebene Zielpopulation entspricht ferner dem Patientenkreis, der durch die Indikationserweiterung von Finerenon am 06.02.2023 erstmals einen Indikationsanspruch erworben hat.

Um die Patientenzahlen abzuschätzen, wird die zuvor ermittelte Prävalenz der CKD in Verbindung mit T2DM im Jahr 2020 von 1.804.170 Patienten (siehe Tabelle 3-6) zunächst um den Anteil der Patienten mit CKD in Stadium 5 bereinigt, da diese Patienten gemäß Fachinformation nicht mit Finerenon behandelt werden sollen (Bayer AG 2023).

In der Sekundärdatenanalyse betrug der Anteil der Patienten mit CKD in Stadium 5 an allen Pateinten mit CKD in Verbindung mit T2DM rund 4,7% (siehe Abbildung 3) (Bayer Vital GmbH 2020). Wird der Anteil von CKD in Stadium 5 in Verbindung mit T2DM abgezogen, reduziert sich die Zielpopulation von 1.804.170 Patienten auf 1.719.734 Fälle[14] in Deutschland. In der Sekundärdatenanalyse sind außerdem Patienten mit unbekanntem CKD-Stadium erfasst (Bayer Vital GmbH 2020). Es ist jedoch davon auszugehen, dass nur bei einem unwesentlichen Anteil der Patienten in CKD-Stadium 5 die CKD zwar diagnostiziert, das Stadium aber nicht bekannt ist, da eine CKD in Stadium 5 gleichbedeutend mit einer ESRD ist. Da eine ESRD mit einer Dialysepflicht oder Nierentransplantation einhergeht, ist anzunehmen, dass das CKD-Stadium bei diesen Patienten stets bekannt ist.

Zur Ableitung der Patientenzahlen der im vorliegenden Modul 3B untersuchten Zielpopulation der Erwachsenen mit CKD in den Stadien 1 und 2 in Verbindung mit T2DM und Albuminurie

[13] Patienten in den CKD-Stadien 1 und 2 weisen per Definition eine Albuminurie auf, da ihre eGFR ≥60 mL/min/1,73 m^2 ist und bei ihnen somit ohne Albuminurie keine CKD zu diagnostizieren wäre KDIGO (2013a).
[14] Der Berechnung ist der ungerundete Wert des Anteils der Patienten mit CKD in Stadium 5 und T2DM zugrunde gelegt (Bayer Vital GmbH 2022).

wird im nächsten Schritt der Anteil der Patienten in den CKD-Stadien 1 und 2 an den Patienten mit CKD in Verbindung mit T2DM in den Stadien 1 bis 4 bestimmt. Aus der Sekundärdatenanalyse geht hervor, dass von den Patienten, deren CKD-Stadium bekanntermaßen zwischen 1 und 4 liegt, etwa 32,6% eine CKD in den Stadien 1 oder 2 aufweisen (siehe Tabelle 3-8). Für die Berechnung wird angenommen, dass dieser Anteil sich auf die Patienten mit unbekanntem Stadium übertragen lässt. Diese Annahme stellt potenziell eine Überschätzung der Zielpopulation in den Stadien 3 und 4 dar, da insbesondere die CKD-Stadien 1 und 2 häufig nicht erkannt und diagnostiziert werden (Plantinga 2008; Stolpe 2021). Bei Patienten mit unbekanntem CKD-Stadium ist der Anteil an Patienten in den CKD-Stadien 1 und 2 daher vermutlich höher als bei Patienten mit bekanntem CKD-Stadium.

Tabelle 3-8: Ableitung des Anteils der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 in Verbindung mit T2DM an allen Patienten in den CKD-Stadien 1 bis 4 in Verbindung mit T2DM

Quelle	Patienten mit CKD in den Stadien 1 bis 4 und T2DM[a]	Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 und T2DM[b]	Anteil der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 und T2DM[c]
(Bayer Vital GmbH 2020)	67.199	21.895	32,6%

a: Eigene Berechnung auf Basis der verfügbaren Informationen: Anzahl der Patienten mit CKD in den Stadien 1 bis 4 und T2DM

b: Eigene Berechnung auf Basis der verfügbaren Informationen: Anzahl der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 und T2DM

c: Eigene Berechnung auf Basis der verfügbaren Informationen: Anteil der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 und T2DM bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten mit CKD in den Stadien 1 bis 4 und T2DM

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt

Unter Annahme des in Tabelle 3-8 dargestellten Anteils von 32,6% für die Patienten in den CKD-Stadien 1 und 2 und T2DM ergibt sich für das im vorliegenden Modul 3B dargestellte Teilanwendungsgebiet damit eine Zielpopulation von 560.330 Patienten[15].

Bei einem Anteil der GKV-Versicherten von 88,1% im Jahr 2020[16] ergibt sich für die GKV-Zielpopulation der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 und T2DM somit eine Zahl von 493.748 GKV-Versicherten[17].

In Tabelle 3-9 ist der Rechenweg zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation noch einmal abschließend zusammengefasst.

[15] Der Berechnung ist der ungerundete Wert des Anteils der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 und T2DM zugrunde gelegt (Bayer Vital GmbH 2022).
[16] Der Anteil der GKV-Versicherten wurde auf Basis der Anzahl der GKV-Versicherten im Jahr 2020 laut KM1-Statistik des BMG (73.274.131 Personen) und der Einwohnerzahl Deutschlands im Jahr 2020 laut Statistischem Bundesamt (83.155.031 Personen) berechnet (BMG 2021b; Destatis 2022).
[17] Der Berechnung ist der ungerundete Wert des Anteils der GKV-Versicherten im Jahr 2020 zugrunde gelegt.

Tabelle 3-9: Ableitungsschritte zur Bestimmung der Anzahl der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 in Verbindung mit T2DM und Albuminurie in der GKV

Schritt	Beschreibung	Resultat[a]
0	Erwachsene Bevölkerung (≥18 Jahren) in Deutschland im Jahr 2020 (Destatis 2022)	69.411.087
1	Prävalenz der CKD in den Stadien 1 bis 5 in Verbindung mit T2DM (Bayer Vital GmbH 2022)	2,6%
	Anzahl der Patienten mit CKD in den Stadien 1 bis 5 in Verbindung mit T2DM	1.804.170
2	Anteil der Patienten mit CKD in den Stadien 1 bis 4 (bei einem Anteil der Patienten mit CKD in Stadium 5 in Höhe von ca. 4,7% laut Sekundärdatenanalyse)	95,3%
	Anzahl der Patienten mit CKD in den Stadien 1 bis 4 in Verbindung mit T2DM	1.719.734
3	Anteil der Patienten in den Stadien 1 und 2b an den Patienten mit CKD in den Stadien 1 bis 4 in Verbindung mit T2DM (Bayer Vital GmbH 2020)	32,6%
	Anzahl der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2b in Verbindung mit T2DM	560.330
4	GKV-Anteil (BMG 2021b; Destatis 2022)	88,1%
	Anzahl der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2b in Verbindung mit T2DMin der GKV	493.748

a: Im Sinne einer übersichtlichen Darstellung wurden alle Prozentangaben auf eine Nachkommastellen und alle Patientenzahlen auf ganze Zahlen gerundet (Bayer Vital GmbH 2022).

b: Gemäß Klassifikation der KDIGO liegt bei allen Patienten mit einer CKD in den Stadien 1 und 2 eine Albuminurie vor (KDIGO 2013a)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die dargestellte Berechnung ist mit Unsicherheiten verbunden, die sich aus den Limitationen der Datenerfassung anhand von Sekundärdaten ergeben (Bayer Vital GmbH 2020). Um diesen Unsicherheiten Rechnung zu tragen, wird ausgehend von der zuvor errechneten Prävalenz der CKD in Verbindung mit T2DM von 2,6% bzw. 1.804.170 Patienten in der erwachsenen Gesamtbevölkerung im Folgenden eine alternative Berechnung der Zielpopulation dargestellt, die sich auf die Daten aus den deutschen Diabetesregistern DPV und DIVE stützt (Bramlage 2020). Auch diese Daten sind mit Unsicherheiten hinsichtlich der in das Register eingeschlossenen Patientenstichprobe verbunden. Unter Berücksichtigung dieser Limitationen lässt sich aus den Registerdaten allerdings direkt errechnen, dass der Anteil der Patienten in CKD-Stadium 1 und 2 an allen Patienten mit CKD in Verbindung mit T2DM etwa 27,5% beträgt (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Ableitung des Anteils der Patienten mit CKD in den Stadien 1 oder 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM

Quelle	**Datenquelle; Erhebungsort; Auswertungszeitraum; Population; Stichprobengröße**	**Patienten mit CKD in den Stadien 1 bis 5 und T2DM[a]**	**Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 und T2DM[b]**	**Anteil der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 und T2DM[c]**
(Bramlage 2020)	Registerdaten; Deutschland; 2000 bis 2017; Erwachsene T2DM-Patienten; 413.239	125.997	34.586	27,4%
a: Eigene Berechnung auf Basis der verfügbaren Informationen: Anzahl der Patienten mit CKD in den Stadien 1 bis 5 und T2DM b: Eigene Berechnung auf Basis der verfügbaren Informationen: Anzahl der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 und T2DM c: Eigene Berechnung auf Basis der verfügbaren Informationen: Anteil der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 und T2DM bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten mit CKD in den Stadien 1 bis 5 und T2DM Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Mit dem in Tabelle 3-10 dargestellten Anteil der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 und T2DM ergibt sich, dass das im vorliegenden Modul 3B dargestellte Teilanwendungsgebiet 495.242 Patienten[18] umfasst. Bei einem Anteil der GKV-Versicherten von 88,1% im Jahr 2020[16] ergibt sich für die Zielpopulation der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 und T2DM sowie Albuminurie somit eine Zahl von 436.395 GKV-Versicherten[17].

In Tabelle 3-11 ist auch dieser Rechenweg zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation noch einmal abschließend zusammengefasst.

Tabelle 3-11: Ableitungsschritte zur Bestimmung der Anzahl der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 in Verbindung mit T2DM und Albuminurie in der GKV

Schritt	**Beschreibung**	**Resultat[a]**
0	Erwachsene Bevölkerung (≥18 Jahren) in Deutschland im Jahr 2020 (Destatis 2022)	69.411.087
1	Prävalenz der CKD in den Stadien 1 bis 5 in Verbindung mit T2DM (Bayer Vital GmbH 2020)	2,6%
	Anzahl der Patienten mit CKD in den Stadien 1 bis 5 in Verbindung mit T2DM	1.804.170

[18] Der Berechnung ist der ungerundete Wert des Anteils der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 und T2DM zugrunde gelegt (Bayer Vital GmbH 2022).

Schritt	Beschreibung	Resultat[a]
2	Anteil der Patienten in den Stadien 1 und 2b an allen Patienten mit CKD in Verbindung mit T2DM (Bramlage 2020)	27,4%
	Anzahl der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2b in Verbindung mit T2DM	495.242
3	GKV-Anteil (BMG 2021b; Destatis 2022)	88,1%
	Anzahl der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2b in Verbindung mit T2DM in der GKV	436.395
a: Im Sinne einer übersichtlichen Darstellung wurden alle Prozentangaben auf eine Nachkommastellen und alle Patientenzahlen auf ganze Zahlen gerundet (Bayer Vital GmbH 2022). b: Gemäß Klassifikation der KDIGO liegt bei allen Patienten mit einer CKD in den Stadien 1 und 2 eine Albuminurie vor (KDIGO 2013a). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Abhängig von der Datenbasis für die Berechnung ergibt sich demnach eine Spanne von 436.395 bis 493.748 Patienten für die Größe der Zielpopulation, die den Unsicherheiten in der Bestimmung der Zielpopulationsgröße Rechnung trägt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Finerenon	Erwachsene Patienten mit CKD (Stadium 1 und 2 mit Albuminurie) in Verbindung mit T2DM	Beträchtlicher Zusatznutzen	436.395 bis 493.748
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

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

Die Bezeichnung der Patientengruppe ergibt sich aus der Fachinformation zu KERENDIA® (Bayer AG 2023). Das Ausmaß des Zusatznutzens entstammt Modul 4B des vorliegenden Dossiers. Die Anzahl der Patienten in der GKV für die entsprechende Patientengruppe entspricht der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Zielpopulation.

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.

Die Charakterisierung der Zielpopulation basiert auf den Angaben zum Anwendungsgebiet von Finerenon gemäß Fachinformation zu KERENDIA® (Bayer AG 2023). Die Angaben zur Erkrankung basieren insbesondere auf den aktuellen internationalen und nationalen Leitlinien (AWMF 2021; DEGAM 2019; KDIGO 2013a, 2022). Für die Herleitung der Prävalenz und Inzidenz wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. ADA 2014. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus.* Diabetes care 37 Suppl 1, S. S81-90.
2. ADA 2021. *11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2021.* Diabetes care 44 (Suppl 1), S. S151-S167.
3. ADA 2022. *11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022.* Diabetes care 45 (Suppl 1), S. S175-S184.
4. Afkarian M., Sachs M. C., Kestenbaum B. et al. 2013. *Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes.* Journal of the American Society of Nephrology : JASN 24 (2), S. 302–308.
5. Afkarian M., Zelnick L. R., Hall Y. N. et al. 2016. *Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988-2014.* JAMA 316 (6), S. 602–610.
6. Agarwal R., Kolkhof P., Bakris G. et al. 2021. *Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine.* European heart journal 42 (2), S. 152–161.
7. Alicic R. Z., Rooney M. T. und Tuttle K. R. 2017. *Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities.* Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 12 (12), S. 2032–2045.
8. Asghari G., Farhadnejad H., Mirmiran P. et al. 2017. *Adherence to the Mediterranean diet is associated with reduced risk of incident chronic kidney diseases among Tehranian adults.* Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension 40 (1), S. 96–102.
9. Asghari G., Momenan M., Yuzbashian E. et al. 2018. *Dietary pattern and incidence of chronic kidney disease among adults: a population-based study.* Nutrition & metabolism 15, S. 88.
10. AstraZeneca 2022. *Fachinformation Forxiga®*.
11. AWMF 2021. *Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes*: *Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage*. Verfügbar unter: https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-2aufl-vers1.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
12. Bagshaw S. M., Cruz D. N., Aspromonte N. et al. 2010. *Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference.* Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 25 (5), S. 1406–1416.
13. Bahrmann A., Bahrmann P., Baumann J. et al. 2018. *S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter*: *2. Auflage*. Verfügbar unter: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user_upload/05_Behandlung/01_Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2018/LL_Alter_Gesamtdokument_20180713.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.

14. Bakris G. L., Agarwal R., Anker S. D. et al. 2020. *Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes.* The New England journal of medicine 383 (23), S. 2219–2229.
15. Bauersachs J., Jaisser F. und Toto R. 2015. *Mineralocorticoid receptor activation and mineralocorticoid receptor antagonist treatment in cardiac and renal diseases.* Hypertension (Dallas, Tex. : 1979) 65 (2), S. 257–263.
16. Bayer AG 2022. *Fachinfo KERENDIA® - Fassung nach Erstzulassung, Stand 02.2022*.
17. Bayer AG 2023. *Fachinformation KERENDIA® - Fassung nach Indikationserweiterung, Stand 02.2023*.
18. Bayer Vital GmbH 2020. *Epidemiology and healthcare resource utilization of patients with type 2 Diabetes Mellitus and chronic kidney disease in Germany*.
19. Bayer Vital GmbH 2022. *Berechnung der Prävalenz und Inzidenz*.
20. Beck H., Titze S. I., Hübner S. et al. 2015. *Heart failure in a cohort of patients with chronic kidney disease: the GCKD study.* PloS one 10 (4), S. e0122552.
21. Bello A. K., Alrukhaimi M., Ashuntantang G. E. et al. 2017. *Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action.* Kidney international supplements 7 (2), S. 122–129.
22. Bergmann C., Guay-Woodford L. M., Harris P. C. et al. 2018. *Polycystic kidney disease.* Nature reviews. Disease primers 4 (1), S. 50.
23. Berrut G., Bouhanick B., Fabbri P. et al. 1997. *Microalbuminuria as a predictor of a drop in glomerular filtration rate in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension.* Clinical nephrology 48 (2), S. 92–97.
24. Bidani A. K. und Griffin K. A. 2004. *Pathophysiology of hypertensive renal damage: implications for therapy.* Hypertension (Dallas, Tex. : 1979) 44 (5), S. 595–601.
25. Bikbov B., Purcell C. A., Levey A. S. et al. 2020. *Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.* Lancet (London, England) 395 (10225), S. 709–733.
26. BMG 2021a. *Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2*. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/diabetes.html, abgerufen am: 04.01.2023.
27. BMG 2021b. *Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13: GKV - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2020*. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
28. Bonacina F., Baragetti A., Catapano A. L. et al. 2019. *The Interconnection Between Immuno-Metabolism, Diabetes, and CKD.* Current diabetes reports 19 (5), S. 21.
29. Bramlage P., Lanzinger S., Hess E. et al. 2020. *Renal function deterioration in adult patients with type-2 diabetes.* BMC nephrology 21 (1), S. 312.

30. Bramlage P., Lanzinger S., van Mark G. et al. 2019. *Patient and disease characteristics of type-2 diabetes patients with or without chronic kidney disease: an analysis of the German DPV and DIVE databases.* Cardiovascular Diabetology 18 (1), S. 33.

31. Brantsma A. H., Bakker S. J. L., Hillege H. L. et al. 2008. *Cardiovascular and renal outcome in subjects with K/DOQI stage 1-3 chronic kidney disease: the importance of urinary albumin excretion.* Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 23 (12), S. 3851–3858.

32. Brantsma A. H., Bakker S. J. L., Zeeuw D. de et al. 2006. *Urinary albumin excretion as a predictor of the development of hypertension in the general population.* Journal of the American Society of Nephrology : JASN 17 (2), S. 331–335.

33. Brück K., Stel V. S., Gambaro G. et al. 2016. *CKD Prevalence Varies across the European General Population.* Journal of the American Society of Nephrology : JASN 27 (7), S. 2135–2147.

34. Buonafine M., Bonnard B. und Jaisser F. 2018. *Mineralocorticoid Receptor and Cardiovascular Disease.* American journal of hypertension 31 (11), S. 1165–1174.

35. Burke M., Pabbidi M. R., Farley J. et al. 2014. *Molecular mechanisms of renal blood flow autoregulation.* Current vascular pharmacology 12 (6), S. 845–858.

36. Calvo-Hueros J. I., Martín-Hidalgo-Barquero M. V., Morales-Gabardino J. A. et al. 2021. *Chronic kidney disease prevalence and cardiovascular risk in a cohort of patients with type 2 diabetes followed for 10 years in Badajoz (Spain). An observational study.* Primary care diabetes 15 (2), S. 391–396.

37. CDC 2021. *Type 2 Diabetes*: *(Webpage)*. Verfügbar unter: https://www.cdc.gov/diabetes/basics/type2.html, abgerufen am: 04.01.2023.

38. Chatterjee S., Khunti K. und Davies M. J. 2017. *Type 2 diabetes.* Lancet (London, England) 389 (10085), S. 2239–2251.

39. Chen T. K., Knicely D. H. und Grams M. E. 2019. *Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review.* JAMA 322 (13), S. 1294–1304.

40. Cho N. H., Shaw J. E., Karuranga S. et al. 2018. *IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045.* Diabetes research and clinical practice 138, S. 271–281.

41. Chobanian A. V., Bakris G. L., Black H. R. et al. 2003. *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report.* JAMA 289 (19), S. 2560–2572.

42. Crasto W., Patel V., Davies M. J. et al. 2021. *Prevention of Microvascular Complications of Diabetes.* Endocrinology and metabolism clinics of North America 50 (3), S. 431–455.

43. Cravedi P. und Remuzzi G. 2013. *Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease.* British journal of clinical pharmacology 76 (4), S. 516–523.

44. Cruz M. C., Andrade C., Urrutia M. et al. 2011. *Quality of life in patients with chronic kidney disease.* Clinics (Sao Paulo, Brazil) 66 (6), S. 991–995.
45. Cushman W. C., Evans G. W., Byington R. P. et al. 2010. *Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus.* The New England journal of medicine 362 (17), S. 1575–1585.
46. DDG 2022. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2022*. Verfügbar unter: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user_upload/Gesundheitsbericht_2022_final.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
47. de Boer I. H., Rue T. C., Hall Y. N. et al. 2011. *Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States.* JAMA 305 (24), S. 2532–2539.
48. DEGAM 2019. *Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-048l_S3_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz__2021-01.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
49. Delanaye P., Jager K. J., Bökenkamp A. et al. 2019. *CKD: A Call for an Age-Adapted Definition.* Journal of the American Society of Nephrology : JASN 30 (10), S. 1785–1805.
50. Denic A., Lieske J. C., Chakkera H. A. et al. 2017. *The Substantial Loss of Nephrons in Healthy Human Kidneys with Aging.* Journal of the American Society of Nephrology : JASN 28 (1), S. 313–320.
51. Destatis 2022. *Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 2011)*. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html, abgerufen am: 04.01.2023.
52. D'Marco L., Puchades M. J., Gandía L. et al. 2021. *Finerenone: A Potential Treatment for Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Mellitus.* TouchREVIEWS in endocrinology 17 (2), S. 84–87.
53. Drivsholm T., Fine Olivarius N. de, Nielsen A. B. S. et al. 2005. *Symptoms, signs and complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients, and their relationship to glycaemia, blood pressure and weight.* Diabetologia 48 (2), S. 210–214.
54. Eckardt K.-U., Coresh J., Devuyst O. et al. 2013. *Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden.* Lancet (London, England) 382 (9887), S. 158–169.
55. Escobar C., Palacios B., Aranda U. et al. 2021. *Costs and healthcare utilisation of patients with chronic kidney disease in Spain.* BMC health services research 21 (1), S. 536.
56. Fletcher B., Gulanick M. und Lamendola C. 2002. *Risk factors for type 2 diabetes mellitus.* The Journal of cardiovascular nursing 16 (2), S. 17–23.

57. Fox C. S., Matsushita K., Woodward M. et al. 2012. *Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis.* Lancet (London, England) 380 (9854), S. 1662–1673.

58. Frei U. und Schober-Halstenberg H.-J. 2008. *Nierenersatztherapie in Deutschland*: *Bericht über Dialysebehandlung und Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2005-2006*. Verfügbar unter: https://www.bundesverband-niere.de/wp-content/uploads/2019/02/QuaSi-Niere-Bericht_2005-2006.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.

59. Gæde P., Oellgaard J., Carstensen B. et al. 2016. *Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial.* Diabetologia 59 (11), S. 2298–2307.

60. Gaitonde D. Y., Cook D. L. und Rivera I. M. 2017. *Chronic Kidney Disease: Detection and Evaluation.* American family physician 96 (12), S. 776–783.

61. Gansevoort R. T., Correa-Rotter R., Hemmelgarn B. R. et al. 2013. *Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention.* Lancet (London, England) 382 (9889), S. 339–352.

62. Gansevoort R. T., Matsushita K., van der Velde M. et al. 2011. *Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts.* Kidney international 80 (1), S. 93–104.

63. Go A. S., Chertow G. M., Fan D. et al. 2004. *Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization.* The New England journal of medicine 351 (13), S. 1296–1305.

64. Goffrier B, Schulz Mandy und Bätzing-Feigenbaum J 2017. *Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015*. Verfügbar unter: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/79/VA-79-Bericht_Final.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.

65. González-Pérez A., Saéz M. E., Vizcaya D. et al. 2020. *Impact of chronic kidney disease definition on assessment of its incidence and risk factors in patients with newly diagnosed type 1 and type 2 diabetes in the UK: A cohort study using primary care data from the United Kingdom.* Primary care diabetes 14 (4), S. 381–387.

66. Hager M. R., Narla A. D. und Tannock L. R. 2017. *Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease.* Reviews in endocrine & metabolic disorders 18 (1), S. 29–40.

67. Hagnäs M., Sundqvist H., Jokelainen J. et al. 2020. *The prevalence of chronic kidney disease and screening of renal function in type 2 diabetic patients in Finnish primary healthcare.* Primary care diabetes 14 (6), S. 639–644.

68. Haller H. 2015. *Interstitielle Fibrose der Niere.* Der nephrologe 10 (5), S. 389–391.

69. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S. G. et al. 1998. *Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the*

Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet (London, England) 351 (9118), S. 1755–1762.

70. Heerspink H. J. L. und Zeeuw D. de 2011. *The kidney in type 2 diabetes therapy.* The review of diabetic studies : RDS 8 (3), S. 392–402.
71. Heidemann C., Du Y., Schubert I. et al. 2013. *Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1).* Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 56 (5-6), S. 668–677.
72. Herzog C. A., Asinger R. W., Berger A. K. et al. 2011. *Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).* Kidney international 80 (6), S. 572–586.
73. Hill N. R., Fatoba S. T., Oke J. L. et al. 2016. *Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis.* PloS one 11 (7), S. e0158765.
74. House A. A., Wanner C., Sarnak M. J. et al. 2019. *Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference.* Kidney international 95 (6), S. 1304–1317.
75. Hu F. B., Manson J. E., Stampfer M. J. et al. 2001. *Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women.* The New England journal of medicine 345 (11), S. 790–797.
76. IDF 2021. *IDF Diabetes Atlas: 10th edition*. Verfügbar unter: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
77. Iwagami M., Caplin B., Smeeth L. et al. 2018. *Chronic kidney disease and cause-specific hospitalisation: a matched cohort study using primary and secondary care patient data.* The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners 68 (673), S. e512-e523.
78. Jager K. J., Kovesdy C., Langham R. et al. 2019. *A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases.* Kidney international 96 (5), S. 1048–1050.
79. Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K. et al. 2013. *Chronic kidney disease: global dimension and perspectives.* Lancet (London, England) 382 (9888), S. 260–272.
80. Joyce E., Glasner P., Ranganathan S. et al. 2017. *Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring.* Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 32 (4), S. 577–587.
81. Kähm K., Laxy M., Schneider U. et al. 2018. *Health Care Costs Associated With Incident Complications in Patients With Type 2 Diabetes in Germany.* Diabetes care 41 (5), S. 971–978.
82. Kaiser N., Sasson S., Feener E. P. et al. 1993. *Differential regulation of glucose transport and transporters by glucose in vascular endothelial and smooth muscle cells.* Diabetes 42 (1), S. 80–89.

83. KDIGO 2012a. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease*. Verfügbar unter: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-Anemia%20GL.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
84. KDIGO 2012b. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease*. Verfügbar unter: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-Blood-Pressure-Guideline-English.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
85. KDIGO 2013a. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Verfügbar unter: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
86. KDIGO 2013b. *KDIGO 2013 Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease*. Verfügbar unter: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/Lipids/KDIGO%20Lipid%20Management%20Guideline%202013.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
87. KDIGO 2022. *KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease*. Verfügbar unter: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/10/KDIGO-2022-Clinical-Practice-Guideline-for-Diabetes-Management-in-CKD.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
88. Kolkhof P., Jaisser F., Kim S.-Y. et al. 2016. *Steroidal and Novel Non-steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Heart Failure and Cardiorenal Diseases: Comparison at Bench and Bedside.* Handbook of experimental pharmacology 243, S. 271–305.
89. Kopple J. D. 2010. *Obesity and chronic kidney disease.* Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation 20 (5 Suppl), S. S29-30.
90. Korbut A. I., Klimontov V. V., Vinogradov I. V. et al. 2019. *Risk factors and urinary biomarkers of non-albuminuric and albuminuric chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes.* World journal of diabetes 10 (11), S. 517–533.
91. Kottgen A., Russell S. D., Loehr L. R. et al. 2007. *Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study.* Journal of the American Society of Nephrology : JASN 18 (4), S. 1307–1315.
92. Kovesdy C. P., Furth S. und Zoccali C. 2017. *Obesity and kidney disease: Hidden consequences of the epidemic.* Physiology international 104 (1), S. 1–14.
93. Ku E., Lee B. J., Wei J. et al. 2019. *Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019.* American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 74 (1), S. 120–131.
94. Lee B. T., Ahmed F. A., Hamm L. L. et al. 2015. *Association of C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6 with chronic kidney disease.* BMC nephrology 16, S. 77.

95. Lee M., Saver J. L., Chang K.-H. et al. 2010. *Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis.* BMJ (Clinical research ed.) 341, S. c4249.

96. Levey A. S., Becker C. und Inker L. A. 2015. *Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review.* JAMA 313 (8), S. 837–846.

97. Levey A. S. und Coresh J. 2012. *Chronic Kidney Disease.* Lancet (London, England) 379 (9811), S. 165–180.

98. Levey A. S., Jong P. E. de, Coresh J. et al. 2011. *The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report.* Kidney international 80 (1), S. 17–28.

99. Liang X., Ye M., Tao M. et al. 2020. *The association between dyslipidemia and the incidence of chronic kidney disease in the general Zhejiang population: a retrospective study.* BMC nephrology 21 (1), S. 252.

100. Lin Y.-C., Chang Y.-H., Yang S.-Y. et al. 2018. *Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease.* Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi 117 (8), S. 662–675.

101. Liu J., Ren Z.-H., Qiang H. et al. 2020. *Trends in the incidence of diabetes mellitus: results from the Global Burden of Disease Study 2017 and implications for diabetes mellitus prevention.* BMC public health 20 (1), S. 1415.

102. López-Novoa J. M., Martínez-Salgado C., Rodríguez-Peña A. B. et al. 2010. *Common pathophysiological mechanisms of chronic kidney disease: therapeutic perspectives.* Pharmacology & therapeutics 128 (1), S. 61–81.

103. Martin-Taboada M., Vila-Bedmar R. und Medina-Gómez G. 2021. *From Obesity to Chronic Kidney Disease: How Can Adipose Tissue Affect Renal Function?* Nephron 145 (6), S. 609–613.

104. Masson P., Webster A. C., Hong M. et al. 2015. *Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis.* Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 30 (7), S. 1162–1169.

105. Matsushita K., van der Velde M., Astor B. C. et al. 2010. *Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis.* Lancet (London, England) 375 (9731), S. 2073–2081.

106. McMahon G. M., Preis S. R., Hwang S.-J. et al. 2014. *Mid-adulthood risk factor profiles for CKD.* Journal of the American Society of Nephrology : JASN 25 (11), S. 2633–2641.

107. Mogensen C. E. 1984. *Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes.* The New England journal of medicine 310 (6), S. 356–360.

108. Molitch M. E., DeFronzo R. A., Franz M. J. et al. 2003. *Diabetic nephropathy.* Diabetes care 26 Suppl 1, S. S94-8.

109. Mora-Fernández C., Domínguez-Pimentel V., Fuentes M. M. de et al. 2014. *Diabetic kidney disease: from physiology to therapeutics.* The Journal of physiology 592 (18), S. 3997–4012.

110. Muntner P., Anderson A., Charleston J. et al. 2010. *Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study.* American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 55 (3), S. 441–451.

111. National Kidney Foundation 2022. *Frequently asked questions about GFR estimates*. Verfügbar unter: https://www.kidney.org/sites/default/files/441-8491_2202_faqs_aboutgfr_v5.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.

112. Neuen B. L., Chadban S. J., Demaio A. R. et al. 2017. *Chronic kidney disease and the global NCDs agenda.* BMJ global health 2 (2), S. e000380.

113. Nichols G. A., Déruaz-Luyet A., Brodovicz K. G. et al. 2020. *Kidney disease progression and all-cause mortality across estimated glomerular filtration rate and albuminuria categories among patients with vs. without type 2 diabetes.* BMC nephrology 21 (1), S. 167.

114. Ninomiya T., Perkovic V., Galan B. E. de et al. 2009. *Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes.* Journal of the American Society of Nephrology : JASN 20 (8), S. 1813–1821.

115. Pitt B., Filippatos G., Agarwal R. et al. 2021. *Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes.* The New England journal of medicine 385 (24), S. 2252–2263.

116. Plantinga L. C., Boulware L. E., Coresh J. et al. 2008. *Patient awareness of chronic kidney disease: trends and predictors.* Archives of internal medicine 168 (20), S. 2268–2275.

117. Pugh D., Gallacher P. J. und Dhaun N. 2019. *Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease.* Drugs 79 (4), S. 365–379.

118. Radi Z. A. 2019. *Kidney Pathophysiology, Toxicology, and Drug-Induced Injury in Drug Development.* International journal of toxicology 38 (3), S. 215–227.

119. Reichel H., Zee J., Tu C. et al. 2020. *Chronic kidney disease progression and mortality risk profiles in Germany: results from the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study.* Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 35 (5), S. 803–810.

120. Reidy K., Kang H. M., Hostetter T. et al. 2014. *Molecular mechanisms of diabetic kidney disease.* The Journal of clinical investigation 124 (6), S. 2333–2340.

121. RKI 2019. *Nationale Diabetes-Surveillance am Robert Koch-Institut - Diabetes in Deutschland*. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Diabetes_Surveillance/Diabetesbericht.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 04.01.2023.

122. Ronco C. und Bellomo R. 2002. *Acute renal failure and multiple organ dysfunction in the ICU: from renal replacement therapy (RRT) to multiple organ support therapy (MOST).* The International journal of artificial organs 25 (8), S. 733–747.

123. Rosario R. F. und Wesson D. E. 2006. *Primary hypertension and nephropathy.* Current opinion in nephrology and hypertension 15 (2), S. 130–134.

124. Schmidt C., Reitzle L., Dreß J. et al. 2020. *Prävalenz und Inzidenz des dokumentierten Diabetes mellitus – Referenzauswertung für die Diabetes-Surveillance auf Basis von Daten aller gesetzlich Krankenversicherten.* Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 63 (1), S. 93–102.

125. Schmitt R. 2022. *Blockierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems: Einfluss auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung.* Der nephrologe 17 (1), S. 26–33.

126. Schrier R. W., Estacio R. O., Esler A. et al. 2002. *Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes.* Kidney international 61 (3), S. 1086–1097.

127. Spoelstra-de Man A. M., Brouwer C. B., Stehouwer C. D. et al. 2001. *Rapid progression of albumin excretion is an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria.* Diabetes care 24 (12), S. 2097–2101.

128. Stolpe S., Kowall B., Scholz C. et al. 2021. *High Unawareness of Chronic Kidney Disease in Germany.* International journal of environmental research and public health 18 (22), S. 11752.

129. Störk S., Handrock R., Jacob J. et al. 2017. *Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study.* Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society 106 (11), S. 913–922.

130. Tamayo T., Brinks R., Hoyer A. et al. 2016. *The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany.* Deutsches Arzteblatt international 113 (11), S. 177–182.

131. Tanner R. M., Gutiérrez O. M., Judd S. et al. 2013. *Geographic variation in CKD prevalence and ESRD incidence in the United States: results from the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study.* American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 61 (3), S. 395–403.

132. Thomas M. C., Brownlee M., Susztak K. et al. 2015. *Diabetic kidney disease.* Nature reviews. Disease primers 1, S. 15018.

133. Thompson S., James M., Wiebe N. et al. 2015. *Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function.* Journal of the American Society of Nephrology : JASN 26 (10), S. 2504–2511.

134. Tonelli M., Wiebe N., Culleton B. et al. 2006. *Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review.* Journal of the American Society of Nephrology : JASN 17 (7), S. 2034–2047.

135. Tönnies T., Röckl S., Hoyer A. et al. 2019. *Projected number of people with diagnosed Type 2 diabetes in Germany in 2040.* Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association 36 (10), S. 1217–1225.

136. Toth-Manikowski S. und Atta M. G. 2015. *Diabetic Kidney Disease: Pathophysiology and Therapeutic Targets.* Journal of diabetes research 2015, S. 697010.

137. Trocchi P., Girndt M., Scheidt-Nave C. et al. 2017. *Impact of the estimation equation for GFR on population-based prevalence estimates of kidney dysfunction.* BMC nephrology 18 (1), S. 341.

138. Tucker P. S., Scanlan A. T. und Dalbo V. J. 2015. *Chronic kidney disease influences multiple systems: describing the relationship between oxidative stress, inflammation, kidney damage, and concomitant disease.* Oxidative medicine and cellular longevity 2015, S. 806358.

139. Tuot D. S. und Plantinga L. C. 2011. *What patients don't know may hurt them: knowledge and the perception of knowledge among patients with CKD.* Kidney international 80 (12), S. 1256–1257.

140. Ueki K., Sasako T., Okazaki Y. et al. 2021. *Multifactorial intervention has a significant effect on diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes.* Kidney international 99 (1), S. 256–266.

141. USRDS 2018. *Annual Data Report 2018. Chronic Kidney Disease (CKD) in the United States - Chapter 4: Cardiovascular Disease in Patients with CKD*. Verfügbar unter: https://www.niddk.nih.gov/-/media/Files/USRDS/2018-Previous-ADR/Volume-1/Chapter/v1_c04_ckd_cvd_18_usrds.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.

142. USRDS 2021a. *Annual Data Report 2021. Chronic Kidney Disease - Chapter 1: CKD in the General Population*. Verfügbar unter: https://adr.usrds.org/2021/chronic-kidney-disease/1-ckd-in-the-general-population, abgerufen am: 04.01.2023.

143. USRDS 2021b. *Annual Data Report 2021. End Stage Renal Disease - Chapter 1: Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Treatment Modalities*. Verfügbar unter: https://adr.usrds.org/2021/end-stage-renal-disease/1-incidence-prevalence-patient-characteristics-and-treatment-modalities, abgerufen am: 04.01.2023.

144. Vaziri N. D. und Norris K. 2011. *Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease.* Blood purification 31 (1-3), S. 189–196.

145. Viasus D., Garcia-Vidal C., Cruzado J. M. et al. 2011. *Epidemiology, clinical features and outcomes of pneumonia in patients with chronic kidney disease.* Nephrology, dialysis,

transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 26 (9), S. 2899–2906.

146. Waheed S., Matsushita K., Sang Y. et al. 2012. *Combined association of albuminuria and cystatin C-based estimated GFR with mortality, coronary heart disease, and heart failure outcomes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.* American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 60 (2), S. 207–216.

147. Wanner C. und Lopau K. 2020. *Diabetische Nephropathie: Die neue Rolle der Niere.* Deutsches Ärzteblatt Online 117, S. 4–7.

148. Webster A. C., Nagler E. V., Morton R. L. et al. 2017. *Chronic Kidney Disease*: *(Review).* Lancet (London, England) 389 (10075), S. 1238–1252.

149. Wen C. P., Chang C. H., Tsai M. K. et al. 2017. *Diabetes with early kidney involvement may shorten life expectancy by 16 years.* Kidney international 92 (2), S. 388–396.

150. Wiederkehr M., Toto R., Fenves A. Z. et al. 2005. *Hypertension and the kidney.* Seminars in nephrology 25 (4), S. 236–245.

151. Wu B., Bell K., Stanford A. et al. 2016. *Understanding CKD among patients with T2DM: prevalence, temporal trends, and treatment patterns-NHANES 2007-2012.* BMJ open diabetes research & care 4 (1), S. e000154.

152. Wyld M. L. R., Lee C. M. Y., Zhuo X. et al. 2015. *Cost to government and society of chronic kidney disease stage 1-5: a national cohort study.* Internal medicine journal 45 (7), S. 741–747.

153. Xie X., Liu Y., Perkovic V. et al. 2016. *Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials.* American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 67 (5), S. 728–741.

154. Zhang L., Wang F., Wang L. et al. 2012. *Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey.* Lancet (London, England) 379 (9818), S. 815–822.

155. Zhao Z., Huo L., Wang L. et al. 2019. *Survival of Chinese people with type 2 diabetes and diabetic kidney disease: a cohort of 12 -year follow-up.* BMC public health 19 (1), S. 1498.

156. Zhou B., Lu Y., Hajifathalian K. et al. 2016. *Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4·4 million participants.* Lancet (London, England) 387 (10027), S. 1513–1530.

157. Zoccali C., Vanholder R., Massy Z. A. et al. 2017. *The systemic nature of CKD.* Nature reviews. Nephrology 13 (6), S. 344–358.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-modus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Finerenon (KERENDIA®)	Erwachsene Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM	kontinuierlich einmal täglich oral eine Filmtablette à 10 oder 20 mg[a]	365 Behandlungen	1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
SoC	Erwachsene Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM	patientenindividuell unterschiedlich		

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

a: Die empfohlene Tagesdosis beträgt 20 mg Finerenon einmal täglich. Gemäß Fachinformation kann Finerenon jedoch auch in der Wirkstärke 10 mg kontinuierlich angewendet werden.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Finerenon basieren auf der Fachinformation zu KERENDIA® (Bayer AG 2023). Finerenon liegt als Filmtablette in den Wirkstärken 10 und 20 mg vor. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Tagesdosis 20 mg Finerenon einmal täglich. In Abhängigkeit von eGFR und Serumkalium können beide Wirkstärken sowohl zur Einleitung als auch zur Fortsetzung der Behandlung eingesetzt werden. Für die Angaben zu Finerenon wird im Folgenden von einer kontinuierlichen, einmal täglichen Dauerbehandlung mit einer Erhaltungsdosis von 10 oder 20 mg ausgegangen.

Als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde vom G-BA eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der CKD und des T2DM festgelegt. Da die Optimierung der Standardtherapie patientenindividuell vorzunehmen ist, lassen sich für die zVT keine allgemeinen Angaben zum Behandlungsmodus machen. Je nach Therapiesituation des einzelnen Patienten können unterschiedliche Behandlungsmodi vorliegen.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Finerenon (KERENDIA®)	Erwachsene Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM	kontinuierlich einmal täglich oral eine Filmtablette à 10 oder 20 mg[a]	365 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
SoC	Erwachsene Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM	patientenindividuell unterschiedlich	
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. a: Die empfohlene Tagesdosis beträgt 20 mg Finerenon einmal täglich. Gemäß Fachinformation kann Finerenon jedoch auch in der Wirkstärke 10 mg kontinuierlich angewendet werden. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** **(gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Finerenon (KERENDIA®)	Erwachsene Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM	365 Tage	1 Filmtablette (10 oder 20 mg)[a]	365 Filmtabletten (Erhaltungsdosis: 10 oder 20 mg/Tag)[a]
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
SoC	Erwachsene Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM	patientenindividuell unterschiedlich		
a: Die empfohlene Tagesdosis beträgt 20 mg Finerenon einmal täglich. Gemäß Fachinformation kann Finerenon jedoch auch in der Wirkstärke 10 mg kontinuierlich angewendet werden. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

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

Die Angaben zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels Finerenon basieren auf der Fachinformation zu KERENDIA® (Bayer AG 2023). Als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde vom G-BA eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der CKD und des T2DM festgelegt. Da die Optimierung der Standardtherapie patientenindividuell vorzunehmen ist, lassen sich für die zVT keine allgemeinen Angaben zum Verbrauch machen. Je nach Therapiesituation kann der Arzneimittelverbrauch des einzelnen Patienten unterschiedlich sein.

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel		
Finerenon (KERENDIA®)	355,73 €	321,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
SoC	patientenindividuell unterschiedlich	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

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

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels Finerenon beziehen sich auf die wirtschaftlichsten Packungen des Fertigarzneimittels KERENDIA® mit der Erhaltungsdosis von 10 oder 20 mg. Gemäß Lauer-Taxe (Stand 01.02.2023) sind dies die N3-Packungen mit 98 Filmtabletten. Der Apothekenverkaufspreis einer Packung beträgt unabhängig von der Wirkstärke 355,73 €. Zur Ermittlung der zu Lasten der GKV anfallenden Kosten werden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130a Absatz 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V in Höhe von 12% (Herstellerabschlag, entspricht hier 32,69 €) und § 130 SGB V in Höhe von 2,00 € (Apothekenabschlag) abgezogen. Nach Abzug dieser gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich für Finerenon Kosten in Höhe von 321,04 € pro Packung.

Als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde vom G-BA eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der CKD und des T2DM festgelegt. Da die Optimierung der Standardtherapie patientenindividuell vorzunehmen ist, können die angewendeten Arzneimittel sowie deren Kosten für den einzelnen Patienten unterschiedlich sein.

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 3-17 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 3-17: 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				
Finerenon (KERENDIA®)	Erwachsene Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM	keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
SoC	Erwachsene Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM	patientenindividuell unterschiedlich		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels Finerenon bestehen keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen im Vergleich zur zVT. Im Zusammenhang mit der Anwendung von Finerenon sind daher keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen erforderlich, deren Kosten berücksichtigt werden müssten.

Gemäß der Fachinformation zu KERENDIA® müssen eGFR und Serumkalium bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn sowie vier Wochen nach Beginn bzw. Wiederaufnahme der Behandlung oder einer Dosiserhöhung von Finerenon gemessen werden. Danach muss das Serumkalium in regelmäßigen Abständen und nach Bedarf auf Basis der Patientencharakteristika und des Serumkaliumspiegels erneut gemessen werden (Bayer AG 2023). Diese Untersuchungen stellen jedoch im Regelfall keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel dar, da sie im Rahmen des allgemeinen Krankheitsmonitorings und/oder zur Optimierung der Standardtherapie im Rahmen der zVT ebenfalls notwendig sind. So soll laut den Leitlinien der KDIGO wie auch der DEGAM die Nierenfunktion (anhand einer Bestimmung der eGFR aus dem Serumkreatinin), der Blutdruck, die Albuminurie und der DM regelmäßig kontrolliert werden (DEGAM 2019; KDIGO 2013). Diese krankheitsbedingten Untersuchungen stellen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dar, da sie der Überwachung der Grunderkrankungen dienen und unabhängig von der Therapie anfallen. Da die Standardtherapie der CKD zudem regelhaft die Anwendung von ACEi oder ARB umfasst (siehe Abschnitt 3.1.2), ist gemäß den Fachinformationen dieser Arzneimittel bei Patienten mit CKD auch im Rahmen der Anwendung der zVT regelhaft eine engmaschige Überwachung des Serumkalium- und Serumkreatininspiegels notwendig (Sanofi 2021; Servier 2021).

Da die Optimierung der Standardtherapie patientenindividuell vorzunehmen ist, lassen sich für die zVT keine allgemeinen Angaben zu regelhaft entstehenden zusätzlich notwendigen GKV-

Leistungen machen. Je nach Therapiesituation des einzelnen Patienten können bei Anwendung der zVT unterschiedliche zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen, die über Routineuntersuchungen zum Monitoring der Krankheitsprogression sowie die bereits genannte regelmäßig Überwachung der Serumkalium- und Serumkreatininspiegel im Rahmen der Behandlung mit ACEi oder ARB hinausgehen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen), sowie Grund- und Versichertenpauschalen werden aufgrund des Krankheitsbildes, das eine kontinuierliche Betreuung der Patienten erfordert, nicht berücksichtigt, da sie unabhängig von der jeweiligen Therapie anfallen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Nicht zutreffend	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels Finerenon entstehen gemäß der Fachinformation zu KERENDIA® keine regelhaften zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (siehe oben). Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen dementsprechend bei der Anwendung von Finerenon nicht an.

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (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 3-19: 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			
Finerenon (KERENDIA®)	Erwachsene Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM	keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
SoC	Erwachsene Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM	patientenindividuell unterschiedlich	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 in Tabelle 3-20 dargestellten Angaben zu den Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und den Jahrestherapiekosten für Finerenon ergeben sich aus den Berechnungen, die in der beigefügten Excel-Tabelle durchgeführt wurden (Bayer Vital GmbH 2023).

Als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde vom G-BA eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der CKD und des T2DM festgelegt. Da die Optimierung der Standardtherapie patientenindividuell vorzunehmen ist, lassen sich für die zVT keine allgemeinen Angaben zu den Arzneimittel- und Jahrestherapiekosten machen.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-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 €**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Finerenon (KERENDIA®)	Erwachsene Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM	1.195,71 €	entfällt	entfällt	1.195,71€
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
SoC	Erwachsene Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM	patientenindividuell unterschiedlich			
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

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.

Finerenon wird angewendet zur Behandlung von CKD mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM bei Erwachsenen. Die Zielpopulation der in diesem Nutzendossier dargestellten Patienten umfasst somit Erwachsene mit eingeschränkter Nierenfunktion bei gleichzeitiger struktureller Nierenschädigung (Albuminurie) und Vorliegen eines T2DM. Die Anzahl der GKV-Patienten im vorliegenden Teilanwendungsgebiet wird gemäß Abschnitt 3.2.5 auf 436.395 bis 493.748 Patienten geschätzt.

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der CKD und des T2DM unter Berücksichtigung der Grunderkrankung(en) und häufiger Komorbiditäten (wie Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen festgelegt. Neben einer patientenindividuellen Behandlung des T2DM und vorhandener Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen umfasse diese laut G-BA nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse den Einsatz von ACEi oder ARB zur Behandlung der CKD, sofern diese in Frage kommen und nicht kontraindiziert oder unverträglich sind. Auch bei sachgerechter Optimierung der Standardtherapie ist der therapeutische Bedarf für Patienten im Anwendungsgebiet von Finerenon weiterhin hoch, da die Progression der CKD sowie das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen häufig nicht verhindert werden können (siehe Abschnitt 3.2.2). Die aktuell zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten wurden nicht speziell für die Behandlung der CKD bei Vorliegen eines T2DM und gleichzeitiger Albuminurie entwickelt und zielen nicht auf die inflammatorischen und fibrotischen Faktoren der CKD ab. Dadurch können Betroffene trotz optimiertem und patientenindividuellem Therapieansatz in der derzeitigen Versorgungssituation nicht ausreichend zielgerichtet behandelt werden.

Patientenpräferenzen

Der an den inflammatorischen und fibrotischen Faktoren der CKD ansetzende neuartige Wirkmechanismus sowie die im klinischen Studienprogramm speziell bei CKD-Patienten mit T2DM und Albuminurie gezeigte renale und kardiovaskuläre Wirksamkeit von Finerenon lassen in der aktuellen Versorgungssituation eine hohe Akzeptanz bei Fachpersonal und Patienten erwarten. Allerdings liegen keine Erkenntnisse und Erhebungen zu Patientenpräferenzen vor.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation besteht für Finerenon eine Kontraindikation bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile, bei gleichzeitiger Behandlung mit starken Cytochrom P450 (CYP) 3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation), wie z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Nelfinavir, Cobicistat, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon, oder beim Vorliegen eines Morbus Addison (Bayer AG 2023).

Besondere Patientengruppen

Eine Behandlung mit Finerenon soll gemäß Fachinformation bei einer eGFR von <25 ml/min/1,73m^2 nicht eingeleitet werden (Bayer AG 2023). Weiterhin sollte bei einem Serumkaliumwert von >5,0 mmol/l eine Behandlung mit Finerenon nicht begonnen werden (Bayer AG 2023). Insbesondere Patienten in späteren CKD-Stadien sind von erhöhten Serumkaliumwerten betroffen (Inker 2019), sodass sich der zu erwartende Versorgungsanteil in dieser Patientengruppe reduziert. Darüber hinaus sollte Finerenon nicht zusammen mit kaliumsparenden Diuretika (z. B. Amilorid, Triamteren) und anderen Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) wie z. B. Eplerenon, Esaxerenon, Spironolacton und Canrenon angewendet werden (Bayer AG 2023). Patienten mit bestehender

Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (Heart Failure with reduced Ejection Fraction; HFrEF) kommen somit häufig nicht für eine Therapie mit Finerenon in Frage, da für diese Patienten eine Empfehlung mit Grad A zur Behandlung mit sMRA besteht (AWMF 2019). Es ist daher anzunehmen, dass der Versorgungsanteil von Finerenon bei Patienten mit bestehender HFrEF, die insbesondere bei fortgeschrittenen CKD-Stadien eine häufige Komorbidität darstellt (siehe Abschnitt 3.2.1), gering sein wird. Auch bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte eine Behandlung mit Finerenon nicht begonnen werden (Bayer AG 2023).

Therapieabbrüche

Bei Finerenon handelt es sich um eine kontinuierliche Dauertherapie. Laut Fachinformation muss bei einem Serumkaliumwert von >5,5 mmol/l die laufende Behandlung mit Finerenon ausgesetzt werden. Gemäß der Fachinformation müssen zudem bei Auftreten einer Hyperkaliämie die lokalen Leitlinien zum Management von Hyperkaliämie befolgt werden. Nach einer vorübergehenden Therapieunterbrechung kann die Behandlung mit 10 mg Finerenon einmal täglich ab einem Serumkaliumwert von ≤5,0 mmol/l wieder aufgenommen werden. Ein dauerhafter Therapieabbruch ist demnach aufgrund der am häufigsten gemeldeten Nebenwirkung von Finerenon nicht erforderlich. Wie viele Patienten die Therapie mit Finerenon in der Regelversorgung aufgrund eines Verträglichkeitsproblems unterbrechen werden müssen, ist derzeit unklar.

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.

Eine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile ist mangels belastbarer Daten nicht möglich. Daher kann auch der Einfluss auf die Jahrestherapiekosten nicht abgeschätzt werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass aufgrund der beschriebenen Einschränkungen für Patienten, die zur Behandlung einer bestehenden HFrEF einen sMRA erhalten, der Versorgungsanteil in dieser Patientengruppe gering sein wird.

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 Bestimmung der Behandlungsdauer und des Verbrauches des zu bewertenden Arzneimittels Finerenon wurden die Angaben aus der Fachinformationen zu KERENDIA® herangezogen (Bayer AG 2023). Angaben zu den Kosten und den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT sind der Lauer-Taxe bzw. den gültigen Fassungen von §130 SGB V und §130a SGB V zum Stand 01.02.2023 entnommen. Angaben im Zusammenhang mit zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel Finerenon wurden aus der Fachinformationen zu KERENDIA® entnommen (Bayer AG 2023). Datengrundlage für die Kostendarstellung sind die Angaben in der Lauer-Taxe zum Stand 01.02.2023.

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. AWMF 2019. *Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz*: *Langfassung, 3. Auflage*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-006l_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2021-09_01.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
2. Bayer AG 2023. *Fachinformation KERENDIA® - Fassung nach Indikationserweiterung, Stand 02.2023*.
3. Bayer Vital GmbH 2023. *Berechnung der Jahrestherapiekosten*.
4. DEGAM 2019. *Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-048l_S3_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz__2021-01.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
5. Inker L. A., Grams M. E., Levey A. S. et al. 2019. *Relationship of Estimated GFR and Albuminuria to Concurrent Laboratory Abnormalities: An Individual Participant Data Meta-analysis in a Global Consortium.* American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 73 (2), S. 206–217.
6. KDIGO 2013. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Verfügbar unter: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
7. Sanofi 2021. *Fachinformation Aprovel®*.
8. Servier 2021. *Fachinformation Coversum®*.

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.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 20 mg Finerenon einmal täglich. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 20 mg Finerenon einmal täglich.

Einleitung der Behandlung

Zur Feststellung, ob mit der Finerenon-Behandlung begonnen werden darf, und zur Ermittlung der Anfangsdosis müssen das Serumkalium und die eGFR bestimmt werden.

Bei einem Serumkaliumwert von ≤4,8 mmol/l kann die Behandlung mit Finerenon begonnen werden. Für Angaben zur Überwachung des Serumkaliums siehe Fortsetzung der Behandlung weiter unten.

Bei einem Serumkaliumwert von >4,8 bis 5,0 mmol/l kann der Beginn der Finerenon-Behandlung unter zusätzlicher Überwachung des Serumkaliums während der ersten vier Wochen auf Basis der Patientencharakteristika und des Serumkaliumspiegels erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bei einem Serumkaliumwert von >5,0 mmol/l sollte nicht mit einer Finerenon-Behandlung begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Die empfohlene Anfangsdosis von Finerenon ergibt sich aus der eGFR wie in Tabelle 3-21 aufgeführt.

Tabelle 3-21: Einleitung der Behandlung mit Finerenon und empfohlene Dosis

eGFR	**Anfangsdosis (einmal täglich)**
≥60 mL/min/1,73 m^2	20 mg
≥25 bis <60 mL/min/1,73 m^2	10 mg
<25 mL/min/1,73 m^2	nicht empfohlen
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Fortsetzung der Behandlung

Serumkalium und eGFR müssen vier Wochen nach Beginn bzw. Wiederaufnahme der Finerenon-Behandlung oder einer Dosiserhöhung von Finerenon (siehe Tabelle 3-22) erneut gemessen werden. Danach muss das Serumkalium in regelmäßigen Abständen und nach Bedarf auf Basis der Patientencharakteristika und des Serumkaliumspiegels erneut gemessen werden. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation.

Tabelle 3-22: Fortsetzung der Finerenon-Behandlung und Dosisanpassung

		Derzeitige Finerenon-Dosis (einmal täglich)	
		10 mg	**20 mg**
Derzeitiger Serum-kaliumwert	≤4,8 mmol/l	auf 20 mg Finerenon einmal täglich erhöhen[a]	20 mg einmal täglich beibehalten
	>4,8 bis 5,5 mmol/l	10 mg einmal täglich beibehalten	20 mg einmal täglich beibehalten
	>5,5 mmol/l	Finerenon aussetzen. Wiederaufnahme mit 10 mg einmal täglich erwägen, wenn Serumkalium ≤5,0 mmol/l.	Finerenon aussetzen. Wiederaufnahme mit 10 mg einmal täglich, wenn Serumkalium ≤5,0 mmol/l.
a: 10 mg einmal täglich beibehalten, wenn die eGFR gegenüber der vorherigen Messung um >30% gesunken ist Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Vergessene Dosis

Eine vergessene Dosis ist einzunehmen, sobald der Patient dies bemerkt, jedoch nur, wenn dies am selben Tag geschieht. Der Patient darf nicht die doppelte Menge einnehmen, wenn die vorherige Einnahme vergessen wurde.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Beginn der Behandlung

Bei Patienten mit einer eGFR von <25 mL/min/1,73 m^2 sollte nicht mit einer Finerenon-Behandlung begonnen werden, da nur begrenzte klinische Daten vorliegen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Fortsetzung der Behandlung

Bei Patienten mit einer eGFR von ≥15 mL/min/1,73 m^2 kann die Behandlung mit Finerenon mit Dosisanpassung auf Basis der Serumkaliumwerte fortgesetzt werden. Die eGFR ist vier Wochen nach Behandlungsbeginn zu messen, um zu bestimmen, ob die Anfangsdosis auf die

empfohlene Tagesdosis von 20 mg angehoben werden kann (siehe Dosierung, Fortsetzung der Behandlung und Tabelle 3-22).

Aufgrund begrenzter klinischer Daten sollte die Finerenon-Behandlung bei Patienten mit Progression zu einer ESRD (eGFR von <15 mL/min/1,73 m^2) beendet werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit

- schwerer Leberfunktionsstörung: Eine Behandlung mit Finerenon sollte nicht begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation). Es liegen keine Daten vor.
- mittelschwerer Leberfunktionsstörung: Es ist keine anfängliche Dosisanpassung erforderlich. Eine zusätzliche Überwachung des Serumkaliums und Anpassung der Überwachung entsprechend der Patientencharakteristika sind zu erwägen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).
- leichter Leberfunktionsstörung: Es ist keine anfängliche Dosisanpassung erforderlich.

Begleitmedikation

Bei Patienten, die Finerenon zusammen mit moderaten oder schwachen CYP3A4-Inhibitoren, Kaliumergänzungsmitteln, Trimethoprim oder Trimethoprim/Sulfamethoxazol einnehmen, ist eine zusätzliche Überwachung des Serumkaliums sowie die Anpassung der Überwachung auf Basis der Patientencharakteristika zu erwägen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die Behandlungsentscheidungen für Finerenon sind anhand von Tabelle 3-22 zu treffen (Dosierung, Fortsetzen der Behandlung). Bei Patienten, die Trimethoprim oder Trimethoprim/ Sulfamethoxazol einnehmen müssen, muss Finerenon unter Umständen vorübergehend abgesetzt werden. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation.

Körpergewicht

Eine Dosisanpassung auf Basis des Körpergewichts ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Finerenon bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Tabletten können mit einem Glas Wasser und mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Die Tabletten dürfen nicht zusammen mit Grapefruit oder Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Zerstoßen der Tabletten

Für Patienten, die nicht in der Lage sind, ganze Tabletten zu schlucken, können KERENDIA® Tabletten unmittelbar vor der Einnahme zerstoßen und mit Wasser oder weicher Nahrung wie Apfelmus gemischt werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation), wie z. B.
    - Itraconazol
    - Ketoconazol
    - Ritonavir
    - Nelfinavir
    - Cobicistat
    - Clarithromycin
    - Telithromycin
    - Nefazodon
- Morbus Addison

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hyperkaliämie

Bei mit Finerenon behandelten Patienten wurde Hyperkaliämie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Einige Patienten haben ein höheres Risiko eine Hyperkaliämie zu entwickeln. Risikofaktoren sind unter anderem niedrige eGFR, erhöhte Serumkaliumspiegel und frühere Episoden einer Hyperkaliämie. Bei diesen Patienten ist eine engmaschigere Überwachung zu erwägen.

Beginn und Fortsetzen der Behandlung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Bei einem Serumkaliumwert von >5,0 mmol/l sollte nicht mit einer Finerenon-Behandlung begonnen werden. Bei einem Serumkaliumwert von >4,8 bis 5,0 mmol/l kann der Beginn der Finerenon-Behandlung unter zusätzlicher Überwachung des Serumkaliums während der ersten vier Wochen auf Basis der Patientencharakteristika und des Serumkaliumspiegels erwogen werden.

Bei einem Serumkaliumwert von >5,5 mmol/l muss die laufende Finerenon-Behandlung ausgesetzt werden. Lokale Leitlinien für das Management der Hyperkaliämie müssen befolgt

werden. Ab einem Serumkaliumwert von ≤5,0 mmol/l kann die Behandlung mit 10 mg Finerenon einmal täglich wieder aufgenommen werden.

Überwachung

Serumkalium und eGFR müssen bei allen Patienten vier Wochen nach Beginn bzw. Wiederaufnahme der Finerenon-Behandlung oder einer Dosiserhöhung von Finerenon erneut gemessen werden. Danach muss das Serumkalium in regelmäßigen Abständen und nach Bedarf auf Basis der Patientencharakteristika und des Serumkaliumspiegels erneut gemessen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Begleitmedikation

Das Risiko für eine Hyperkaliämie kann auch bei Einnahme von Begleitmedikationen ansteigen, welche den Serumkaliumspiegel erhöhen können (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Siehe auch Gleichzeitige Anwendung von Substanzen, welche die Finerenon-Exposition beeinflussen.

Finerenon sollte nicht zusammen mit folgenden Arzneimitteln angewendet werden:

- Kaliumsparende Diuretika (z. B. Amilorid, Triamteren)
- Andere MRA, wie z. B. Eplerenon, Esaxerenon, Spironolacton und Canrenon.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Finerenon mit folgenden Arzneimitteln ist Vorsicht geboten und der Serumkaliumwert ist zu überwachen:

- Kaliumergänzungsmittel
- Trimethoprim oder Trimethoprim/Sulfamethoxazol. Unter Umständen muss Finerenon vorübergehend abgesetzt werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Das Risiko für eine Hyperkaliämie erhöht sich mit abnehmender Nierenfunktion. Die Nierenfunktion sollte laufend nach Bedarf gemäß der üblichen klinischen Praxis überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Beginn der Behandlung

Bei Patienten mit einer eGFR von <25 mL/min/1,73 m^2 sollte nicht mit einer Finerenon-Behandlung begonnen werden, da nur begrenzte klinische Daten vorliegen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Fortsetzen der Behandlung

Aufgrund begrenzter klinischer Daten sollte die Finerenon-Behandlung bei Patienten mit Progression zu einer ESRD (eGFR von <15 mL/min/1,73 m^2) beendet werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte nicht mit einer Finerenon-Behandlung begonnen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Diese Patientengruppe wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation), es wird jedoch ein signifikanter Anstieg der Finerenon-Exposition erwartet.

Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung erfordert die Anwendung von Finerenon aufgrund des Anstiegs der Finerenon-Exposition möglicherweise eine zusätzliche Überwachung. Eine zusätzliche Überwachung des Serumkaliums sowie die Anpassung der Überwachung entsprechend der Patientencharakteristika ist zu erwägen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Herzinsuffizienz

Patienten mit diagnostizierter HFrEF und Klasse II-IV laut New York Heart Association waren von den klinischen Phase III-Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Gleichzeitige Anwendung von Substanzen, die die Finerenon-Exposition beeinflussen

Moderate und schwache CYP3A4-Inhibitoren

Bei Anwendung von Finerenon zusammen mit moderaten oder schwachen CYP3A4-Inhibitoren sollte der Serumkaliumspiegel überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).

Starke und moderate CYP3A4-Induktoren

Finerenon sollte nicht zusammen mit starken oder moderaten CYP3A4-Induktoren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Grapefruit

Grapefruits oder Grapefruitsaft sollten während der Behandlung mit Finerenon nicht verzehrt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).

Embryofetale Toxizität

Finerenon darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen für die Mutter und das Risiko für das ungeborene Kind wurden sorgfältig abgewogen. Wenn eine Frau während der Einnahme von Finerenon schwanger wird, ist sie über die potenziellen Risiken für das ungeborene Kind zu informieren. Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass sie während der Behandlung mit Finerenon eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden müssen. Frauen sind darauf hinzuweisen, dass sie während der Behandlung mit Finerenon nicht stillen dürfen. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.6 und 5.3 der Fachinformation.

Informationen zu den sonstigen Bestandteilen

KERENDIA® enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

KERENDIA® enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu natriumfrei.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Die Elimination von Finerenon erfolgt nahezu ausschließlich über den CYP-vermittelten oxidativen Metabolismus (vorwiegend CYP3A4 [90%], mit einem kleinen Anteil von CYP2C8 [10%]).

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

Starke CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von KERENDIA® mit Itraconazol, Clarithromycin und anderen starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Ritonavir, Nelfinavir, Cobicistat, Telithromycin oder Nefazodon) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation), da ein beträchtlicher Anstieg der Finerenon-Exposition zu erwarten ist.

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Starke und moderate CYP3A4-Induktoren

KERENDIA® sollte nicht gleichzeitig mit Rifampicin und anderen starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut) oder mit Efavirenz und anderen moderaten CYP3A4-Induktoren angewendet werden. Diese CYP3A4-Induktoren senken voraussichtlich die Plasmakonzentration von Finerenon beträchtlich, was zu einer Abschwächung der therapeutischen Wirkung führt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bestimmte Arzneimittel, die das Serumkalium erhöhen

KERENDIA® sollte nicht gleichzeitig mit kaliumsparenden Diuretika (z. B. Amilorid, Triamteren) und anderen MRA (z. B. Eplerenon, Esaxerenon, Spironolacton, Canrenon) angewendet werden. Es ist zu erwarten, dass diese Arzneimittel das Hyperkaliämie-Risiko erhöhen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Grapefruit

Grapefruits oder Grapefruitsaft sollten während der Behandlung mit Finerenon nicht verzehrt werden, da dies voraussichtlich zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Finerenon durch Inhibition von CYP3A4 führt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation).

Gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht

Moderate CYP3A4-Inhibitoren

In einer klinischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Erythromycin (500 mg dreimal täglich) zu einem 3,5-fachen Anstieg der Area under the Curve (AUC) und einem 1,9-fachen Anstieg der maximalen Konzentration (C_{max}) von Finerenon. In einer anderen klinischen Studie führte die Anwendung von Verapamil (240 mg Retardtablette einmal täglich) zu einem 2,7- bzw. 2,2-fachen Anstieg der AUC bzw. C_{max} von Finerenon.

Da der Serumkaliumspiegel ansteigen kann, wird eine Überwachung des Serumkaliums empfohlen, insbesondere bei Behandlungsbeginn und bei Dosierungsänderung von Finerenon oder des CYP3A4-Inhibitors (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation).

Schwache CYP3A4-Inhibitoren

Die Physiologie-basierten pharmakokinetischen Simulationen deuten darauf hin, dass Fluvoxamin (100 mg zweimal täglich) die AUC (1,6-fach) und C_{max} (1,4-fach) von Finerenon erhöht.

Da der Serumkaliumspiegel ansteigen kann, wird eine Überwachung des Serumkaliums empfohlen, insbesondere bei Behandlungsbeginn und bei Dosierungsänderung von Finerenon oder des CYP3A4-Inhibitors (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation).

Bestimmte Arzneimittel, die das Serumkalium erhöhen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Bei Anwendung von KERENDIA® zusammen mit Kaliumergänzungsmitteln und Trimethoprim oder Trimethoprim/Sulfamethoxazol ist ein Anstieg des Hyperkaliämie-Risikos zu erwarten. Eine Überwachung des Serumkaliums ist erforderlich. Unter Umständen muss KERENDIA® während der Behandlung mit Trimethoprim oder Trimethoprim/ Sulfamethoxazol vorübergehend abgesetzt werden.

Blutdrucksenkende Arzneimittel

Das Risiko für eine Hypotension steigt bei gleichzeitiger Anwendung von mehreren anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln. Bei diesen Patienten wird eine Überwachung des Blutdrucks empfohlen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Finerenon eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Finerenon bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

KERENDIA® darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung mit Finerenon ist aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich. Wenn eine Frau während der Einnahme von Finerenon schwanger wird, ist sie über die potenziellen Risiken für das ungeborene Kind zu informieren (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Finerenon und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Finerenon und seine Metaboliten in die Milch übergehen. Rattenjunge zeigten bei diesbezüglicher Exposition Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit KERENDIA® unterbrochen bzw. beendet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zu der Wirkung von Finerenon auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien haben eine beeinträchtigte weibliche Fertilität bei Expositionen gezeigt, die höher als die maximale Exposition beim Menschen waren, was auf eine geringe klinische Relevanz hinweist (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

KERENDIA® hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung unter Finerenon war Hyperkaliämie (14,0%). Siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen, Hyperkaliämie unten und Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Finerenon bei Patienten mit CKD und T2DM wurde in den zwei pivotalen Phase III-Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD untersucht. In der Studie FIDELIO-DKD erhielten 2.827 Patienten Finerenon (10 oder 20 mg einmal täglich). Die mittlere Behandlungsdauer betrug 2,2 Jahre. In der Studie FIGARO-DKD erhielten 3.683 Patienten Finerenon (10 oder 20 mg einmal täglich). Die mittlere Behandlungsdauer betrug 2,9 Jahre.

Die beobachteten Nebenwirkungen sind in Tabelle 3-23 aufgelistet. Sie sind nach System Organ Class (SOC) gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Datenbank und Häufigkeit klassifiziert. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-23: Nebenwirkungen

SOC (gemäß MedDRA)	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperkaliämie	Hyponatriämie Hyperurikämie	
Gefäßerkrankungen		Hypotonie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus	
Untersuchungen		Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	Hämoglobin vermindert
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hyperkaliämie

In den gepoolten Daten der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD traten Hyperkaliämie-Ereignisse bei 14,0% der mit Finerenon behandelten Patienten auf. Im Vergleich dazu waren es bei Patienten unter Placebo 6,9%. In der Finerenon-Gruppe wurde im ersten Monat der Behandlung eine Erhöhung der mittleren Serumkaliumkonzentration gegenüber Baseline in Höhe von 0,17 mmol/l verglichen mit Placebo beobachtet. Der Unterschied blieb danach stabil. Die meisten Hyperkaliämie-Ereignisse waren leicht bis mittelschwer und klangen bei den mit Finerenon behandelten Patienten wieder ab. Schwerwiegende Hyperkaliämie-Ereignisse traten häufiger bei mit Finerenon behandelten Patienten auf (1,1%) als bei Patienten unter Placebo (0,2%). Serumkaliumkonzentrationen von >5,5 mmol/l bzw. >6,0 mmol/l wurden bei 16,8% bzw. 3,3% der Patienten unter Finerenon sowie bei 7,4% bzw. 1,2% der Patienten unter Placebo verzeichnet. Eine Hyperkaliämie, die zum dauerhaften Absetzen der Behandlung führte, trat bei 1,7% der Patienten unter Finerenon auf. In der Placebo-Gruppe waren es 0,6%. Zu Hospitalisierungen aufgrund von Hyperkaliämie kam es bei 0,9% in der Finerenon-Gruppe und bei 0,2% in der Placebo-Gruppe. Für spezielle Empfehlungen siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation.

Hypotonie

In den gepoolten Daten der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD traten Hypotonie-Ereignisse bei 4,6% der mit Finerenon behandelten Patienten auf. Im Vergleich dazu waren es bei Patienten unter Placebo 3,0%. Bei drei Patienten (<0,1%) wurde Finerenon aufgrund von

Hypotonie dauerhaft abgesetzt. Die Hospitalisierungsrate aufgrund von Hypotonie war gleich bei Patienten in der Finerenon-Gruppe und der Placebo-Gruppe (<0,1%). Die Mehrzahl der Hypotonie-Ereignisse war leicht bis mittelschwer und klang bei den mit Finerenon behandelten Patienten wieder ab. In Monat 1 sank der mittlere systolische Blutdruck um 2 bis 4 mmHg und der mittlere diastolische Blutdruck um 1 bis 2 mmHg, danach blieben die Werte stabil.

Hyperurikämie

In den gepoolten Daten der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD trat Hyperurikämie bei 5,1% der mit Finerenon behandelten Patienten und bei 3,9% der Patienten unter Placebo auf. Alle Ereignisse waren nicht schwerwiegend und führten bei den Patienten, die Finerenon erhielten, nicht zu einem dauerhaften Absetzen der Behandlung. Eine Erhöhung der mittleren Serumharnsäurekonzentration um 0,3 mg/dl gegenüber Baseline wurde bis zu Monat 16 in der Finerenon-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe beobachtet. Dieser Unterschied verringerte sich mit der Zeit. Die Häufigkeit von Gicht-Ereignissen zeigte keinen Unterschied zwischen der Finerenon-Gruppe und der Placebo-Gruppe (3,0%).

Glomeruläre Filtrationsrate vermindert

In den gepoolten Daten der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD traten Ereignisse von verminderter GFR bei 5,3% der mit Finerenon behandelten Patienten auf. Im Vergleich dazu waren es bei Patienten unter Placebo 4,2%. Die Rate an Ereignissen von verminderter GFR, die zum dauerhaften Absetzen der Behandlung führten, war gleich bei Patienten in der Finerenon-Gruppe und in der Placebo-Gruppe (0,2%). Die Rate an Hospitalisierungen aufgrund einer verminderten GFR war gleich bei Patienten in der Finerenon-Gruppe und in der Placebo-Gruppe (<0,1%). Die Mehrzahl der Ereignisse von verminderter GFR war leicht bis mittelschwer und klang bei den mit Finerenon behandelten Patienten wieder ab. Bei Patienten unter Finerenon trat zu Beginn eine Abnahme der eGFR (Mittelwert 2 mL/min/1,73 m^2) auf, die sich im Zeitverlauf gegenüber Placebo wieder abschwächte. Diese Abnahme schien unter Fortführung der Behandlung reversibel.

Hämoglobin vermindert

In den gepoolten Daten der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD war Finerenon nach viermonatiger Behandlung mit einer placebokorrigierten absoluten Abnahme des mittleren Hämoglobins um 0,15 g/dl und eines mittleren Hämatokrits von 0,5% verbunden. Die Häufigkeit von Anämie war vergleichbar bei Patienten in der Finerenon-Gruppe (6,5%) und in der Placebo-Gruppe (6,1%). Die Häufigkeit schwerwiegender Anämie-Ereignisse war sowohl bei den mit Finerenon behandelten Patienten als auch bei den Patienten unter Placebo gering (0,5%). Die Veränderungen von Hämoglobin und Hämatokrit waren vorübergehend und erreichten nach etwa 24 bis 32 Monaten vergleichbare Werte wie in der Placebo-Gruppe.

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 über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung
Als wahrscheinlichste Manifestation einer Überdosierung ist Hyperkaliämie anzunehmen. Wenn sich eine Hyperkaliämie entwickelt, ist die übliche medizinische Behandlung einzuleiten.

Angesichts seiner Plasmaproteinbindung von etwa 90% ist es unwahrscheinlich, dass Finerenon durch Hämodialyse wirksam entfernt werden kann.

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

Für die Patientengrupp mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten, 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.

In Annex IIB Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch des European Public Assessment Report (EPAR) wird darauf hingewiesen, dass Finerenon (KERENDIA®) der Verschreibungspflicht unterliegt.

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

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

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.

Für KERENDIA® wurde im zentralen Zulassungsverfahren kein Annex IV des EPAR erstellt.

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 abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

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.

Die in der Zusammenfassung des Risk Management Plan (RMP) (EMA 2023c) von Finerenon beschriebenen und im EPAR (EMA 2023a) veröffentlichten Maßnahmen zur Risikominimierung und Angaben über die Umsetzung dieser Maßnahmen sind in Tabelle 3-24 aufgeführt.

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Hyperkaliämie	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung • Fachinformation, Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5, und 4.8 • KERENDIA® ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung • Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Identifizierung von Sicherheitssignalen hinaus • Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten • Keine
Wichtige potenzielle Risiken		
Embryofetale Toxizität	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung • Fachinformation, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Fachinformation, Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit • Fachinformation, Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit • KERENDIA® ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung • Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Identifizierung von Sicherheitssignalen hinaus • Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten • Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Fehlende Informationen		
Anwendung bei Schwangerschaft und Stillzeit	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung • Fachinformation, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Fachinformation, Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit • Fachinformation, Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit • KERENDIA® ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung • Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Identifizierung von Sicherheitssignalen hinaus • Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten • Keine

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 abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

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.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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 abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

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.

Angaben zu den Anforderungen aus der Fachinformation stammen aus der aktuell gültigen Fachinformation zu KERENDIA® (Bayer AG 2023). Die Bedingungen für das Inverkehrbringen wurden Annex IIB der deutschsprachigen Produktinformation zu KERENDIA® entnommen (EMA 2023b). Es wurden die Informationen aus dem aktuellen RMP zu KERENDIA® Version 2.2 vom 14.12.2022 wiedergegeben (EMA 2023c) und um entsprechende Informationen aus dem EPAR ergänzt (EMA 2023a). Zusätzlich wurden, falls nötig, entsprechende Informationen aus der aktuell gültigen Fachinformation zu KERENDIA® entnommen (Bayer AG 2023).

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. Bayer AG 2023. *Fachinformation KERENDIA® - Fassung nach Indikationserweiterung, Stand 02.2023*.
2. EMA 2023a. *Assessment Report KERENDIA®*.
3. EMA 2023b. *Produktinformation (EU) KERENDIA®*.
4. EMA 2023c. *Risk Management Plan Summary KERENDIA®*.

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 3-11 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 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

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

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben zu erforderlichen ärztlichen Leistungen wurden der deutschen Fachinformation zu KERENDIA® entnommen (Bayer AG 2023).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, 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 3-11 bei.

Es wurden keine erforderlichen ärztlichen Leistungen identifiziert.

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. Bayer AG 2023. *Fachinformation KERENDIA® - Fassung nach Indikationserweiterung, Stand 02.2023*.