

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Empagliflozin (Jardiance<sup>®</sup>)*

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 28.07.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	32
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	37
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	39

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Ergebnisse zum Zusatznutzen – EMPA-KIDNEY .....	15
Tabelle 1-8: Ergebnisse der supportiven Evidenz – EMPA-REG Outcome (CKD-Subpopulation) .....	19
Tabelle 1-9: Ergebnisse der supportiven Evidenz – EMPEROR pooled (CKD-Subpopulation) .....	24
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	37
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	38

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
1,5-AG	1,5-Anhydroglucitol
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AT1	Angiotensin 1-Rezeptor
BIcMQ	BI-customised MedDRA Query
CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz)
(CKD-EPI) <sub>cr</sub>	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert
CrCl	Creatinin-Clearance (Kreatinin-Clearance)
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMC	Data Monitoring Committee
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EQ-VAS	European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification (deutsche Modifikation)
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion)
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion)
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ID	Identifikationsnummer
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
MRA	Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist
OSS	Overall Summary Score
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Risk Ratio (Relatives Risiko)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT2	Sodium-Glucose-linked Transporter 2 (natriumabhängiger Glukose-Cotransporter 2)
SMQ	Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SoC	Standard of Care (Standardtherapie)
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
UACR	Urine Albumin-Creatinine Ratio (Albumin-Kreatinin-Quotient)
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
VAS	Visual Analog Scale (visuelle Analogskala)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
<b>Anschrift:</b>	Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Boehringer Ingelheim International GmbH
<b>Anschrift:</b>	Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein Deutschland

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Empagliflozin
<b>Handelsname:</b>	Jardiance®
<b>ATC-Code:</b>	A10BK03
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	36042
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	PZN 14016944 <sup>a</sup> PZN 10262043 <sup>a</sup> PZN 10262072 <sup>a</sup> PZN 14016973 <sup>b</sup> PZN 10262095 <sup>b</sup> PZN 10262132 <sup>b</sup>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	N18.-
<b>Alpha-ID</b>	I86868, I115951, I86869, I115952, I86870, I115953, I86871, I115954, I12876, I111546, I86866, I115950, I87161, I19749, I95918, I19748, I95919, I75972, I20055, I111125, I7118, I12879, I110944, I110946, I12877, I110945, I19746, I87179, I22515, I19747

In der Tabelle werden ausschließlich die für das vorliegend bewertungsrelevante Anwendungsgebiet relevanten ICD-10-GM-Codes und Alpha-ID aufgeführt. Gemäß dem Kodierleitfaden der DGfN sowie icd-code.de soll eine chronische Nierenerkrankung nur kodiert werden, wenn ein struktureller Nierenschaden und/oder eine Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten dokumentiert ist oder aufgrund der Gesamtkonstellation vermutet werden kann. Auch wenn in einigen anderen ICD-Codes die Nierenerkrankung bereits enthalten ist, lässt dies keine Aussage über die Funktionseinschränkung der Nieren zu, so dass neben den angegebenen Grunderkrankungen im Fall einer chronischen Nierenerkrankungen zusätzlich der entsprechende N18-Code angegeben werden soll. In obiger Tabelle werden daher ausschließlich aus ICD-10-GM-Code N18.- die entsprechenden Alpha-ID gelistet.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unter N18.89 fallen in den Alpha-ID diverse veraltete Definitionen einer chronischen Nierenerkrankung, die noch in alten Lehrbüchern und damaligen Leitlinienversionen zu finden sind und sich auf eine GFR unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> beziehen; diese sind der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.

Quellen: Kodierleitfaden der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie 2021 (verfügbar unter diesem [Link](#)), sowie [www.icd-code.de](http://www.icd-code.de); ICD-10-GM Version 2023 ([Link](#)); Alpha-ID-SE Version 2023 ([Link](#)); Baldamus, T. A. Marsen: Chronische Niereninsuffizienz. In: Hans Hornbostel, Werner Kaufmann, Walter Siegenthaler: Innere Medizin in Praxis und Klinik. 4. Auflage, Band II, Georg Thieme Verlag, Stuttgart / New York 1992, ISBN 3-13-491204-X; [22:11]; Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter – Kurzfassung, 1. Auflage. Version 6. 2010, zuletzt verändert: September 2015

a: Jardiance® 10 mg Filmtabletten. Entsprechen der Fachinformation von Jardiance® wird die Dosierung von 10 mg Empagliflozin zur Behandlung von Patienten<sup>1</sup> mit Diabetes mellitus Typ 2, von Patienten mit Herzinsuffizienz, sowie von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz empfohlen.

b: Jardiance® 25 mg Filmtabletten: Entsprechen der Fachinformation von Jardiance® wird die Dosierung von 25 mg Empagliflozin ausschließlich zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 empfohlen.

ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; DGfN: Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.; DIMDI: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; GM: German Modification (deutsche Modifikation); ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; ID: Identifikationsnummer; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer

---

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

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Jardiance wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz.	24.07.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<u>Diabetes mellitus Typ 2<sup>a</sup></u> Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Diabetes mellitus Typ 2 als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet <ul style="list-style-type: none"> <li>– als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird</li> </ul>	22.05.2014 <sup>b</sup>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
– zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes.	
<u>Herzinsuffizienz</u> Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz angewendet.	03.03.2022 <sup>c</sup>
<p>a: Aktueller Wortlaut des Anwendungsgebiets (Änderung der Zulassung mit Datum 19.01.2017).  b: Datum der Erteilung der Erstzulassung für Empagliflozin (Jardiance<sup>®</sup>).  c: Mit der Erteilung der Zulassung am 03.03.2022 wurde das am 17.06.2021 zugelassene Anwendungsgebiet „Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet“ auf alle Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz erweitert.</p>	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit CKD	Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankungen und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie).
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Für das neue Anwendungsgebiet wurden beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zwei Beratungen durchgeführt.

Die erste Beratung zu Fragen zum Studiendesign, zu Endpunkten und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) fand am 29.05.2017 statt (Vorgangsnummer 2017-B-035).

Zur Überprüfung der Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie forderte Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG (BI) eine erneute Beratung durch den G-BA an. Das Beratungsgespräch fand am 08.02.2023 statt (Vorgangsnummer 2022-B-318, Niederschrift vom 13.03.2023).

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Für das Anwendungsgebiet „Jardiance ist angezeigt zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz bei Erwachsenen“ hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt:

- „Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankungen und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie).“<sup>2</sup>.

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

Als Hauptevidenz wird die Zulassungsstudie EMPA-KIDNEY (1245.137) herangezogen, welche Empagliflozin zusätzlich zu einer leitliniengerechten patientenindividuellen Behandlung entsprechend dem Therapiestandard (Standard of Care, SoC) im Vergleich zu einer solchen Behandlung allein (+ Placebo) untersucht.

Die SoC beinhaltet explizit die Behandlung der Niereninsuffizienz, kardiovaskulärer Risikofaktoren und anderer bei CKD häufiger Komorbiditäten (z. B. Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie etc.) wie auch CKD-bedingter Folgeerkrankungen.

---

<sup>2</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-318. Empagliflozin zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz; 2023

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

### **Hauptevidenz: EMPA-KIDNEY**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin im neuen Anwendungsgebiet der chronischen Niereninsuffizienz wird die Zulassungsstudie EMPA-KIDNEY (1245.137) herangezogen. Bei der EMPA-KIDNEY-Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit ereignisgesteuerter Studiendauer, die aufgrund der sehr deutlich überlegenen renalen Wirksamkeit aus ethischen Gründen vorzeitig gemäß der Empfehlung des Data Monitoring Committees (DMC) beendet wurde (mediane Beobachtungsdauer 2,0 Jahre).

Das Studiendesign der EMPA-KIDNEY-Studie sah den Einschluss eines sehr breiten Spektrums an Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) vor. Es wurden Patienten mit unterschiedlichsten CKD-Grunderkrankungen über einen weiten eGFR<sup>3</sup>- und Albuminurie-Bereich eingeschlossen. Auch Patienten ohne Begleittherapie mit RAAS-Hemmern<sup>4</sup> konnten an der Studie teilnehmen, falls diese nicht indiziert oder unverträglich war.

Die Studie EMPA-KIDNEY untersucht somit auch Patienten, die im Vergleich zur tatsächlichen Versorgungsrealität in bisherigen pivotalen CKD-Studien entweder gänzlich ausgeschlossen oder unterrepräsentiert waren.

Mit der EMPA-KIDNEY Studie wird eine wesentliche versorgungsrelevante Erweiterung der bisher verfügbaren Evidenz erreicht und erstmals eine Bewertung des Zusatznutzens über ein breites Spektrum von Patienten mit CKD ermöglicht. Die Ergebnisse der EMPA-KIDNEY Studie sind daher von besonderer therapeutischer Relevanz.

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen der Studie EMPA-KIDNEY (Hauptevidenz) werden in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

---

<sup>3</sup> eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)

<sup>4</sup> RAAS-Hemmer: Wirkstoffe zur Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer oder Angiotensin 1-Rezeptor (AT1)-Antagonisten)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebnisse zum Zusatznutzen – EMPA-KIDNEY

<b>EMPA-KIDNEY</b> <b>Endpunkt</b> Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>	
<b>Mortalität</b>		
<b>Gesamtmortalität</b>	<b>nicht quantifizierbar</b> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
HR <sup>a</sup> : 0,87 [0,70; 1,08]; p=0,2137		
<b>Kardiovaskulärer Tod</b>		
HR <sup>a</sup> : 0,84 [0,60; 1,19]; p=0,3366		
<b>Renaler Tod</b>	<b>beträchtlich</b> Wahrscheinlichkeit: Beleg	
HR <sup>a</sup> : 0,90 [0,22; 3,66]; p=0,8837		
<b>Morbidität</b>		
<b>Renale Morbidität</b>		
<b>Primärer Endpunkt der EMPA-KIDNEY Studie: Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod</b>		
HR <sup>a</sup> : 0,72 [0,64; 0,82]; p<0,0001		
<b>Progression der Nierenerkrankung</b> (dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, anhaltende eGFR <10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , anhaltende Reduktion der eGFR um ≥50% oder renaler Tod)		
HR <sup>a</sup> : 0,64 [0,54; 0,76]; p<0,0001		
<b>Nierenversagen</b> (dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		
HR <sup>a</sup> : 0,73 [0,63; 0,85]; p<0,0001		
<b>Akute Nierenschädigung</b>		
HR <sup>a</sup> : 0,78 [0,60; 1,00]; p=0,0545		
<b>Kardiovaskuläre Morbidität</b>		
<b>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</b>		
<u>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</u> HR <sup>a</sup> : 0,80 [0,60; 1,06]; p=0,1263		
<u>Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse)</u> HR <sup>a</sup> : 0,77 [0,58; 1,02]; p=0,0669		
<b>MACE</b> (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod)		
HR <sup>a</sup> : 0,93 [0,76; 1,12]; p=0,4349		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>EMPA-KIDNEY</b>		<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Endpunkt</b> Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert		
<b>Myokardinfarkt</b>		
HR <sup>a</sup> : 1,10 [0,73; 1,66]; p=0,6348		
<b>Schlaganfall</b>		
HR <sup>a</sup> : 0,98 [0,66; 1,46]; p=0,9307		
<b>Gesamthospitalisierungen</b>		
<u>Hospitalisierung jeglicher Ursache</u> HR <sup>a</sup> : 0,91 [0,83; 0,99]; p=0,0328  <u>Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse)</u> HR <sup>a</sup> : 0,86 [0,78; 0,95]; p=0,0025		
<b>Lebensqualität und Gesundheitszustand</b>		
<b>Lebensqualität</b>		<b>nicht quantifizierbar</b> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Die krankheitsspezifische Lebensqualität wurde in der Studie EMPA-KIDNEY nicht unmittelbar untersucht. Hospitalisierungen führen zu einer Minderung der Lebensqualität <sup>5</sup> . Insbesondere bei Patienten mit Nierenversagen ist die Lebensqualität deutlich eingeschränkt <sup>6</sup> . Über die signifikanten Vorteile für Gesamthospitalisierungen und Nierenversagen wird in der EMPA-KIDNEY Studie die Lebensqualität der Patienten positiv beeinflusst, woraus sich ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen hinsichtlich der Lebensqualität ergibt.		
<b>Gesundheitszustand (EQ-VAS)</b>		
<b>Veränderung um mindestens 15 Punkte</b>		
<u>Verschlechterung um mindestens 15 Punkte<sup>b</sup></u> RR <sup>c</sup> : 0,99 [0,90; 1,10]; p=0,9142  <u>Verbesserung um mindestens 15 Punkte<sup>b</sup></u> RR <sup>c</sup> : 1,00 [0,90; 1,12]; p=0,9579		
<b>Nebenwirkungen</b>		
<b>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse</b>		<b>beträchtlich</b> Wahrscheinlichkeit: Beleg
<b>UE jeglichen Schweregrades<sup>d</sup></b>		
<u>Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades</u> RR <sup>a</sup> : 0,96 [0,91; 1,01]; p=0,1010		

<sup>5</sup> Jalal SM, Beth MRM, Bo Khamseen ZM. Impact of Hospitalization on the Quality of Life of Patients with Chronic Kidney Disease in Saudi Arabia. Int J Environ Res Public Health 2022; 19(15).

<sup>6</sup> Legrand K, Speyer E, Stengel B, Frimat L, Nguenyon Sime W, Massy ZA et al. Perceived Health and Quality of Life in Patients With CKD, Including Those With Kidney Failure: Findings From National Surveys in France. Am J Kidney Dis 2020; 75(6):868–78.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>EMPA-KIDNEY</b> <b>Endpunkt</b> Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<u>Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse</u> RR <sup>a</sup> : 0,96 [0,91; 1,01]; p=0,1153	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>	
<u>Gesamtrate SUE</u> RR <sup>a</sup> : 0,94 [0,88; <1,00]; p=0,0393 <u>Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse</u> RR <sup>a</sup> : 0,92 [0,86; 0,99]; p=0,0233	
<b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>	
<u>Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten</u> RR <sup>a</sup> : 0,95 [0,80; 1,13]; p=0,5726	
<b>Präspezifizierte UE-Konzepte</b>	
In den Auswertungen zu präspezifizierten UE-Konzepten traten in der Studie EMPA-KIDNEY keine signifikanten Ergebnisse auf (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.2.1.4.2).	
<b>UE nach SOC und PT<sup>e</sup></b>	
<b>SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe</b>	
<u>SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe (UE)</u> RR <sup>a</sup> : 0,84 [0,71; 0,98]; p=0,0280 <u>SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe (SUE)</u> RR <sup>a</sup> : 0,84 [0,72; 0,98]; p=0,0306	Vorteil (UE, SUE)
<b>SOC Gefäßerkrankungen</b>	
<u>SOC Gefäßerkrankungen (UE)</u> RR <sup>a</sup> : 0,60 [0,43; 0,83]; p=0,0015 <u>SOC Gefäßerkrankungen (SUE)</u> RR <sup>a</sup> : 0,69 [0,48; <1,00]; p=0,0484	Vorteil (UE, SUE)
<p>Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI)<sub>cr</sub> mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel.</p> <p>a: Ein HR/RR &lt;1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten von Empagliflozin an.  b: Für die Analyse wird der letzte Wert, der innerhalb der geplanten Behandlungsperiode für den Patienten erhoben wurde, berücksichtigt (Details siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1).  c: Für „Verschlechterung“ zeigte ein RR&lt;1 einen Behandlungseffekt zugunsten der Empagliflozin-Therapie an, für „Verbesserung“ entsprechend ein RR&gt;1.  d: In der Studie EMPA-KIDNEY wurden nicht schwerwiegende UE ausschließlich für bestimmte prädefinierte UE-Konzepte erfasst; SUE wurden umfassend erhoben.  e: Es werden ausschließlich Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für Ereignisse jeglichen Schweregrads und für schwerwiegende Ereignisse dargestellt. Ergebnisse zu allen Ereignissen, inkl. statistisch nicht signifikanten Ereignissen, sind im separaten Anhang 4-G enthalten.</p> <p>(CKD-EPI)<sub>cr</sub>: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; min: Minute; ml: Milliliter; PT: Preferred Terms</p>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p style="text-align: center;"><b>EMPA-KIDNEY</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Endpunkt</b></p> <p style="text-align: center;">Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert</p>	<p style="text-align: center;"><b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b></p>
<p>nach MedDRA; RR: Risk Ratio (relatives Risiko); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: unerwünschtes(s) Ereignis(se)</p>	

***Supportive Evidenz: CKD-Subpopulationen aus EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved***

Die chronische Niereninsuffizienz ist eine häufige Begleiterkrankung von Patienten mit metabolischen oder kardiovaskulären Erkrankungen. Daher wurde geprüft, inwieweit in früheren Studien mit Empagliflozin auch ein relevanter Anteil an Patienten mit CKD teilnahm. Identifiziert wurden die drei großen Outcome Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved.

Die Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved durchliefen jeweils bereits Nutzenbewertungen nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V in den Anwendungsgebieten Diabetes mellitus Typ 2 (EMPA-REG OUTCOME) sowie symptomatische, chronische Herzinsuffizienz (EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved). Die Nutzenbewertungsverfahren mündeten in einem Zusatznutzen im jeweiligen Anwendungsgebiet basierend auf der jeweiligen Studien-Gesamtpopulation.

Patienten mit CKD sind Teil der Studien-Gesamtpopulationen, auf Basis derer jeweils der Zusatznutzen abgeleitet wurde. Der mögliche Einfluss einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Studienergebnisse wurde in den entsprechenden Dossieranalysen über das Merkmal  $eGFR \geq 45 - < 60$  und  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (EMPA-REG OUTCOME) bzw.  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (EMPEROR-Studien) untersucht, es wurden keine relevanten Effektmodifikationen beobachtet. Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde kein abweichender Zusatznutzen festgestellt. Bereits auf Basis der Erstbewertung kann somit von einer hinreichenden Übertragbarkeit des Zusatznutzens der jeweiligen Gesamtpopulation auf Patienten mit CKD ausgegangen werden.

Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz wurden Patienten mit CKD entsprechend der Definition der Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) ( $eGFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und/oder  $UACR \geq 30$  mg/g) aus den jeweiligen Studien selektiert (im Folgenden „CKD-Subpopulation“). Für das vorliegende Dossier werden die Ergebnisse für die jeweilige CKD-Subpopulation supportiv dargestellt.

Der Zusatznutzen für die Indikationserweiterung CKD leitet sich aus der Studie EMPA-KIDNEY ab.

**Ergebnisse der CKD-Subpopulation aus EMPA-REG OUTCOME**

Die Studie EMPA-REG OUTCOME ist eine internationale multizentrische doppelblinde placebokontrollierte RCT mit insgesamt 7.028 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bestehender atherosklerotischer Begleiterkrankung, die Empagliflozin (10 mg, 25 mg) zusätzlich zu einer Standardtherapie untersuchte. Es konnten Patienten bis zu einer eGFR von mindestens 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> unabhängig vom Vorliegen einer Albuminurie eingeschlossen werden. Für das vorliegende Dossier wurden als CKD-Subpopulation unter Berücksichtigung der für CKD zugelassenen Dosierung 2.359 Studienteilnehmer unter Empagliflozin 10 mg bzw. Placebo identifiziert (etwa ein Drittel der Studien-Gesamtpopulation).

In der nachfolgenden Tabelle werden die Ergebnisse der CKD-Subpopulation aus der EMPA-REG OUTCOME Studie supportiv dargestellt.

Tabelle 1-8: Ergebnisse der supportiven Evidenz – EMPA-REG Outcome (CKD-Subpopulation)

<b>EMPA-REG Outcome</b>	
<b>Endpunkt</b>	
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
<b>Mortalität</b>	
<b>Gesamtmortalität</b>	
HR <sup>a</sup> : 0,70 [0,53; 0,91]; p=0,0081	
<b>Kardiovaskulärer Tod</b>	
HR <sup>a</sup> : 0,59 [0,43; 0,82]; p=0,0017	
<b>Renaler Tod</b>	
HR <sup>a</sup> >999,99 [n.b.; n.b.] (0 Ereignisse im Placeboarm vs. 3 Ereignisse im Empagliflozin Arm)	
<b>Morbidität</b>	
<b>Renale Morbidität</b>	
<b>Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod</b> (entspricht dem primären Endpunkt der Studie EMPA-KIDNEY)	
HR <sup>a</sup> : 0,58 [0,45; 0,75]; p<0,0001	
<b>Progression der Nierenerkrankung</b> (kontinuierliche Nierenersatztherapie anhaltende eGFR <10/15 <sup>b</sup> ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , anhaltende Reduktion der eGFR um ≥50% oder renaler Tod)	
HR <sup>a</sup> : 0,54 [0,31; 0,92]; p=0,0242	
<b>Nierenversagen</b> (kontinuierliche Nierenersatztherapie, anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	
HR <sup>a</sup> : 0,33 [0,13; 0,86]; p=0,0227	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>EMPA-REG Outcome</b>
<b>Endpunkt</b>
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert
<b>Akute Nierenschädigung</b>
HR <sup>a</sup> : 0,62 [0,37; 1,06]; p=0,0785
<b>Kardiovaskuläre Morbidität</b>
<b>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</b>
<u>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</u> HR <sup>a</sup> : 0,52 [0,35; 0,77]; p=0,0010
<u>Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse)</u> HR <sup>a</sup> : 0,40 [0,26; 0,61]; p<0,0001
<b>MACE</b> (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod)
HR <sup>a</sup> : 0,79 [0,65; 0,96]; p=0,0184
<b>Myokardinfarkt</b>
HR <sup>a</sup> : 0,81 [0,58; 1,13]; p=0,2160
<b>Schlaganfall</b>
HR <sup>a</sup> : 1,12 [0,76; 1,67]; p=0,5616
<b>Gesamthospitalisierungen</b>
<u>Hospitalisierung jeglicher Ursache</u> HR <sup>a</sup> : 0,83 [0,73; 0,94]; p=0,0036
<u>Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse)</u> HR <sup>a</sup> : 0,75 [0,66; 0,87]; p<0,0001
<b>Lebensqualität und Gesundheitszustand</b>
Die krankheitsspezifische Lebensqualität und der Gesundheitszustand wurden in der Studie EMPA-REG OUTCOME nicht unmittelbar untersucht. Hospitalisierungen führen zu einer Minderung der Lebensqualität <sup>5</sup> . Insbesondere bei Patienten mit Nierenversagen ist die Lebensqualität deutlich eingeschränkt <sup>6</sup> . Über die signifikanten Vorteile für Gesamthospitalisierungen und Nierenversagen wird in der EMPA-REG OUTCOME Studie die Lebensqualität der Patienten positiv beeinflusst, woraus sich ein Vorteil hinsichtlich der Lebensqualität ergibt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>EMPA-REG Outcome</b>
<b>Endpunkt</b>
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert
<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse</b>
<b>UE jeglichen Schweregrades</b>
<u>Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades</u> RR <sup>a</sup> : 0,99 [0,97; 1,01]; p=0,3018
<u>Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse</u> RR <sup>a</sup> : 0,97 [0,95; <1,00]; p=0,0315
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>
<u>Gesamtrate SUE</u> RR <sup>a</sup> : 0,88 [0,81; 0,95]; p=0,0019
<u>Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse</u> RR <sup>a</sup> : 0,91 [0,82; >1,00]; p=0,0531
<b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>
<u>Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten</u> RR <sup>a</sup> : 0,91 [0,78; 1,06]; p=0,2084
<b>UE-Konzepte<sup>c</sup></b>
<b>Akutes Nierenversagen (SMQ)</b>
RR <sup>a</sup> : 0,76 [0,59; 0,97]; p=0,0299
<b>Hyperkaliämie (PT-basierte Definition)</b>
RR <sup>a</sup> : 0,47 [0,31; 0,71]; p=0,0002
<b>Hypoglykämische Ereignisse (BIcMQ) (SUE)</b>
RR <sup>a</sup> : 0,38 [0,15; 0,97]; p=0,0350
<b>Genitalinfektionen (BIcMQ)</b>
RR <sup>a</sup> : 2,63 [1,62; 4,27]; p<0,0001
<b>UE nach SOC und PT<sup>c</sup></b>
<b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>
<u>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,89 [0,83; 0,96]; p=0,0011
<u>PT Hyperglykämie (UE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,56 [0,47; 0,68]; p<0,0001
<u>PT Diabetes mellitus (ungenügend eingestellt) (UE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,61 [0,41; 0,91]; p=0,0136
<u>PT Hyperkaliämie (UE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,47 [0,30; 0,74]; p=0,0009
<u>PT Diabetes mellitus (UE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,45 [0,26; 0,76]; p=0,0024
<u>PT Hypomagnesiämie (UE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,44 [0,24; 0,83]; p=0,0085
<u>PT Hypertriglyzeridämie (UE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,34 [0,16; 0,72]; p=0,0029

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>EMPA-REG Outcome</b>
<b>Endpunkt</b>
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert
<i>PT Hypokaliämie (UE)</i> : RR <sup>a</sup> : 0,46 [0,22; 0,97]; p=0,0362
<i>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE)</i> : RR <sup>a</sup> : 0,59 [0,39; 0,89]; p=0,0109
<i>PT Hyperglykämie (SUE)</i> : RR <sup>a</sup> : 0,23 [0,07; 0,82]; p=0,0132
<b>SOC Herzerkrankungen</b>
<i>SOC Herzerkrankungen (UE)</i> : RR <sup>a</sup> : 0,75 [0,66; 0,86]; p<0,0001
<i>PT Stauungsinsuffizienz (UE)</i> : RR <sup>a</sup> : 0,54 [0,33; 0,89]; p=0,0148
<i>PT Koronare Herzerkrankung (UE)</i> : RR <sup>a</sup> : 0,57 [0,33; 0,99]; p=0,0423
<i>PT Linksschenkelblock (UE)</i> : RR <sup>a</sup> : 0,23 [0,07; 0,82]; p=0,0132
<i>PT Ventrikuläre Tachykardie (UE)</i> : RR <sup>a</sup> : 0,17 [0,04; 0,75]; p=0,0080
<i>SOC Herzerkrankungen (SUE)</i> : RR <sup>a</sup> : 0,77 [0,65; 0,90]; p=0,0013
<i>PT Stauungsinsuffizienz (SUE)</i> : RR <sup>a</sup> : 0,54 [0,33; 0,89]; p=0,0148
<i>PT Koronare Herzerkrankung (SUE)</i> : RR <sup>a</sup> : 0,49 [0,27; 0,90]; p=0,0196
<b>SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege</b>
<i>SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (UE)</i> : RR <sup>a</sup> : 0,85 [0,75; 0,97]; p=0,0158
<i>PT Nierenversagen (UE)</i> : RR <sup>a</sup> : 0,45 [0,26; 0,76]; p=0,0024
<i>PT Dysurie (UE)</i> : RR <sup>a</sup> : 4,06 [1,53; 10,78]; p=0,0023
<i>PT Polyurie (UE)</i> : RR <sup>a</sup> : 3,04 [1,21; 7,64]; p=0,0125
<b>SOC Untersuchungen</b>
<i>SOC Untersuchungen (UE)</i> : RR <sup>a</sup> : 0,85 [0,74; 0,97]; p=0,0172
<i>PT Erhöhtes glykiertes Hämoglobin (UE)</i> : RR <sup>a</sup> : 0,45 [0,26; 0,77]; p=0,0029
<i>PT Harnsäure im Blut erhöht (UE)</i> : RR <sup>a</sup> : 0,28 [0,10; 0,76]; p=0,0072
<b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>
<i>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UE)</i> : RR <sup>a</sup> : 0,79 [0,69; 0,91]; p=0,0011
<i>PT Periphere Ödeme (UE)</i> : RR <sup>a</sup> : 0,54 [0,40; 0,74]; p<0,0001
<i>PT Ödeme (UE)</i> : RR <sup>a</sup> : 0,32 [0,14; 0,75]; p=0,0057
<i>PT Periphere Schwellung (UE)</i> : RR <sup>a</sup> : 0,46 [0,21; <1,00]; p=0,0438
<b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>
<i>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (UE)</i> : RR <sup>a</sup> : 0,75 [0,64; 0,88]; p=0,0004
<i>PT Dyspnoe (UE)</i> : RR <sup>a</sup> : 0,52 [0,35; 0,78]; p=0,0012
<i>PT Schlafapnoe-Syndrom (UE)</i> : RR <sup>a</sup> : 0,28 [0,10; 0,76]; p=0,0072
<b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>
<i>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE)</i> : RR <sup>a</sup> : 0,83 [0,70; 0,99]; p=0,0372
<i>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SUE)</i> : RR <sup>a</sup> : 0,53 [0,28; <1,00]; p=0,0453

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>EMPA-REG Outcome</b>
<b>Endpunkt</b>
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert
<b>SOC Gefäßerkrankungen</b>
<i>PT Hypertonie (UE):</i> RR <sup>a</sup> : 0,76 [0,60; 0,96]; p=0,0232
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>
<i>PT Anämie (UE):</i> RR <sup>a</sup> : 0,63 [0,46; 0,86]; p=0,0030
<b>SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>
<u>SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UE):</u> RR <sup>a</sup> : 0,69 [0,50; 0,95]; p=0,0240 <i>PT Vertigo (UE):</i> RR <sup>a</sup> : 0,54 [0,33; 0,91]; p=0,0179
<b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>
<i>PT Obstipation (UE):</i> RR <sup>a</sup> : 0,65 [0,46; 0,92]; p=0,0146 <i>PT Dyspepsie (UE):</i> RR <sup>a</sup> : 0,51 [0,29; 0,89]; p=0,0153
<b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>
<u>SOC Leber- und Gallenerkrankungen (UE):</u> RR <sup>a</sup> : 0,60 [0,41; 0,89]; p=0,0105
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>
<i>PT Stenose der Arteria carotis (UE):</i> RR <sup>a</sup> : 0,38 [0,15; 0,97]; p=0,0350
<b>SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>
<i>PT Balanoposthitis (UE):</i> RR <sup>a</sup> : 7,10 [1,62; 31,18]; p=0,0024
Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI) <sub>cr</sub> mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel. a: Ein HR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten von Empagliflozin an. b: eGFR <10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> für Patienten mit einer eGFR <30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> zu Studienbeginn bzw. <15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> für Patienten mit einer eGFR ≥30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> zu Studienbeginn. c: Es werden ausschließlich Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für Ereignisse jeglichen Schweregrads und für schwerwiegende Ereignisse dargestellt. Ergebnisse zu allen Ereignissen, inkl. schweren und statistisch nicht signifikanten Ereignissen, sind im separaten Anhang 4-G enthalten.  BicMQ: BI-customised MedDRA Query; (CKD-EPI) <sub>cr</sub> : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; m <sup>2</sup> : Quadratmeter; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; min: Minute; ml: Milliliter; n.b.: nicht berechnet; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Risk Ratio (relatives Risiko); SMQ: Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: unerwünschtes(s) Ereignis(se)

**Ergebnisse der CKD-Subpopulationen aus EMPEROR-Reduced und -Preserved**

Bei den beiden Studien EMPEROR-Reduced und -Preserved handelt es sich um parallel geplante Studien mit nahezu identischem Studiendesign („Schwesterstudien“). Beide Studien sind internationale multizentrische doppelblinde placebokontrollierte RCT, die Empagliflozin (10 mg) gegenüber einer optimierten Standardtherapie untersuchen. Dabei untersuchte die

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie EMPEROR-Reduced 3.730 Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)  $\leq 40$ ) und EMPEROR-Preserved 5.988 Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF, LVEF  $> 40$ ). Es konnten jeweils Patienten bis zu einer eGFR von mindestens 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> unabhängig vom Vorliegen einer Albuminurie eingeschlossen werden. Für das vorliegende Dossier wurden basierend auf der KDIGO-Definition 2.554 (EMPEROR-Reduced) und 4.056 (EMPEROR-Preserved) Studienteilnehmer als „CKD-Subpopulation“ identifiziert (etwa jeweils zwei Drittel der jeweiligen Studien-Gesamtpopulation).

Die CKD-Subpopulationen der beiden EMPEROR-Studien wurden in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst, da sie sowohl aus methodischen als auch aus medizinischen Gründen ausreichend vergleichbar sind und eine gepoolte Betrachtung der Studien grundsätzlich präspezifiziert war (siehe auch Modul 4, Abschnitt 4.2.5.3). Im Folgenden wird daher auf die Ergebnisse der gepoolten Analyse eingegangen.

Das Vorliegen einer chronischen Herzinsuffizienz ist für CKD-Patienten äußerst relevant, da die Herzinsuffizienz Treiber des Krankheitsgeschehens ist. Das bedeutet, dass das kardiovaskuläre Risiko für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz dominant im Vordergrund steht. Häufig versterben die Patienten an kardiovaskulären Komplikationen, bevor sie das Nierenversagen als Endstadium der CKD erreichen. Diese Aspekte gilt es bei der Beurteilung der Effekte bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und CKD zu berücksichtigen.

In der nachfolgenden Tabelle werden die gepoolten Ergebnisse der CKD-Subpopulationen aus den EMPEROR-Studien supportiv dargestellt.

Tabelle 1-9: Ergebnisse der supportiven Evidenz – EMPEROR pooled (CKD-Subpopulation)

<b>EMPEROR (Pooled)</b>	
<b>Endpunkt</b>	
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert	
<b>Mortalität</b>	
<b>Gesamtmortalität</b>	HR <sup>a</sup> : 0,94 [0,84; 1,06]; p=0,3271
<b>Kardiovaskulärer Tod</b>	HR <sup>a</sup> : 0,88 [0,75; 1,02]; p=0,0903
<b>Renaler Tod</b>	HR <sup>a</sup> : 0,40 [0,14; 1,15]; p=0,0896

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>EMPEROR (Pooled)</b>
<b>Endpunkt</b>
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert
<b>Morbidität</b>
<b>Renale Morbidität</b>
<b>Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärer Tod</b> (entspricht dem primären Endpunkt der Studie EMPA-KIDNEY)
HR <sup>a</sup> : 0,85 [0,74; 0,97]; p=0,0144
<b>Progression der Nierenerkrankung</b> (dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, anhaltende eGFR <10/15 <sup>c</sup> ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , anhaltende Reduktion der eGFR um ≥50% oder renaler Tod (adjudiziert))
HR <sup>a</sup> : 0,67 [0,48; 0,93]; p=0,0183
<b>Nierenversagen</b> (dauerhafte Dialyse/Nierentransplantation, anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
HR <sup>a</sup> : 0,65 [0,40; 1,07]; p=0,0900
<b>Akute Nierenschädigung</b>
HR <sup>a</sup> : 0,73 [0,58; 0,92]; p=0,0072
<b>Kardiovaskuläre Morbidität</b>
<b>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</b>
<u>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</u> HR <sup>a</sup> : 0,70 [0,62; 0,79]; p<0,0001
<u>Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (inklusive wiederholter Ereignisse)</u> HR <sup>a</sup> : 0,70 [0,61; 0,82]; p<0,0001
<b>MACE</b> (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod)
HR <sup>a</sup> : 0,79 [0,72; 0,88]; p<0,0001
<b>Myokardinfarkt</b>
HR <sup>a</sup> : 1,31 [0,87; 1,99]; p=0,2007
<b>Schlaganfall</b>
HR <sup>a</sup> : 1,11 [0,83; 1,49]; p=0,4636
<b>Gesamthospitalisierungen</b>
<u>Hospitalisierung jeglicher Ursache</u> HR <sup>a</sup> : 0,91 [0,85; 0,97]; p=0,0070
<u>Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Ereignisse)</u> HR <sup>a</sup> : 0,91 [0,83; 0,98]; p=0,0193

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>EMPEROR (Pooled)</b>
<b>Endpunkt</b>
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert
<b>Lebensqualität und Gesundheitszustand</b>
<b>Lebensqualität (KCCQ-OSS)</b>
<u>Verschlechterung um mindestens 5 Punkte<sup>b</sup></u> RR <sup>a</sup> : 0,87 [0,80; 0,94]; p=0,0005
<u>Verbesserung um mindestens 5 Punkte<sup>b</sup></u> RR <sup>c</sup> : 1,09 [1,04; 1,15]; p=0,0008
<u>Verschlechterung um mindestens 15 Punkte<sup>b</sup></u> RR <sup>a</sup> : 0,87 [0,76; 0,98]; p=0,0226
<u>Verbesserung um mindestens 15 Punkte<sup>b</sup></u> RR <sup>c</sup> : 1,05 [0,97; 1,14]; p=0,2595
<b>Gesundheitszustand (EQ-VAS)</b>
<u>Verschlechterung um mindestens 15 Punkte<sup>b</sup></u> RR <sup>a</sup> : 0,93 [0,84; 1,04]; p=0,2183
<u>Verbesserung um mindestens 15 Punkte<sup>b</sup></u> RR <sup>c</sup> : 1,05 [0,97; 1,14]; p=0,2276
<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse</b>
<b>UE jeglichen Schweregrades</b>
<u>Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades</u> RR <sup>a</sup> : 0,98 [0,97; >1,00]; p=0,0871
<u>Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse</u> RR <sup>a</sup> : 0,99 [0,97; 1,01]; p=0,2953
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>
<u>Gesamtrate SUE</u> RR <sup>a</sup> : 0,93 [0,89; 0,97]; p=0,0003
<u>Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse</u> RR <sup>a</sup> : 0,94 [0,89; 0,99]; p=0,0191
<b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>
<u>Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten</u> RR <sup>a</sup> : 0,96 [0,88; 1,06]; p=0,4355
<b>UE-Konzepte<sup>d</sup></b>
<b>Hyperkaliämie (PT-basierte Definition)</b>
RR <sup>a</sup> : 0,81 [0,69; 0,95]; p=0,0091 (UE) RR <sup>a</sup> : 0,49 [0,26; 0,91]; p=0,0209 (SUE)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>EMPEROR (Pooled)</b>
<b>Endpunkt</b>
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert
<b>Gicht (PT-basierte Definition)</b>
RR <sup>a</sup> : 0,72 [0,55; 0,93]; p=0,0123
<b>Genitalinfektionen (narrow BICMQ) (UE)</b>
RR <sup>a</sup> : 2,38 [1,54; 3,69]; p<0,0001
<b>Genitalinfektionen (narrow BICMQ) (SUE)</b>
RR <sup>a</sup> : 0,20 [0,04; 0,89]; p=0,0190
<b>Harnwegsinfektionen (narrow Sub BICMQ) (UE)</b>
RR <sup>a</sup> : 1,18 [1,01; 1,37]; p=0,0317
<b>Akutes Nierenversagen (narrow SMQ) (SUE)</b>
RR <sup>a</sup> : 0,74 [0,62; 0,89]; p=0,0009
<b>Leberschaden (narrow SMQ) (UE)</b>
RR <sup>a</sup> : 0,80 [0,65; 0,98]; p=0,0300
<b>Leberschaden (narrow SMQ) (SUE)</b>
RR <sup>a</sup> : 0,65 [0,44; 0,98]; p=0,0402
<b>UE nach SOC und PT<sup>d</sup></b>
<b>SOC Herzerkrankungen</b>
<u>SOC Herzerkrankungen (UE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,87 [0,82; 0,92]; p<0,0001
<u>PT Herzinsuffizienz (UE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,80 [0,73; 0,87]; p<0,0001
<u>PT Stauungsinsuffizienz (UE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,69 [0,52; 0,91]; p=0,0085
<u>PT Akute Herzinsuffizienz (UE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,65 [0,44; 0,97]; p=0,0350
<u>PT Koronare Herzerkrankung (UE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,58 [0,35; 0,97]; p=0,0338
<u>SOC Herzerkrankungen (SUE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,84 [0,79; 0,90]; p<0,0001
<u>PT Herzinsuffizienz (SUE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,80 [0,73; 0,87]; p<0,0001
<u>PT Stauungsinsuffizienz (SUE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,68 [0,52; 0,90]; p=0,0068
<u>PT Akute Herzinsuffizienz (SUE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,65 [0,44; 0,97]; p=0,0350
<b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>
<u>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,89 [0,83; 0,96]; p=0,0015
<u>PT Hyperkaliämie (UE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,83 [0,71; 0,89]; p=0,0265
<u>PT Hyperurikämie (UE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,67 [0,55; 0,82]; p<0,0001
<u>PT Gicht (UE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,73 [0,56; 0,95]; p=0,0188
<u>PT Diabetes Typ 2 (UE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,63 [0,43; 0,92]; p=0,0164
<u>PT Hypomagnesiämie (UE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,37 [0,20; 0,71]; p=0,0016
<u>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,73 [0,58; 0,92]; p=0,0071

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>EMPEROR (Pooled)</b>
<b>Endpunkt</b>
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert
<b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>
<u>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,87 [0,79; 0,97]; p=0,0108 <u>PT Schmerzen in einer Extremität (UE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,71 [0,51; 0,99]; p=0,0397
<b>SOC Untersuchungen</b>
<u>SOC Untersuchungen (UE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,86 [0,75; 0,98]; p=0,0204
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>
<u>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,78 [0,68; 0,91]; p=0,0009 <u>PT Anämie</u> : RR <sup>a</sup> : 0,73 [0,60; 0,89]; p=0,0013 <u>PT Eisenmangelanämie</u> : RR <sup>a</sup> : 0,59 [0,38; 0,91]; p=0,0169 <u>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,60 [0,41; 0,86]; p=0,0051
<b>SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege</b>
<u>PT Akute Nierenschädigung (UE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,74 [0,59; 0,93]; p=0,0082 <u>SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (SUE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,76 [0,65; 0,89]; p=0,0006 <u>PT Akute Nierenschädigung (SUE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,74 [0,59; 0,93]; p=0,0082 <u>PT Nierenversagen (SUE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,37 [0,21; 0,67]; p=0,0005
<b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>
<u>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SUE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,81 [0,66; 0,99]; p=0,0398
<b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>
<u>PT Bronchitis (UE)</u> : RR <sup>a</sup> : 0,72 [0,56; 0,91]; p=0,0071
<b>SOC Gastrointestinale Erkrankungen</b>
<u>PT Obstipation (UE)</u> : RR <sup>a</sup> : 1,37 [1,06; 1,78]; p=0,0171
<b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>
<u>PT Hauteinrisse (UE)</u> : RR <sup>a</sup> : 2,01 [1,21; 3,33]; p=0,0060
Berechnung der eGFR als eGFR (CKD-EPI) <sub>cr</sub> mittels der 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Kreatinin-Formel. a: Ein HR/RR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten von Empagliflozin an. b: Für die Analyse wird der letzte Wert, der innerhalb der geplanten Behandlungsperiode für den Patienten erhoben wurde, berücksichtigt (Details siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.4.2.1.3). c: eGFR <10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> für Patienten mit einer eGFR <30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> zu Studienbeginn bzw. <15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> für Patienten mit einer eGFR ≥30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> zu Studienbeginn. d: Es werden ausschließlich Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für Ereignisse jeglichen Schweregrads und für schwerwiegende Ereignisse dargestellt. Ergebnisse zu allen Ereignissen, inkl. schweren und statistisch nicht signifikanten Ereignissen, sind im separaten Anhang 4-G enthalten.
BIcMQ: BI-customised MedDRA Query; (CKD-EPI) <sub>cr</sub> : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel, Kreatinin-basiert; eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); EQ-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; KCCQ-OSS: Kansas City Cardiomyopathy

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>EMPEROR (Pooled)</b>
<b>Endpunkt</b>
Empagliflozin vs. Placebo: [95%-KI]; p-Wert
Questionnaire Overall Summary Score; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; m <sup>2</sup> : Quadratmeter; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; min: Minute; ml: Milliliter; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Risk Ratio (relatives Risiko); SMQ: Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: unerwünschtes(s) Ereignis(se)

Geben Sie in Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit CKD	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz)		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

### **Hauptevidenz: EMPA-KIDNEY**

Im Folgenden wird Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zusammenfassend beschrieben.

### Ausmaß des Zusatznutzens

Die Studienergebnisse belegen eindrücklich die prognoseverbessernde Wirksamkeit von Empagliflozin bei Patienten mit CKD gegenüber einer optimierten Standardtherapie allein. Konkret wird durch Empagliflozin eine gravierende **Progression der Nierenerkrankung** aufgehalten und das Risiko für chronisches **Nierenversagen** maßgeblich verringert. Des Weiteren senkt die Behandlung mit Empagliflozin das Risiko für **Gesamthospitalisierungen** und für **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**. Über die direkten Effekte hinaus bedeuten diese Ergebnisse mittelbar eine Senkung des Mortalitätsrisikos und eine Verbesserung der Lebensqualität.

Gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) stellen die oben dargestellten, beobachteten deutlichen Vorteile von Empagliflozin für den Patienten eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine spürbare Linderung der Erkrankung sowie eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen gegenüber der zVT dar und begründen einen Zusatznutzen von **beträchtlichem** Ausmaß.

Von besonderer Relevanz für die Patienten ist dabei die Verringerung des Risikos, unwiederbringlich in das Stadium des **Nierenversagens** einzutreten. Die dauerhafte Nierenersatztherapie ist für den Patienten von **besonderer Schwere**, weil es sich um **anhaltende schwerwiegende Morbidität** handelt und nicht um eine kurzzeitige schwerwiegende Krankheitsverschlechterung, wie beispielsweise bei einer Hospitalisierung. Es wird für den Patienten unmöglich, sein bisheriges Leben weiterzuführen. Die eingeschränkte Nierenfunktion und die häufigen Dialysebehandlung gehen mit belastenden Symptomen und Nebenwirkungen einher und verursachen einen erheblichen Leidensdruck. Der hohe Schweregrad sowie die Endgültigkeit des Nierenversagens unterstreichen das **beträchtliche Ausmaß** des Zusatznutzens von Empagliflozin.

### Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Unter Berücksichtigung der Evidenzstufe, der Studiengröße und -qualität und der Validität der Endpunkte der EMPA-KIDNEY Studie wird eine sehr hohe Aussagekraft der Nachweise erreicht. Die Nachweise sind geeignet, einen Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet der CKD abzuleiten.

Die Studienergebnisse belegen die deutlichen prognoseverbessernden Effekte von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie konsistent über unterschiedliche Endpunkte und Endpunktkategorien hinweg. Effektmodifikationen, die zu einer abweichenden Aussage zum Zusatznutzen führen, wurden nicht beobachtet.

Durch die breiten renalen Einschlusskriterien, die repräsentativen Anteile verschiedener CKD-Grunderkrankungen und die wirklichkeitsnahe Standardtherapie wird mit der EMPA-KIDNEY Studie eine wesentliche versorgungsrelevante Erweiterung der bisher verfügbaren Evidenz erreicht und erstmals eine Bewertung des Zusatznutzens über ein breites Spektrum von Patienten mit CKD ermöglicht.

Zusammen mit der hohen Aussagekraft und Ergebnissicherheit resultiert aus der Studie EMPA-KIDNEY für Empagliflozin daher gesamthaft ein **Beleg** für einen Zusatznutzen gegenüber der

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die in den supportiv vorgelegten Studien gezeigten positiven Effekte bestätigen die Wirksamkeit von Empagliflozin bei Patienten mit CKD und erhöhen die Aussagesicherheit zusätzlich.

***Supportive Evidenz: EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved****Zusammenfassung der Ergebnisse der CKD-Subpopulation aus EMPA-REG OUTCOME*

Die Ergebnisse aus der CKD-Subpopulation der EMPA-REG OUTCOME Studie sind konsistent mit den Ergebnissen für die Studien-Gesamtpopulation bezüglich der statistisch signifikanten Vorteile hinsichtlich der Mortalität („Gesamtmortalität“ und „kardiovaskuläre Mortalität“), sowie der kardiovaskulären und renalen Morbidität („MACE“, „Progression der Nierenerkrankung“, „Nierenversagen“, „akute Nierenschädigung“). Die positiven Effekte von Empagliflozin auf die Morbidität zeigen sich außerdem im Endpunkt „Gesamthospitalisierungen“, die signifikant reduziert werden konnten, sowie hinsichtlich der Vermeidung einer Vielzahl von Nebenwirkungen.

*Zusammenfassung der Ergebnisse der CKD-Subpopulation aus EMPEROR (Pooling)*

Die Ergebnisse aus den CKD-Subpopulationen der EMPEROR-Studien sind konsistent mit den Ergebnissen für die jeweiligen Studien-Gesamtpopulationen bezüglich der signifikanten Vorteile für die Herzinsuffizienz-spezifische Morbidität („Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“), die renale Morbidität („Progression der Nierenerkrankung“, „akute Nierenschädigung“) und die Gesamthospitalisierungen, für die Lebensqualität (KCCQ-OSS), sowie hinsichtlich der Vermeidung von *schwerwiegenden* Nebenwirkungen insgesamt.

Die Ergebnisse der supportiven Evidenz aus den CKD-Subpopulationen der EMPA-REG OUTCOME Studie wie auch der EMPEROR-Studien zeigen sich konsistent mit den Vorteilen, die maßgeblich für den Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen der jeweiligen Gesamtpopulationen waren. Somit bestätigen die vorliegenden Ergebnisse auch unter Anwendung der KDIGO-Definition für CKD die Übertragbarkeit des Zusatznutzens aus der jeweiligen Erstbewertung auf Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Empagliflozin umfasst entsprechend der Zulassung Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz ohne Einschränkung der Grunderkrankung und unabhängig von der Albuminurie-Kategorie. Laut der Fachinformation von Jardiance® (Empagliflozin) kann die Behandlung mit Empagliflozin bis zu einer eGFR von 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> begonnen werden.

Eine chronischer Niereninsuffizienz liegt laut der klinischen Praxisleitlinie der KDIGO dann vor, wenn eine funktionelle oder strukturelle Schädigung für mehr als drei Monate fortbesteht und eines oder mehrere der folgenden Kriterien für mindestens drei Monate erfüllt sind:

- GFR mit <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> als Indikator für eine abnorme Nierenfunktion
- Albuminurie mit >30 mg täglich als Indikator für eine renal-strukturelle Schädigung (glomerulärer Endothelschaden)
- Abweichungen von der normalen Funktion und Struktur der Niere (pathologisches Urinsediment, Elektrolyt- und andere Veränderungen aufgrund tubulärer Störungen, histologisch nachgewiesene Veränderungen, abnorme Nierenstruktur in der Bildgebung, Nierentransplantation in der Anamnese).

Demnach liegt per definitionem eine CKD vor, wenn dauerhaft entweder eine reduzierte Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und/oder eine erhöhte Albuminausscheidung im Urin (Albuminurie >30 mg) diagnostiziert wurde.

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wird für die Charakterisierung der Patienten mit einer chronischer Niereninsuffizienz die Grunderkrankung der CKD, die eGFR sowie die Albuminurie, berechnet als Albumin-Kreatinin-Quotienten (UACR) verwendet.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das*

*Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Bei der CKD handelt es sich um eine komplexe Erkrankung mit einer Vielzahl von Ursachen. Ziel der Behandlung ist es, die Progression der Nierenerkrankung frühzeitig zu verlangsamen. Die frühzeitige Erkennung und die Stabilisierung der Nierenfunktion bedeuten für den Patienten das Risiko für renale und kardiovaskuläre Komplikationen sowie die Hospitalisierungsrate zu senken und die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz (Nierenversagen) zu verhindern. Die Therapie der CKD hängt von der zugrunde liegenden Ursache, den Komplikationen und Komorbiditäten und vom Stadium der CKD ab.

Dabei werden zwei medikamentöse Therapieansätze verfolgt:

- *Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen*

Hierzu werden Hintergrundtherapien zur Behandlung der Grunderkrankungen bzw. Komorbiditäten eingesetzt, welche ursächlich für die Nierenerkrankung sind oder sich nachteilig auf die CKD auswirken.

- *Spezifische Therapieansätze zur Behandlung der CKD*

Es stehen nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung, die einen direkten Einfluss auf die Progression der CKD an der Niere selbst haben.

Leitlinien empfehlen für CKD-Patienten mit Albuminurie (30-300 mg/täglich bei Patienten mit bzw. >300 mg/täglich bei Patienten ohne Diabetes) Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer oder Angiotensin 1-Rezeptor (AT1)-Antagonisten, für welche die renale und kardiovaskuläre Protektion bei CKD-Patienten gezeigt werden konnte.

Mit Dapagliflozin und Finerenon stehen zwei neue Behandlungsoption zur Verfügung, die auf die unmittelbare Verlangsamung der Krankheitsprogression zielen. Dapagliflozin (Forxiga<sup>®</sup>) ist bei erwachsenen Patienten zugelassen zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz. Die Zulassungsstudie DAPA-CKD untersuchte Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit gleichzeitig deutlicher Albuminurie<sup>7</sup>. Finerenon (Kerendia<sup>®</sup>) ist zugelassen zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen<sup>8</sup>.

---

<sup>7</sup> eGFR von 25 – 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, UACR: 200 – 5.000 mg/g; im Median 949 mg/g; Heerspink HJL et al.; N Engl J Med 2020; 383(15):1436–46.

<sup>8</sup> FIDELIO-DKD: eGFR 25 bis <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und Mikroalbuminurie (UACR 30 bis <300 mg/g) oder eGFR 25 bis <75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und Makroalbuminurie (UACR 300 bis 5.000 mg/g). Bakris GL et al.; N Engl J Med 2020; 383(23):2219–29.

FIGARO-DKD: eGFR 25 bis 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und Mikroalbuminurie (UACR 30 bis <300 mg/g) oder eGFR ≥60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> und Makroalbuminurie (UACR 300 bis 5.000 mg/g). Pitt B et al.; N Engl J Med 2021; 385(24):2252–63.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Ausgehend von den verfügbaren Therapieoptionen zeigt sich weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf für spezifische Therapieansätze zur progressionshemmenden Behandlung der CKD: RAAS-Hemmer sind nur für CKD-Patienten mit Albuminurie empfohlen. Trotz RAAS-Blockade verbleibt ein substantielles Risiko der weiteren renalen Progression. Der Einsatz ist aufgrund von Unverträglichkeiten und Kontraindikationen nicht immer uneingeschränkt möglich. Die neuen Therapieoptionen sind entweder ausschließlich für CKD-Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bestehender Albuminurie zugelassen (Finerenon) oder bieten nur eingeschränkte Evidenz für Patienten mit CKD ohne Diabetes mellitus Typ 2 bzw. ohne oder mit leichtgradiger Albuminurie (Dapagliflozin).

**Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Empagliflozin*****Wirksamkeit für breites Spektrum der CKD***

Das Studiendesign der EMPA-KIDNEY-Studie sah den Einschluss eines sehr breiten Spektrums an Patienten mit CKD vor. Es wurden Patienten mit CKD unterschiedlichster Ätiologie über einen weiten eGFR- und Albuminurie-Bereich rekrutiert. Auch Patienten ohne Begleittherapie mit RAAS-Hemmern konnten in die Studie eingeschlossen werden, falls diese nicht indiziert oder unverträglich war.

Patienten mit metabolisch-hypertensiven Ursachen der CKD sind in der EMPA-KIDNEY Studie nicht überrepräsentiert, sondern entsprechen der in der DEGAM-Leitlinie berichteten Größenordnung.

Somit adressiert die EMPA-KIDNEY-Studie ein Patientenkollektiv, das in der klinischen Praxis häufig anzutreffen ist, jedoch in vorangegangenen Studien unterrepräsentiert war und bisher unzureichend untersucht wurde.

Die EMPA-KIDNEY-Studie hat daher eine besondere Bedeutung für die evidenzbasierte Versorgung von CKD-Patienten.

***Verlangsamung der Krankheitsprogression durch Empagliflozin aufgrund vielfältiger und pleiotroper Effekte***

Aufgrund seines Wirkmechanismus weist Empagliflozin günstige renale, kardiale und metabolische Effekte auf und bietet daher Patienten mit Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und/oder chronischer Niereninsuffizienz einen effektiven indikationsübergreifenden Therapieansatz.

Mit Empagliflozin kann daher nicht nur jede dieser Erkrankungen für sich genommen therapiert werden, sondern es können auch mehrere dieser häufig gemeinsam auftretenden Erkrankungen zugleich wirkungsvoll und höchst effizient behandelt werden. Der Nutzen und Zusatznutzen von Empagliflozin in den Indikationen Diabetes mellitus Typ 2 und chronischer Herzinsuffizienz wurde bereits unter anderem durch die EMPA-REG OUTCOME Studie sowie die EMPEROR Studien unabhängig vom Vorliegen einer CKD belegt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Speziell mit Blick auf die Wirksamkeit bei CKD belegen die Ergebnisse der EMPA-KIDNEY-Studie für Patienten mit CKD eine relative Risikoreduktion um 36% für eine Progression der Nierenerkrankung (siehe Modul 4). Das Risiko, ein Nierenversagen zu erleiden, wird mit Empagliflozin um 27% reduziert (relative Risikoreduktion). Darüber hinaus müssen Patienten unter Empagliflozin signifikant seltener im Krankenhaus behandelt werden. Die positive Wirksamkeit erstreckt sich über das gesamte untersuchte renale Spektrum.

Damit trägt Empagliflozin zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs in der Indikation wesentlich bei.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit CKD	2.259.257 – 2.478.126
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit CKD	Erwachsene mit CKD	beträchtlich	2.259.257 – 2.478.126
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit CKD	803,84 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz)		

*Geben Sie in Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurz- bezeichnung			
A	Erwachsene mit CKD	optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nieren- insuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten	Erwachsene mit CKD	Patienten- individuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz)				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf das Anwendungsgebiet „Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz“.

Die empfohlene Dosis Empagliflozin beträgt einmal täglich 10 mg. Empagliflozin Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden und werden im Ganzen mit Wasser geschluckt. Bei versäumter Einnahme sollte diese, sobald der Patient daran denkt, eingenommen werden, jedoch sollte keine Einnahme einer doppelten Dosis am gleichen Tag erfolgen.

Bei Patienten, die Empagliflozin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin verabreicht bekommen, kann unter Umständen eine niedrigere Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken.

Bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz mit oder ohne Herzinsuffizienz sowie mit oder ohne Diabetes mellitus Typ 2 kann eine Therapie mit Empagliflozin 10 mg bis zu einer eGFR von 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer Kreatinin-Clearance (CrCl) von 20 ml/min begonnen werden. Da in die EMPA-KIDNEY-Studie nur 254 Patienten mit einer eGFR <20 zu Studienbeginn eingeschlossen waren, ist aufgrund dieser begrenzten Erfahrung der Beginn einer Behandlung mit Empagliflozin bei Patienten mit einer eGFR < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nicht empfohlen. Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund begrenzter Erfahrung mit Empagliflozin bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird die Anwendung von Empagliflozin bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen. Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, sollte das erhöhte Risiko eines Volumenmangels berücksichtigt werden. Eine altersabhängige Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Empagliflozin ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Bestandteile.

Natriumabhängige Glukose-Cotransporter-2 (SGLT2)-Inhibitoren sind bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Ketoazidose sowie bei Patienten, bei denen eine durch Empagliflozin induzierte Blutdrucksenkung ein Risiko darstellen könnte, mit Vorsicht anzuwenden. Die

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

blutzuckersenkende Wirkung von Empagliflozin hängt von der Nierenfunktion ab und ist bei Patienten mit einer eGFR  $<45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  vermindert und bleibt bei Patienten mit einer eGFR  $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  wahrscheinlich aus. Die Kontrolle der Nierenfunktion wird bei einer Therapie mit Empagliflozin empfohlen. Der Volumenstatus und die Elektrolyte bei Patienten mit Erkrankungen, die zu Flüssigkeitsverlust führen können, sollte sorgfältig überwacht werden. Bei älteren Patienten ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu Volumenmangel führen können, besonders auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten. Bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen sollte eine Unterbrechung der Empagliflozin-Therapie in Erwägung gezogen werden. Bei Verdacht auf Fournier-Gangrän ist Empagliflozin abzusetzen und unverzüglich eine Behandlung einzuleiten. Wie bei allen Diabetes Patienten üblich, ist es wichtig, die Patienten hinsichtlich der regelmäßigen präventiven Fußpflege zu beraten. Hinsichtlich der Überwachung der Blutzuckerkontrolle werden andere Methoden als die mittels 1,5-Anhydroglucitol (1,5-AG)-Test empfohlen.

Ausführlichere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Für die wichtigsten potenziellen Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Empagliflozin sieht der Risk-Management-Plan Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation vor.