

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Empagliflozin (Jardiance®)*

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

### **Modul 3 A**

*Behandlung von Erwachsenen mit chronischer  
Niereninsuffizienz*

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

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>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	45
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 .....	48
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	62
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	62
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	65
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	70
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	71
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	72
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	73
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	75
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	75
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	89
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	89
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	90
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	91
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	92
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	92
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	93
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....	94

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Identifizierte Publikationen und die relevanten Daten zur CKD in Deutschland .....	35
Tabelle 3-2: ICD-10-GM Codes zur Identifikation von Versicherten mit CKD .....	38
Tabelle 3-3: Operationalisierung der Ausschlussdiagnosen.....	39
Tabelle 3-4: Größe der Analysepopulation gemäß Aufgreifkriterien .....	42
Tabelle 3-5: Anzahl prävalenter GKV-Patienten mit einer CKD-definierenden Diagnose im Jahr 2021 nach Alter und Geschlecht.....	43
Tabelle 3-6: Entwicklung der CKD-Prävalenz in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre .....	45
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	46
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	47
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	64
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	65
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	66
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	67
Tabelle 3-13: Herleitung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte .....	67
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	69
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	69
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	70
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) .....	71
Tabelle 3-18: Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen (MedDRA) aus berichteten placebokontrollierten Studien und Daten nach Markteinführung.....	85
Tabelle 3-19: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung (Risk-Management-Plan) .....	90
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	93

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Das Nephron – die kleinste Funktionseinheit der Niere (eigene Abbildung nach [18]).....	13
Abbildung 2: GFR- und Albuminurie-Kategorien der chronischen Niereninsuffizienz und deren Assoziation mit Prognose [28].....	16
Abbildung 3: Pathogenese der chronischen Niereninsuffizienz (adaptiert nach [52]) .....	18
Abbildung 4: Ursachen der chronischen Nierenerkrankung [15] .....	19
Abbildung 5: Inzidenzraten für „Nierenversagen“ und „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ in den Placeboarmen der Studien EMPA-KIDNEY und EMPEOROR (gepoolte CKD-Subpopulationen aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved) (Quelle siehe Modul 4) .....	21
Abbildung 6: Stark vereinfachtes Schema zur Einordnung des renalen und kardiovaskulären Risikos bei CKD-Patienten in Abhängigkeit von den Grunderkrankungen und Komorbiditäten (eigene Abbildung) [63–68].....	21
Abbildung 7: Variabler Verlauf der CKD [69, 70].....	22
Abbildung 8: Aufrechterhaltung der Nierenfunktion ist zentrales Therapieziel bei CKD (Quelle: [16, 55, 59, 103–106]).....	27
Abbildung 9: Definition der Zielpopulation nach GFR und Albuminurie, nach [28] .....	36
Abbildung 10: Übersicht der Schritte zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	44

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ADPKD	Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (autosomal-dominant vererbte polyzystische Nierenerkrankung)
AG	Anhydroglucitol
AM	Arzneimittel
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AS	arteriosclerotic (arteriosklerotisch)
AT1	Angiotensin I
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve)
AVP	Apothekenverkaufspreis
BASE-II	Berliner Altersstudie II
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein (Brustkrebs-Resistenzprotein)
BI	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
BIS	Berliner Initiative Studie – Epidemiologie der Nierenfunktion im Alter
CHF	Congestive Heart Failure (Herzinsuffizienz)
CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration
C <sub>max</sub>	maximale Plasmakonzentration
COVID-19	Coronavirus SARS-CoV-2
CV	cardiovascular (kardiovaskulär)
CVD	Cardiovascular Disease (kardiovaskuläre Erkrankung)
CYP450	Cytochrom P450
DE	Deutschland
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
dl	Deziliter
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EPAR	European Public Assessment Report
ESKD	End Stage Kidney Disease (Nierenerkrankung im Endstadium)
ESTHER	Epidemiologische Studie zu Chancen der Verhütung, Früherkennung und optimierten Therapie chronischer Erkrankungen in der älteren Bevölkerung
EU	Europäische Union
EURD	European Union reference dates
FB	Festbetrag
FSGS	Fokal Segmentale Glomerulosklerose
FTA	Filmtabletten
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomerular Filtration Rate (glomeruläre Filtrationsrate)
GHS	Gutenberg-Gesundheitsstudie
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDL	High Density Lipoprotein
HR	Hazard Ratio
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (deutsche Modifikation)
IgA	Immunglobin A
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IU	International Unit
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KI	Konfidenzintervall
KORA F4	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
LADA	Latent Autoimmune Diabetes in the Adult (latenter Autoimmundiabetes bei Erwachsenen)
LDL	Low Density Lipoprotein
m <sup>2</sup>	Quadratmeter

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
Mrd.	Milliarden
OAT	Ornithin-Aminotransferase
OCT	Ornithin-Transcarbamylase
P-gp	P-Glykoprotein
PSUR	Periodic Safety Update Report
PZN	Pharmazentralnummer
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT2	Sodium-Glucose-linked Transporter 2 (natriumabhängiger Glukose-Cotransporter 2)
SHIP	Northeast German Study of Health in Pomerania
SHIP-1	Study of Health in Pomerania
Skr	Serumkreatinin-Wert in mg/dl
SNGFR	Single Nephron Glomerular Filtration Rate (glomeruläre Filtrationsrate der einzelnen Nephrone)
UACR	Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis)
UGT	UDP-Glucuronosyltransferasen
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet für Empagliflozin (Jardiance®) „Jardiance ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz“.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Empagliflozin zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz ist:

*Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankungen und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie).*

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen einer Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt [1]. Das Beratungsgespräch hat am 08.02.2023 stattgefunden.

### 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).*

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

Die erste Beratung zu Fragen zum Studiendesign, zu Endpunkten und der 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).

In dem Beratungsgespräch am 08.02.2023 wurde die in Abschnitt 3.1.1 beschriebene zVT für das hier vorliegende Anwendungsgebiet vom G-BA benannt. Der G-BA erläutert die zVT wie folgt:

- Die vorliegende Indikation wird als ein Komplex aus der chronischen Niereninsuffizienz und an deren Entstehung beteiligter, bzw. zu deren Progression beitragender Erkrankungen (Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) verstanden. Die

Behandlung sollte patientenindividuell und unter Berücksichtigung der Art und der Ausprägung der vorliegenden Komorbiditäten und unter Vermeidung des Einsatzes nephrotoxischer Wirkstoffe erfolgen.

- Angiotensin-konvertierendes Enzym (ACE)-Hemmern und Angiotensin (AT)-1-Antagonisten kommen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie eine wichtige Rolle zu, da für diese Wirkstoffklassen ein positiver Einfluss auf die Progression der Niereninsuffizienz gezeigt werden konnte. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffen zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz und deren tatsächlich zugelassenen Anwendungsgebieten.
- Es wird davon ausgegangen, dass eine Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz den Einsatz von ACE-Hemmern und AT1-Antagonisten umfasst, sofern diese in Frage kommen und nicht kontraindiziert oder unverträglich sind. ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten sind somit in beiden Studienarmen einzusetzen.

Aus Sicht der Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG (BI) sind bei der Behandlung der an der Entstehung der chronischen Niereninsuffizienz beteiligten und/oder zu deren Progression beitragenden Erkrankungen insbesondere die diesbezüglichen Therapieempfehlungen der Leitlinien zur Versorgung von Patienten<sup>1</sup> mit chronischer Nierenerkrankung heranzuziehen [2]. Die verringerte Nierenfunktion kann dabei die Auswahl und Ausschöpfung möglicher Therapieoptionen limitieren und ist – neben anderen Aspekten wie Alter oder Multimorbidität – bei der Interpretation der Zielwerterreichung zu berücksichtigen. Einer patientenindividuellen Therapie kommt damit eine große Bedeutung zu.

*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.

---

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

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Grundlage dieses Abschnitts ist die Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 08.02.2023 (Beratungsanforderung 2022-B-318, Niederschrift vom 13.03.2023).

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-318; 2023.
2. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). S3-Leitlinie Versorgung von Patienten mit chronischer nichtdialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis; 2019. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-0481\\_S3\\_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz\\_\\_2021-01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-0481_S3_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz__2021-01.pdf), aufgerufen am 07.06.2023.

## 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.*

#### 3.2.1.1 Funktionen und Aufbau der Nieren

##### *Funktionen der Nieren*

Die Nieren übernehmen tagtäglich eine Vielzahl von Aufgaben im Körper. Im Vordergrund steht dabei die Ausscheidung von Endprodukten des Stoffwechsels, den harnpflichtigen Substanzen, durch Bildung des Harns [1]. Darüber hinaus sind die Nieren an wichtigen systemischen Regulationen wie der Ausbalancierung des Wasser- und Elektrolythaushaltes sowie der Kontrolle des Säure-Basen-Gleichgewichtes beteiligt [1–4]. Durch die Produktion physiologisch aktiver Substanzen wird Einfluss auf die Blutbildung und den Blutdruck genommen [1, 5]. Im Glukosestoffwechsel haben die Nieren eine wichtige Funktion in Form von Glukoseausscheidung und Rückresorption, dem Abbau von Insulin sowie der Fähigkeit zur Glukoneogenese [6, 7]. Sie spielen eine wesentliche Rolle im Knochenstoffwechsel und in der Immunhomöostase [8–10]. All dies zeigt, dass die Nieren nicht als isoliertes Organ zu betrachten sind, sondern dass sie durch ihre exkretorischen, metabolischen und endokrinen Funktionen in enger Wechselwirkung mit verschiedensten anderen Organen stehen und zur Aufrechterhaltung einer Reihe von lebenswichtigen Funktionen beitragen [8].

Die Konsequenzen einer permanenten Nierenverschlechterung wirken sich daher nicht nur auf die Nieren selbst, sondern auf den gesamten Organismus aus. Geradezu sprichwörtlich bekannt ist die enge Interaktion von Herz und Nieren. Diese Organe sind physiologisch eng miteinander verbunden und funktionell voneinander abhängig [11]. Neben dem Herzen stehen die Nieren im “cross talk” mit einer ganzen Reihe anderer funktioneller Systeme im Körper [8, 12–14]. Ein Verlust an Nierenfunktion steht folglich nicht nur im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für renale Ereignisse, sondern mit sehr unterschiedlichen, zum Teil schweren Begleiterkrankungen, Komplikationen und insgesamt höheren Hospitalisierungsraten aufgrund verschiedenster Ursachen [15–17].

Eine gute Nierenfunktion ist daher von zentraler Bedeutung für den Gesamtorganismus [8].

### ***Nephron: Die kleinsten Funktionseinheiten der Nieren***

Die strukturelle und funktionelle Grundeinheit der Nieren stellt das Nephron dar, wobei jede Niere über etwa eine Million Nephronen verfügt (Abbildung 1).

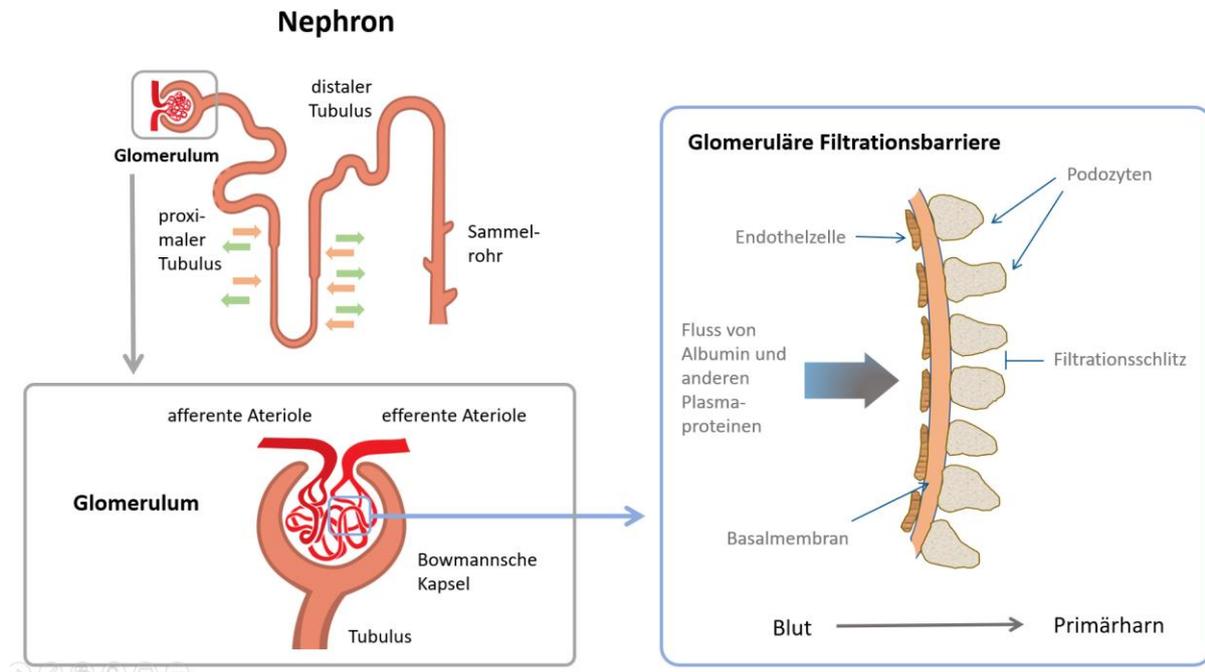


Abbildung 1: Das Nephron – die kleinste Funktionseinheit der Niere (eigene Abbildung nach [18])

Im normalen Alterungsprozess nimmt die Anzahl der Nephronen und damit die Nierenfiltrationsleistung ab [19]. Der unvermeidliche Alterungsprozess der Nephronen, der mit anatomischen und physiologischen Veränderungen einhergeht, ist abzugrenzen von einem krankheitsbedingtem Nierenfunktionsverlust [20, 21]. Die Summe der Filtrationsleistungen aller Nephronen ergibt die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) [22]. Sie repräsentiert das pro Zeiteinheit von den Glomeruli gebildete Filtrationsvolumen [23]. Die GFR bildet die Grundlage der renalen Diagnostik und beschreibt die Nierenfunktion [24–26].

Die Entwicklung der GFR über die Zeit ist damit nicht nur ein Parameter der Nierenfunktion, sondern beschreibt den *tatsächlichen Zustand und Funktionsgrad* der Nieren.

Wie intakt die Filtrationsbarriere in den Glomeruli ist, lässt sich daran ableiten, wie groß die Moleküle sind, die diese Barriere passieren können. Normalerweise sollten große Moleküle wie z. B. Eiweiße nicht hindurchtreten können. Hat die Barriere aber Schaden genommen, wird sie "löchrig" und Albumin sowie andere Proteine können passieren.

### 3.2.1.2 Beschreibung der chronischen Niereninsuffizienz

#### 3.2.1.2.1 Definition

Die chronische Niereninsuffizienz (CKD) ist eine über einen langen Zeitraum fortschreitende, unheilbare Erkrankung und führt direkt oder indirekt zu erheblichen körperlichen und psychischen Belastungen für den Patienten [27].

Eine CKD liegt 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 [28]:

- GFR mit  $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  als Indikator für eine abnorme Nierenfunktion
- Albuminurie mit  $>30 \text{ mg}$  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 ( $\text{GFR} <60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) und/oder eine erhöhte Albuminausscheidung im Urin (Albuminurie  $>30 \text{ mg}$ ) diagnostiziert wurde.

#### 3.2.1.2.2 Parameter der Nierenfunktion, Stadieneinteilung der CKD und weitere Diagnostik bei Patienten mit Nierenerkrankung

Die Schweregradeinteilung der Nierenfunktionseinschränkung basiert auf der Grunderkrankung sowie der GFR und der Albuminurie [28].

#### **GFR**

Die GFR stellt einen der beiden Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion und zur Stadieneinteilung der CKD dar [15, 24–26, 28]. Gemäß Deutscher Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)-Leitlinie soll CKD-Patienten in regelmäßigen Abständen eine Bestimmung der GFR angeboten werden [15]. Eine GFR von  $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ist ein Indikator für eine CKD [15, 28]. Deswegen ist das Ziel der GFR-Erfassung eine frühzeitige Erkennung und regelmäßige Überprüfung, um die Progression der Erkrankung zu monitoren [29]. Die Bestimmung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) kann durch verschiedene Parameter wie Ethnizität, Alter, Muskelmasse, Ernährung und Medikamente beeinflusst werden. Bei Erstdiagnose einer GFR unter  $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  soll deshalb die Diagnose einer CKD durch eine wiederholte Messung bestätigt werden.

Die tatsächliche Messung der GFR ist in der klinischen Praxis sehr aufwendig, deswegen kommen zur Abschätzung der GFR vorzugsweise Kalkulationsalgorithmen zum Einsatz, die

zusätzlich zum Serumkreatinin-Wert auch Variablen wie Alter, Geschlecht, Hautfarbe sowie Körpergröße und -gewicht berücksichtigen (geschätzte GFR, eGFR) [15, 24, 25, 30]. Die Entwicklung unterschiedlicher Formeln soll den Bedürfnissen und Anforderungen bestimmter Patientenpopulationen gerecht werden und zur Anwendung kommen [31]. Zur Errechnung der eGFR spricht sich die S3-Leitlinie der DEGAM und die Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)-Leitlinie für die Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)-Formel aus [15, 28]:

$$\text{Frau: eGFR} = 144 \times \min(\text{Skr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Skr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}}$$

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

Die Abkürzung Skr beschreibt den Serumkreatinin-Wert in mg/dl. Für die geschlechtsabhängige Faktoren  $\kappa$  werden 0,7 (Frau) bzw. 0,9 (Mann) sowie für  $\alpha$  -0,329 (Frau) bzw. -0,411 (Mann) eingesetzt. Das Alter wird in Lebensjahren angegeben. Zusätzlich wird das Ergebnis bei schwarzer Hautfarbe mit 1,159 multipliziert [28].

Bei jungen nierengesunden Männern liegt die GFR bei etwa 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bis 120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, sinkt jedoch mit zunehmendem Alter ab [25, 32]. Der renale Funktionsverlust ist altersbedingt durch eine Abnahme um 1 ml/min/1,73m<sup>2</sup> pro Jahr ab dem 40. Lebensjahr gekennzeichnet und stellt ein normales physiologisches Phänomen dar. Das Alter stellt dann einen Risikofaktor für die Verminderung der GFR dar, wenn nieren-schädigende Erkrankungen vorliegen [33].

### **Albuminurie**

Neben der GFR wird die Albuminurie als prognostischer Marker für eine Erkrankung der Niere angesehen und zur Klassifikation der CKD herangezogen [15, 28]. Bei normaler Nierenfunktion und intakter glomerulärer Filtrationsbarriere liegt der Verlust bei gesunden Erwachsenen dabei nicht über 30 mg Albumin pro Tag [27]. Ein Defekt in der Filtrationsbarriere führt zu einer vermehrten Albuminausscheidung ( $\geq 30$  mg/ 24 Stunden) und Verlust weiterer Makromoleküle mit dem Urin [27, 28, 34, 35]. Eine erhöhte Urinalbuminausscheidung ( $\geq 30$ mg täglich) ist indikativ für eine Nierenfunktionsstörung [36]. Leitlinien empfehlen zur Quantifizierung der Albuminausscheidung die Bestimmung des Albumin-Kreatinin-Quotienten aus Spontanurinproben [15, 28, 35].

Eine Albuminurie oder Proteinurie ist jedoch nicht nur ein Marker für die Schädigung der Nieren, sondern kann auch einen generalisierten Endothelschaden bei kardiovaskulären Erkrankungen (CVD) anzeigen. Sie ist unabhängig von der GFR mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre (CV) Endpunkte assoziiert und gilt daher auch als kardiovaskulärer Risikomarker [37–39].

Da Albumin in höherer Menge seinerseits das Tubulussystem schädigen kann, erhöht eine Albuminurie gleichzeitig deutlich das Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion [40].

### Stadieneinteilung basierend auf GFR und Albuminurie

Beide oben beschriebenen Parameter sollten bei Patienten mit CKD erhoben werden [15, 36]. Eine reduzierte GFR und eine erhöhte Albuminurie sind dabei unabhängig voneinander mit einem höheren Risiko für renale und kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert. Beide Parameter können Ausdruck unterschiedlicher pathologischer Prozesse sein [41].

Während die GFR die Nierenfunktion beschreibt, wird die Albuminurie als Maß für die Schwere der Nierenendothelschädigung betrachtet [35]. Vereinfachend kann man also zusammenfassen: Die GFR beschreibt, *wie weit* ein Mensch vom Nierenversagen entfernt ist. Eine Albuminurie fungiert eher als “Beschleuniger” und beschreibt, *wie schnell* sich jemand auf ein Nierenversagen zu bewegt [42].

Nach einer international anerkannten Empfehlung der KDIGO erfolgt die Schweregrad-einteilung der Nierenfunktionseinschränkung anhand der eGFR, des Ausmaßes einer bestehenden Albuminurie sowie der zugrundeliegenden Erkrankung [15, 28]. Ziel der Klassifikation der CKD ist die Abschätzung von Risiken; sie dient als eine Entscheidungshilfe für das weitere therapeutische Vorgehen.

Die Definition und Stadieneinteilung der CKD durch die KDIGO im Jahr 2012 findet internationale Verwendung. In der folgenden Abbildung sind die Kriterien zur Stadieneinteilung der CKD und die mit dem jeweiligen Stadium zunehmende verschlechterte Prognose dargestellt (Abbildung 2).

KDIGO: Klassifikation und Prognose bei CKD				Albuminurie-Kategorien		
				A1	A2	A3
				Normal bis geringgradig erhöht <30 mg/g <3 mg/mmol	moderat erhöht 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	hochgradig erhöht >300 mg/g >30 mg/mmol
eGFR-Stadien (mL/min/ 1.73 m <sup>2</sup> )	G1	Normal oder hoch	≥90	Gering*	Moderat erhöht	Hoch
	G2	Geringgradig vermindert	60-89	Gering*	Moderat erhöht	Hoch
	G3a	Gering bis moderat vermindert	45-59	Moderat erhöht	Hoch	Sehr hoch
	G3b	Moderat bis hochgradig vermindert	30-44	Hoch	Sehr hoch	Sehr hoch
	G4	Hochgradig vermindert	15-29	Sehr hoch	Sehr hoch	Sehr hoch
	G5	Nierenversagen	<15	Sehr hoch	Sehr hoch	Sehr hoch

Progressionsrisiko

Progressionsrisiko

Abbildung 2: GFR- und Albuminurie-Kategorien der chronischen Niereninsuffizienz und deren Assoziation mit Prognose [28]

Gemäß der Klassifikation der KDIGO wird die GFR in die Stadien G1 (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; normale/hohe Nierenfunktion) bis G5 (eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; Nierenversagen) eingeteilt [15].

Die Einteilung der Albuminurie erfolgt in drei Stadien von A1 (normal bis geringgradig erhöht) über A2 (30-300 mg/g; Mikroalbuminurie) und A3 ( $> 300$  mg/g; Makroalbuminurie) [15].

### ***Evaluation der Grunderkrankung und Komorbiditäten***

Da Nierenerkrankungen sehr unterschiedlicher Ätiologie sein können, ist für die Einordnung, Prognose und Therapieplanung weiter die Evaluation der Grunderkrankung und der bestehenden Komorbiditäten wichtig. Bei Erstdiagnose der CKD wird daher gegebenenfalls empfohlen, ein Blutbild sowie die Messung von Serumharnstoff, Glucose und Blutfetten zu veranlassen. Eine Empfehlung zur sonographischen Untersuchung der Nieren wird gegeben, um eine polyzystische Nierenerkrankung, obstruktive Harnwegserkrankung, Nierendystopien und Nierenagenesien abzuklären [15].

Zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos bei CKD-Patienten sollte neben der GFR auch die Albuminmenge im Urin herangezogen werden. Daneben sind weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie zum Beispiel Diabetes, Hypertonie und kardiovaskuläre Begleiterkrankungen zu berücksichtigen [15].

### **3.2.1.2.3 Pathophysiologie**

Die Hauptursachen für renale Erkrankungen sind Veränderungen an Endothel und kleinen Blutgefäßen, Immunreaktionen, Sauerstoffmangel und unzureichende oder fehlende Durchblutung im Gewebe (z. B. durch atherosklerotische und hyalinotische Veränderungen oder veränderte Druckverhältnisse bei Herzinsuffizienz [43, 44]) sowie genetisch-bedingte Defekte [8, 43–46]. Unabhängig von der Ätiologie ist eine chronische Nierenkrankheit durch glomeruläre Schädigung (z. B. Glomerulosklerose, Glomerulonephritiden) und tubulointerstitielle Schädigung (z. B. tubuläre Atrophie und interstitielle Fibrose) charakterisiert (Abbildung 3) [27, 45, 46]. Ausprägung und die Geschwindigkeit der zellulären und funktionalen Umbauprozesse hängen allerdings stark von der Grunderkrankung ab.

Beim Fortschreiten der Erkrankung kommt es zur Beeinträchtigung sowohl der Glomeruli als auch des tubulointerstitiellen Gewebes [45]. In vielen Fällen passiert dies nicht in allen Nephronen gleichmäßig, sondern es gibt meist stärker und weniger stark betroffene Bereiche. Dadurch haben die Nieren die Möglichkeit, durch Erhöhung des renalen glomerulären Blutdrucks (Filtrationsdrucks) und stärkerer Auslastung gesunder/gesünderer Nephrone die ausfallende Leistung angegriffener oder untergegangener Nephrone noch lange zu kompensieren. Nicht zuletzt deswegen treten bei einer chronischen Nierenerkrankung erst dann Symptome auf, wenn bereits bis zu 70% oder mehr dieser kleinsten renalen Funktionseinheiten unwiederbringlich zerstört sind.

Die Mehrbelastung bzw. Überlastung („single nephron hyperfiltration“) schädigt auf Dauer allerdings auch die noch funktionierenden Nephrone, die dabei ständig und buchstäblich unter „Hochdruck“ stehen [47].

Unabhängig von dieser mechanischen Schädigung durch Überdruck können Nephrone zudem durch atherosklerotische oder entzündlich-fibrotische Prozesse geschädigt werden und verloren gehen [48]. Das Ergebnis ist ein progressiver Rückgang der Anzahl der Nephrone und letztendlich der irreversible Verlust der Nierenfunktion [49–51]. Die Pathogenese der CKD wird in Abbildung 3 dargestellt.

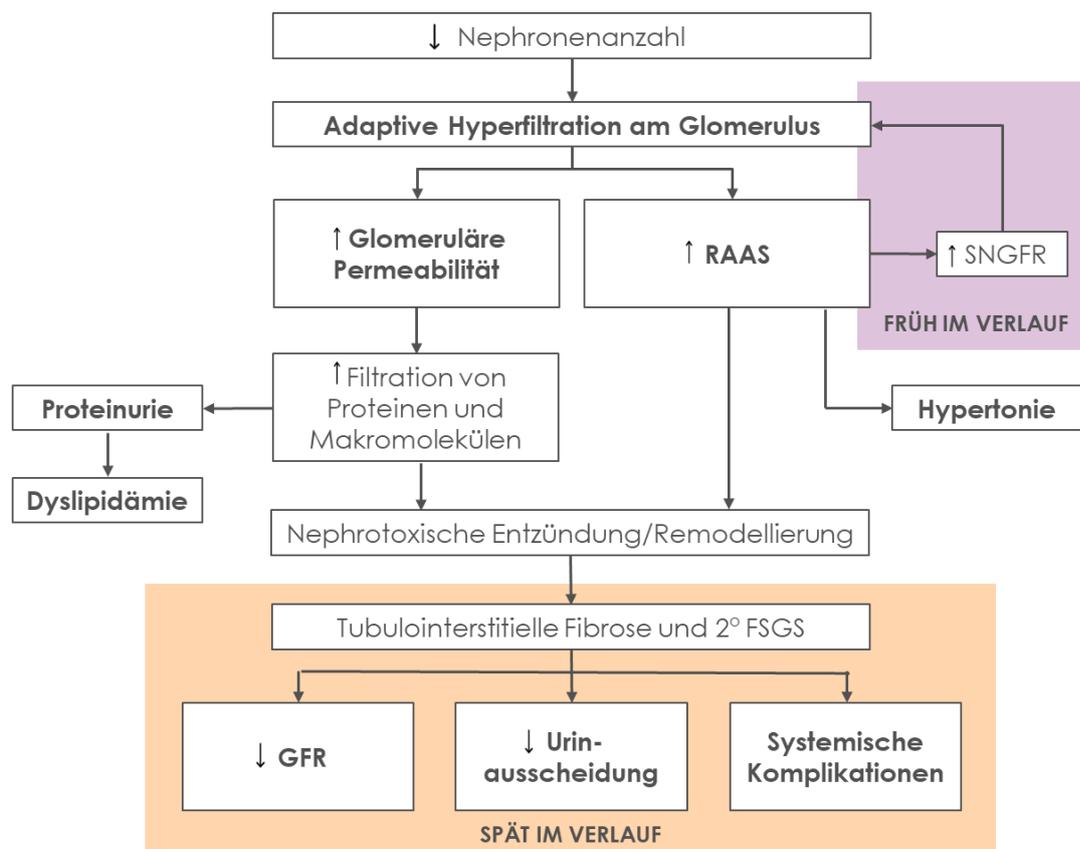


Abbildung 3: Pathogenese der chronischen Niereninsuffizienz (adaptiert nach [52])

Eine Auswirkung der beschriebenen histopathologischen Prozesse hat zudem Auswirkungen auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS). Die Nieren verfügen über Drucksensoren, die auf den Perfusionsdruck reagieren. Fällt dieser unter 70 mmHg, produzieren sie in den juxtaglomerulären Zellen Renin, das über die Kaskade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems Einfluss auf Wasserhaushalt und Blutdruck hat. Durch verschiedene Mechanismen im Zuge einer Nierenerkrankung kommt es zu einer Überaktivierung dieses Rückkopplungsmechanismus und nachfolgend zu vermehrter Natriumretention sowie weiterer durch CKD aggravierter Phänomene wie erhöhter Gefäßsteifigkeit und erhöhtem Sympathikotonus. Daraus

resultiert als häufige Komplikation der CKD ein nur noch sehr schwer zu regulierender Bluthochdruck, der sich seinerseits wieder ungünstig auf die Krankheitsprogression auswirkt [53, 54].

#### 3.2.1.2.4 Verschiedene Ursachen der CKD

Eine chronische Nierenerkrankung entsteht – bis auf einige hereditäre Formen – in der Regel nicht isoliert, sondern im Rahmen bzw. als Folge von Grunderkrankungen vielfältigster Ursachen [8, 27, 55]. Abbildung 4 visualisiert die Anteile der verschiedenen Ursachen der CKD.

Die bekanntesten Ursachen für eine CKD – weil bereits in Screening- und Behandlungsprogrammen erfasst – sind Grunderkrankungen des metabolischen Formenkreises wie Diabetes, Adipositas mit metabolischem Syndrom und/oder arterieller Hypertonie [8, 15, 56, 57]. Auch kardiovaskuläre Erkrankungen wie Atherosklerose oder Herzinsuffizienz können eine CKD nach sich ziehen oder mit ihr zusammen auftreten [8].

Fast genauso häufig kann eine CKD aber auch im Rahmen (auto)immunologischer, entzündlicher oder infektiöser Grunderkrankungen entstehen (z. B. Nephropathie bei systemischem Lupus erythematodes, durch Vaskulitiden, Glomerulonephritis wie z. B. Immunglobulin A (IgA) Nephropathie, Nephropathie durch Hantavirus-Infektion u.v.a.). Eine CKD kann zudem durch nephrotoxische Medikamente ausgelöst werden oder auf erbliche Ursachen zurückgehen (z. B. autosomal-dominant vererbte polyzystische Nierenerkrankung, ADPKD) [8, 15, 57].

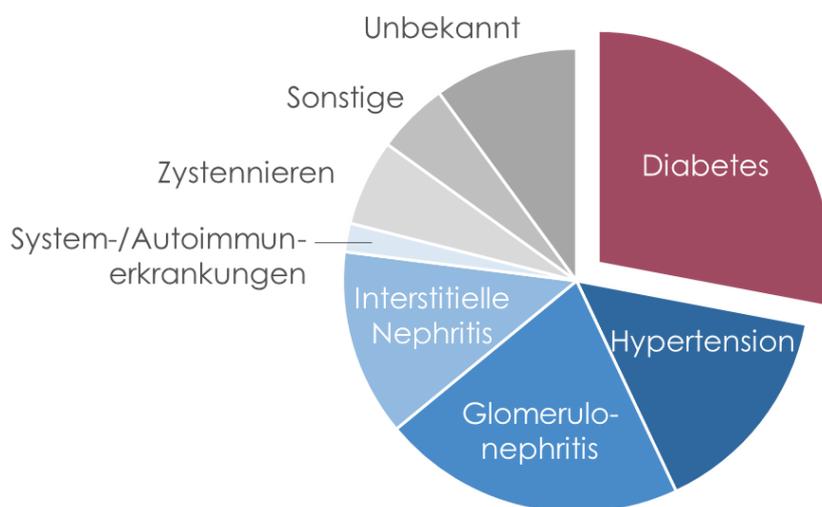


Abbildung 4: Ursachen der chronischen Nierenerkrankung [15]

### 3.2.1.2.5 Renales und kardiovaskuläres Risikoprofil von CKD-Patienten

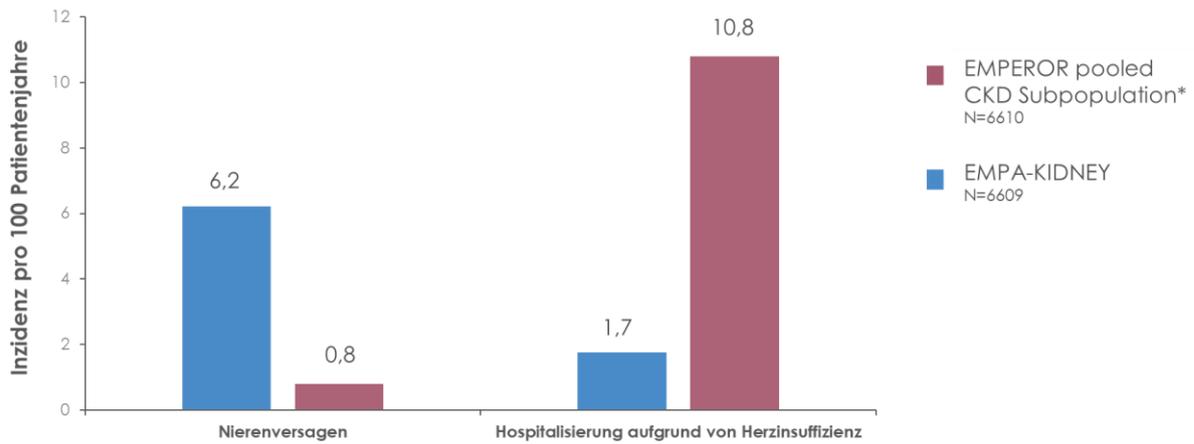
Abhängig von der Grunderkrankung, individuellen Risikofaktoren und Komorbiditäten sowie ihrem renale Krankheitsstadium haben CKD-Patienten ein sehr unterschiedliches Risiko für die Progression ihrer Nierenerkrankung oder die Entwicklung kardiovaskulärer Risiken bzw. Komplikationen (siehe Abbildung 5) [58].

Bei Patienten mit infektionsbedingter, immunologischer, inflammatorischer oder hereditär bedingter CKD ist das kardiovaskuläre Risiko zunächst meist geringer, weil vielen von ihnen die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes, bestehende kardiovaskuläre Erkrankung etc. fehlen und sie im Durchschnitt jünger sind als Patienten, die CKD im Rahmen des metabolisch-hypertensiven Krankheitskomplexes entwickelt haben [59–61]. Bei diesen Patienten steht also das renale Risiko im Vordergrund und erst in der Spätphase der CKD steigt das durch die Nierenerkrankung selbst bedingte kardiovaskuläre Risiko an [59].

Patienten mit CKD im Rahmen des metabolisch-hypertensiven Komplexes haben dagegen ein deutlich höheres kardiovaskuläres Risiko. Sowohl Diabetes als auch kardiovaskuläre Erkrankungen inklusive Bluthochdruck können gleichzeitig Grunderkrankung und Komorbidität bei CKD sein. Auch wenn das Fortschreiten der CKD bei diesen Patienten zu Nierenversagen führen kann, ist es wahrscheinlicher, dass sie an einer kardiovaskulär-bedingten Komplikation versterben, als das Endstadium der CKD zu erreichen [59, 62]. Insbesondere bei diesen Patienten ist die Albuminurie Zeichen einer oft generalisierten endothelialen Schädigung und gilt daher als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor [37, 39].

Für Patienten bedeutet dies, dass Grund- und Begleiterkrankungen bestimmen, welches Risiko im Vordergrund steht.

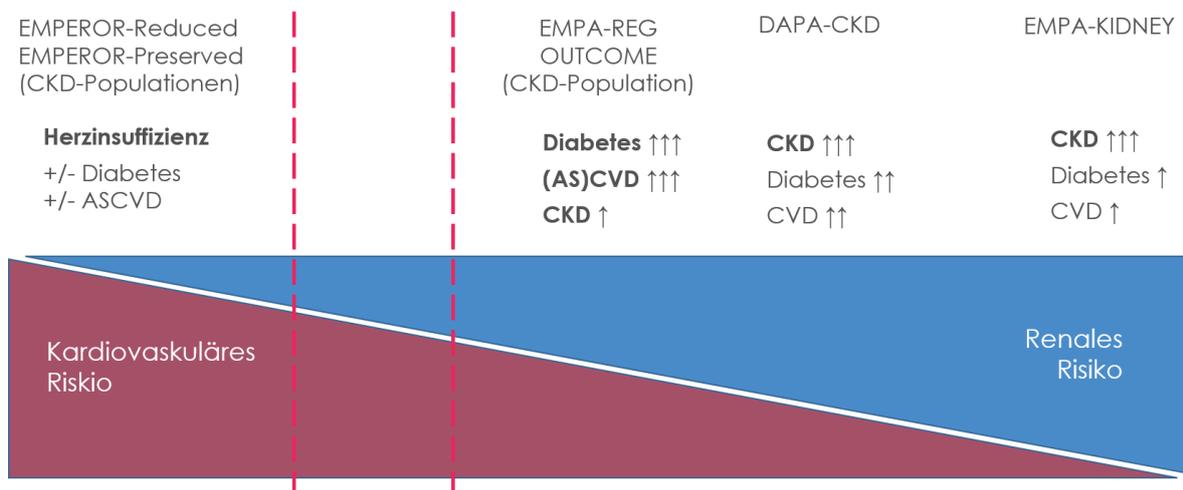
Bei Patienten mit CKD und gleichzeitiger Herzinsuffizienz überwiegt das kardiovaskuläre Risiko prognostisch das renale Risiko bei weitem. Dies bildet sich in den Inzidenzraten der Placeboarme der Empagliflozin-Studien EMPEROR (CKD-Subpopulation) und EMPA-KIDNEY ab: Während für Herzinsuffizienz-Patienten (EMPEROR-Studien) das Risiko für eine Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung wesentlich höher ist als das Endstadium der CKD (Nierenversagen) zu erreichen, zeigt sich in der CKD-Studie EMPA-KIDNEY für CKD-Patienten (ca. 10% mit zusätzlicher Herzinsuffizienz) ein umgekehrtes Risikoprofil (Abbildung 5). Abbildung 5 visualisiert die Inzidenzraten.



\* CKD definiert als eGFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> und/oder Albuminurie ≥30 mg/g; SGLT2i, SGLT2-Hemmer; CKD, chronic kidney disease  
Nierenversagen definiert als eGFR dauerhaft <15ml/min/1,73m<sup>2</sup>, Dialyse oder Nierentransplantation

Abbildung 5: Inzidenzraten für „Nierenversagen“ und „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ in den Placeboarmen der Studien EMPA-KIDNEY und EMPEOROR (gepoolte CKD-Subpopulationen aus EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved) (Quelle siehe Modul 4)

Vereinfachend kann man CKD-Patienten je nach der jeweiligen Grundkonstellation ihrer Erkrankung in ein kardiovaskulär-renales Kontinuum einordnen, dass ihr jeweiliges Risiko-profil verdeutlicht (Abbildung 6). Dieses Schema wird anhand der Abbildung 6 visualisiert und kann auch bei der Einordnung der verschiedenen CKD-Populationen der unterschiedlichen Studien und der erwartbaren Outcomes helfen.



AS: arteriosclerotic (arteriosklerotisch); CKD: chronic kidney disease (chronische Niereninsuffizienz); CVD: cardiovascular disease (kardiovaskuläre Erkrankung)

Abbildung 6: Stark vereinfachtes Schema zur Einordnung des renalen und kardiovaskulären Risikos bei CKD-Patienten in Abhängigkeit von den Grunderkrankungen und Komorbiditäten (eigene Abbildung) [63–68]

### 3.2.1.2.6 Progredienter Krankheitsverlauf der CKD

Die CKD ist eine chronisch progrediente Erkrankung, d. h., dass die Nierenfunktion im Krankheitsverlauf immer weiter abnimmt [27]. Da funktionsuntüchtige Nephrone nicht regeneriert oder ersetzt werden können, ist der Verlust der Nierenfunktion grundsätzlich irreversibel und eine Heilung der Erkrankung daher nicht möglich [49–51].

Ein GFR-Verlauf, der mit einem größeren Verlust der Nierenfunktion einhergeht als dem altersgerechten Verlust von ca. 0,75-1 ml/min/Jahr, ist ein deutlicher Hinweis auf eine gegebenenfalls behandlungsbedürftige CKD [19, 33]. Aufgrund möglicher Schwankungen der eGFR-Messung ist eine dauerhafte Abnahme der GFR um 25% vom Ausgangswert als Progression festgelegt [15, 28]. Eine fortwährende Verringerung der GFR von  $>5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pro Jahr wird als schnelle Progression angesehen [28].

Je geringer die GFR ist, umso mehr des Nierengewebes ist bereits untergegangen – und umso höher ist der Stress für die verbliebenen Nephrone, mittels Hyperfiltration den Funktionsverlust so gut wie möglich zu kompensieren. Zusätzlich steigt der Stress für die Nieren durch die CKD-bedingten Komplikationen wie beispielsweise den zunehmend unregelmäßigen Blutdruck, eine Anämie-bedingte geringere Sauerstoffversorgung. Je geringer die GFR, umso höher wird das Progressionsrisiko – insbesondere bei gleichzeitig vorliegender Albuminurie [28].

Die CKD kann schließlich zu einem dauerhaften Versagen der Nierenfunktion führen. Sobald ein GFR-Wert von  $<15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> erreicht ist, spricht man von einem Nierenversagen. Ab diesem Zeitpunkt ist eine Nierenersatztherapie (Dialyse, Spenderniere) für den Patienten in der Regel unumgänglich [15, 27].

Die der CKD zugrundeliegenden Erkrankungen und die jeweilige Art der Nierenschädigung resultieren in unterschiedlich schneller Progression der Nierenerkrankung, d. h. in einem unterschiedlichen zeitlichen Verlauf und einem unterschiedlichen Risiko, ein terminales Nierenversagen zu erreichen [69]. Abbildung 7 visualisiert verschiedene Verläufe der CKD.

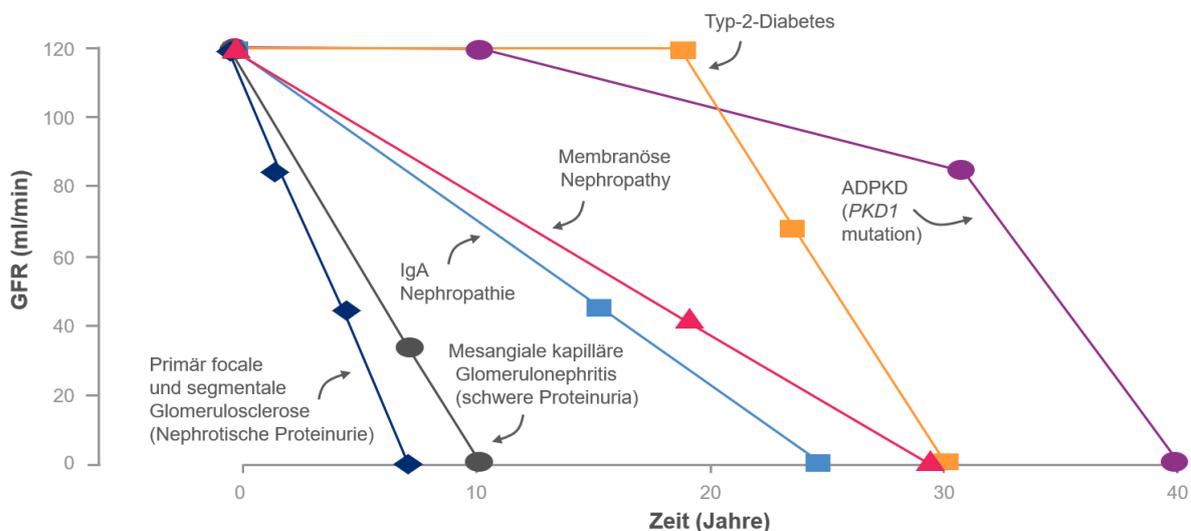


Abbildung 7: Variabler Verlauf der CKD [69, 70]

Je nach Art der Grunderkrankung kommt es zu sehr unterschiedlichen zeitlichen Verläufen einer CKD. Während beispielsweise bei hereditärer polyzystischer Nierenerkrankung oder Diabetes mit einem eher langsamen Fortschreiten der Nierenerkrankung zu rechnen ist (wobei der GFR-Abfall lange Zeit nur wenig über dem altersgemäßen Verlust liegt), kommt es bei z. B. IgA-Nephropathie oder membranöser Nephropathie zu gravierenden GFR-Verlusten und bei Fokaler Segmentaler Glomerulosklerose zu drastischen GFR-Abfällen (“rapid decliner” mit GFR-Verlust von 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder mehr pro Jahr) [69].

Aber auch weniger schnell progrediente Verläufe der CKD können den Patienten zumindest in einen Bereich der Niereninsuffizienz bringen, in dem Symptome, Hospitalisierungen und andere einschränkende Begleiterscheinungen (wie z. B. Kontraindikationen für schmerzlindernde Medikamente) die Lebensqualität des Patienten deutlich einschränken [15, 71, 72].

Der Verlauf einer CKD ist also sehr variabel und kann darüber hinaus durch vielfältige Risikofaktoren beeinflusst werden. Unveränderbare Risikofaktoren (z. B. fortgeschrittenes Alter, Familiengeschichte) und vermeidbare/behandelbare Risikofaktoren wie beispielsweise Rauchen, Übergewicht, Bluthochdruck und Diabetes mellitus Typ 2, die bereits auch als Ursachen genannt wurden, tragen zum Beginn der frühen CKD, dem Fortschreiten in spätere Stadien und zum Nierenversagen bei [62].

Das Mortalitätsrisiko bei CKD-Patienten ist sehr unterschiedlich und erhöht sich mit dem Vorliegen verschiedener Risikofaktoren [73]. Es ist insbesondere abhängig von der Grunderkrankung der CKD, dem CKD-Stadium und dem Vorliegen von Komorbiditäten [60, 74].

Eine große populationsbasierte Gesundheitsstudie hat das Mortalitätsrisiko der Probanden in Abhängigkeit vom Vorliegen der Erkrankungen CKD, Diabetes mellitus Typ 2 und chronischer Herzinsuffizienz untersucht [75]. Die Ergebnisse zeigen, dass das Mortalitätsrisiko von Patienten mit nicht-dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung durch die CKD allein – also CKD ohne Diabetes mellitus Typ 2 oder chronische Herzinsuffizienz – insgesamt nur relativ wenig ansteigt. Bei Patienten mit CKD und Diabetes und/oder Herzinsuffizienz (CHF) nimmt das Risiko in Abhängigkeit von der Kombination der Erkrankungen deutlich zu<sup>2</sup> [75].

### 3.2.1.2.7 Beeinträchtigungen für CKD-Patienten

#### *Symptomatik*

Ein großer Teil der Nierenfunktionsstörungen bleibt anfangs unerkannt, da frühe Stadien der CKD oftmals asymptomatisch verlaufen [27, 55] und selbst unspezifische Symptome – wenn überhaupt – erst im späteren Verlauf auftreten [27].

---

<sup>2</sup> CKD ohne Diabetes oder CHF HR [95%-KI]: 1,18 [1,02; 1,37]

CKD + Diabetes: HR [95%-KI]: 1,73 [1,34; 2,23]

CKD + CHF: HR [95%-KI]: 3,60 [2,68; 4,84]

CKD + Diabetes + CHF: HR [95%-KI]: 3,97 [2,82; 5,58]

Bei fortschreitendem Verlust der Nierenfunktion sammeln sich zunehmend harnpflichtige Substanzen im Körper (Urämie), die sich auf nahezu alle Organe auswirken können. Die Urämie kann bereits bei einer nur moderat eingeschränkten Nierenfunktion beginnen [76]. Sie gilt als Ursache für zahlreiche Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Juckreiz und Konzentrationsschwäche bei Patienten mit fortgeschrittener CKD.

Hinzu kommen Symptome aufgrund von Elektrolytimbalancen, Volumenüberladung und Anämie. Störungen im Knochenstoffwechsel können zu vermehrten Knochenbrüchen führen. Bei fortschreitender Krankheit kann die Symptomlast zunehmen und fast den ganzen Körper betreffen. Es treten Ödeme im Gesicht und an den unteren Extremitäten, Luftnot und zunehmende urämische Symptome auf [15, 77, 78].

Die Symptombelastung, insbesondere bei Patienten in einem späteren Stadium, beeinträchtigt Patienten bei täglichen Aufgaben und Aktivitäten und führt zu einem Verlust der Produktivität. Aus CKD oder deren Begleiterkrankungen resultieren für den Betroffenen Angstgefühle, Schlafstörungen und Ermüdung. Die genannten Symptome sind bei CKD-Patienten mit verringerter Lebensqualität und hoher Krankheitslast assoziiert [78].

### ***Eingeschränkte Pharmakotherapie***

Ein weiteres weitreichendes Problem bei CKD-Patienten mit moderater bis schwerer Niereninsuffizienz ergibt sich daraus, dass eine Vielzahl von Medikamenten über die Nieren ausgeschieden werden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann es daher nicht nur zu Schwierigkeiten bei der Therapie der CKD oder der zugrundeliegenden Erkrankung selbst, sondern bei einer großen Bandbreite von benötigten Pharmakotherapien kommen. Hierunter fallen eine ganze Reihe prognoseverbessernde Therapeutika gerade im Rahmen metabolischer Erkrankungen (z. B. Blutdrucksenker: RAAS-Hemmer, Lipidsenker: Statine), die dann nur noch in niedrigerer Dosierung oder gar nicht mehr eingesetzt werden können [15, 79]. Als weiteres Beispiel gelten nichtsteroidale Antiphlogistika und andere häufig verwendete Schmerzmittel, die bei Niereninsuffizienz tunlichst vermieden werden sollten – was für einen betroffenen Patienten mit Schmerzen sehr belastend und lebensqualitätsmindernd sein kann.

Essenzielle Arzneimittel, wie beispielsweise Diuretika zur Behandlung von akuten Erkrankungsereignissen wie Lungenödemen oder einer akuten Dekompensation von Herzinsuffizienz, bestimmte Antibiotika oder auch Krebsmedikamente können nur bei ausreichender Nierenfunktion wirksam und sicher eingesetzt werden [15, 80, 81].

### ***Folgekomplikationen und Hospitalisierungen***

Aufgrund der zentralen Stellung der Niere in vielen wichtigen Regelkreisläufen des Körpers sind bereits geringfügige Funktionseinschränkungen mit einem erhöhten Risiko für Nierenversagen und Komplikationen in anderen Organen assoziiert [8]. Zu den durch die CKD verursachten Folgekomplikationen – insbesondere in fortgeschrittenen Krankheitsstadien – gehören ein zunehmend schwer einstellbarer Blutdruck, kardiovaskuläre Ereignisse, renale Anämie, metabolische Azidose, Störungen des Mineral- und Knochenstoffwechsels sowie

kognitive Einschränkungen, die Patienten belasten können [15, 27, 54, 55, 59]. Dementsprechend ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit CKD bereits vor Erreichen der Dialyse erheblich niedriger als die von gesunden Menschen [27].

Aufgrund der vielfältigen Wechselbeziehungen der Nieren mit anderen Organsystemen beeinträchtigt der fortschreitende Nierenfunktionsverlust den gesamten Organismus und führt – zusammen mit den bei CKD häufigen Komorbiditäten verschiedenster Art – zu einem erhöhten Risiko, dass eine Behandlung im Krankenhaus notwendig wird [58, 82].

Die Hospitalisierungsursachen bei CKD sind entsprechend vielfältig und betreffen die unterschiedlichsten Organsysteme. Häufig sind Infektionen, kardiovaskuläre und renale Ereignisse, sowie gastrointestinale Ursachen [16, 17]. Auch Polymedikation multimorbider älterer Patienten und inadäquate Selbstmedikation können das Risiko für eine Krankenhauseinweisung erhöhen [83]. Ein Zusammenhang zwischen CKD und Hospitalisierungen wird aufgrund der verschiedenen Ursachen der Hospitalisierung oft nicht bewusst hergestellt, zeigt aber die Relevanz der Nierenfunktion für den Gesamtorganismus.

Bereits ab moderater Nierenfunktionseinschränkung (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) wurde im Vergleich zur gesunden Bevölkerung eine deutlich höhere Hospitalisierungsrate für CKD-Patienten beobachtet [16].

Zudem haben CKD-Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko für Rehospitalisierung oder Tod [72, 76, 84, 85].

Die bei CKD-Patienten häufig auftretenden Komorbiditäten können nicht nur zu Krankenhausaufenthalten führen, sondern sind auch mit verlängerten Klinikaufenthalten sowie einem nachfolgend erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert [86, 87].

Während eines Klinikaufenthaltes ist die Gefahr für ein akutes Nierenversagen oder eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion deutlich erhöht (bedingt durch Kontrastmitteluntersuchungen, Operationen, infektiöse und andere Akutsituationen) [88, 89].

Krankenhausaufenthalte sind für jeden betroffenen Patienten sehr belastend und prognostisch ungünstig. Zudem schränkt ein Krankenhausaufenthalt die soziale Teilhabe und die Lebensqualität der Patienten ein.

Basierend auf einer Routinedatenanalyse konnte gezeigt werden, dass Hospitalisierungen der Hauptkostentreiber bei der Behandlung von CKD-Patienten in den Stadien 3 und 4 sind und mit 50% zu den Gesamtausgaben beitragen [82]. Die Vermeidung von Hospitalisierungen bietet somit neben patientenrelevanten Vorteilen auch gleichzeitige Kosteneinsparungen für das Gesundheitswesen.

### ***Nierenversagen***

Wie bereits oben erläutert, kommt es bei CKD-Patienten im Krankheitsverlauf zur zunehmenden Einschränkung der Nierenfunktion, in manchen Fällen bis hin zur Nierenerkrankung im Endstadium bzw. terminaler Niereninsuffizienz (ESKD), die eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Nierentransplantation erforderlich macht [27, 55]. Eine Nierentransplantation ist von der Verfügbarkeit eines geeigneten Spenderorgans abhängig und bringt

neben den Risiken des Eingriffs und möglicher Organ-Abstoßungsreaktionen auch die Notwendigkeit der lebenslangen immunsuppressiven Therapie mit deren Langzeitriskien mit sich [90]. Häufiger ist eine dauerhafte Dialysebehandlung [91]. Eine Dialyse kann die Nierenfunktion nur bedingt ersetzen, weshalb die Patienten trotzdem viele Symptome wie Ödeme und Müdigkeit erleiden [92, 93]. Patienten unter einer Dialysebehandlung haben ein signifikant erhöhtes kardiovaskuläres und Mortalitätsrisiko [94, 95]. Bei der Initiierung einer Dialysetherapie kann es zu einer Reihe weiterer Krankheitsanzeichen, darunter post-interventionelle Müdigkeit, Muskelkrämpfe und Verschlechterung des kardiovaskulären Zustands kommen [78]. Darüber hinaus führt die Dialyse aufgrund der regelmäßig und eng getakteten Dialysetermine sowie der mit der Dialyse verbundenen Ernährungs- und Flüssigkeitsrestriktionen zu einer massiven Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen Patientinnen und Patienten [96].

Bei dem Nierenversagen handelt es sich um einen irreversiblen, lebensverändernden Zustand, der es für den Patienten unmöglich macht, das bisherige Leben fortzuführen. Es handelt sich also um *anhaltende* schwerwiegende Morbidität und nicht um eine kurzzeitige schwerwiegende Krankheitsverschlechterung, wie beispielsweise bei einer Hospitalisierung. Der hohe Leidensdruck von Dialysepatienten wird durch die erhöhte Suizidrate deutlich oder in der Ablehnung der Weiterführung der lebenserhaltenden Dialyse [97].

Die dialysepflichtige Niereninsuffizienz ist auch aus gesundheitsökonomischer Sicht von hoher Bedeutung, da sie zu den kostenträchtigsten Erkrankungen gehört [98]. Laut einer Untersuchung von Krankenkassendaten führt die Behandlung von dialysepflichtigen Patienten, die nicht im Pflegeheim leben, zu durchschnittlichen Kosten in Höhe von 53.996 € pro Jahr. Für die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) entstehen hieraus jährliche Versorgungskosten von rund 4,73 Mrd. € [99].

### **3.2.1.2.8 Verlangsamung der Krankheitsprogression durch Stabilisierung der Nierenfunktion als wesentliches Therapieziel**

Aufgrund der oben beschriebenen Beeinträchtigungen, die mit einer verminderten GFR eingehen, ist die frühzeitige Stabilisierung der Nierenfunktion neben der Behandlung der Grunderkrankung essenziell, um die Krankheitsprogression zu verlangsamen oder den fortschreitenden GFR-Verlust möglichst zumindest in die Nähe eines altersgerechten Verlaufs zurückzuführen [15, 100].

Durch ein Aufrechterhalten der Nierenfunktion kann dem Patienten mehr Zeit geschenkt werden, in der weniger Einschränkungen der Pharmakotherapie bestehen, weniger Krankenhausaufenthalte zu erwarten sind und das Auftreten erkrankungsbedingter Symptome verzögert werden. Dies wird in Abbildung 8 schematisch dargestellt. Es geht auch darum, dass gesündere Nieren „länger durchhalten“, sollte der Patient einmal eine Krebstherapie benötigen, eine Herzinsuffizienz entwickeln, einen Herzinfarkt erleiden oder sich einer Virusinfektion wie beispielsweise COVID-19 ausgesetzt sehen [81, 101, 102].

Die Verlangsamung des Nierenfunktionsverlusts kann das Eintreten in das drastisch lebensverändernde Stadium des dialysepflichtigen Nierenversagens deutlich hinauszögern [103].

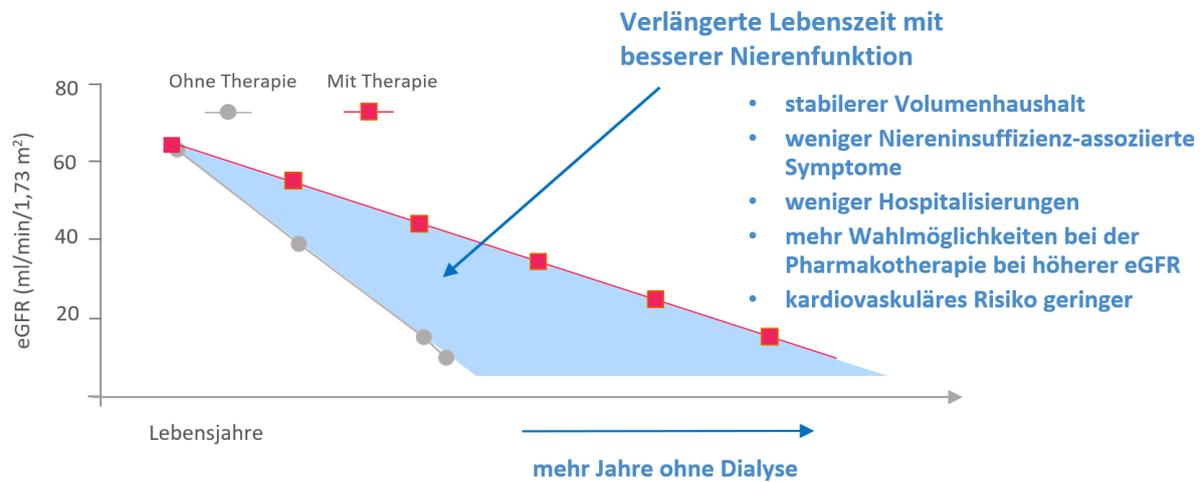


Abbildung 8: Aufrechterhaltung der Nierenfunktion ist zentrales Therapieziel bei CKD (Quelle: [16, 55, 59, 103–106])

### 3.2.1.2.9 Definition der Zielpopulation

Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Zielpopulation umfasst Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz [107].

### 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.*

#### Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten der CKD

Bei der CKD handelt es sich um eine komplexe Erkrankung mit einer Vielzahl von Ursachen (siehe Abschnitt 3.2.1).

Ziel der Behandlung ist es, die Progression der Nierenerkrankung frühzeitig zu verlangsamen [15, 55, 103]. 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 zu verhindern [15, 16, 55, 59, 103–105].

Die Therapie der CKD hängt von der zugrunde liegenden Ursache, den Komplikationen und Komorbiditäten und vom Stadium der CKD ab [76].

Dabei werden zwei medikamentöse Therapieansätze verfolgt:

- Hintergrundtherapien zur Behandlung der Grunderkrankungen bzw. Komorbiditäten, welche ursächlich für die Nierenerkrankung sind oder sich nachteilig auf die CKD auswirken.
- Zusätzlich Therapien, die einen direkten Einfluss auf die Progression einer sich verschlechternden Nierenerkrankung unabhängig von der Grunderkrankung haben.

### ***Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen***

Etwa die Hälfte der CKD-Patienten sind von Erkrankungen im „renal-metabolisch-hypertensiven Formenkreis“ betroffen. Hier sind insbesondere Diabetes und arterielle Hypertonie als gleichzeitige Grunderkrankungen und relevante Komorbiditäten der CKD zu nennen [15]. Zur Behandlung dieser Risikofaktoren empfiehlt die Leitlinie, dass entsprechende Zielwerte individuell festgelegt werden [15]. Die Zielwertbereiche unterscheiden sich dabei nicht zwischen Patienten mit bzw. ohne CKD [108]. Bei der Zielwertfestlegung sind verschiedenen Faktoren, wie beispielsweise Alter, Polymedikation und Patientenwunsch zu berücksichtigen. Die Behandlung der Grunderkrankungen und Komorbiditäten ist somit patientenindividuell unterschiedlich.

Bei der anderen Hälfte der CKD-Patienten verteilen sich die Ursachen der CKD zum Teil auf immunologische bzw. entzündliche Grunderkrankungen, die vor allem zunächst mit Immunmodulatoren behandelt werden müssen [109, 110]. Eine weitere relevante Ursache für eingeschränkte Nierenfunktion ist die Einnahme nephrotoxischer Medikamente. Bei diesen Patienten ist es wichtig, nach Möglichkeit auf andere Pharmakotherapien umzustellen oder Dosierungen anzupassen [15]. Darüber hinaus gibt es noch viele verschiedene Ursachen für Nierenerkrankungen.

### ***Spezifische Therapieansätze zur Behandlung der CKD***

Es gibt nur wenige Wirkstoffe, die einen direkten Einfluss auf die Progression der CKD an der Niere selbst haben.

Zur Progressionshemmung empfiehlt die Leitlinie ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten, wenn Albuminurie vorliegt (30-300 mg/täglich bei Patienten mit bzw. >300 mg/täglich bei Patienten ohne Diabetes) [15, 28]. Für ACE-Hemmern und AT1-Antagonisten konnte die renale und kardiovaskuläre Protektion bei CKD-Patienten gezeigt werden [111]. ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten bewirken durch Hemmung des RAAS zum einen eine Senkung des Filtrationsrucks direkt an den Nieren und zum anderen eine allgemeine Blutdrucksenkung [111–113]. Beides trägt zu einer Reduktion von Proteinurie sowie einer Verlangsamung der

CKD-Progression bei. Damit setzen sie an einer Ursache, sowie an einer häufigen Komorbidität und Komplikation der CKD an.

Aufgrund der umfassenden Evidenz und der langjährigen Bewährung in der klinischen Praxis haben sich diese Wirkstoffe als Standard in der CKD-Therapie etabliert.

Mit Dapagliflozin und Finerenon stehen zwei neue Behandlungsoption zur Verfügung, die auf die unmittelbare Verlangsamung der Krankheitsprogression zielen [114, 115].

Für den natriumabhängiger Glukose-Cotransporter 2 (SGLT2)-Inhibitor Dapagliflozin liegt Evidenz aus der DAPA-CKD Studie vor, die Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR von 25 – 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) untersuchte, bei denen gleichzeitig eine deutliche Albuminurie vorlag (UACR: 200 – 5.000 mg/g; im Median 949 mg/g) [68]. Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, ist Albuminurie ein Marker für ein höheres Progressionsrisiko der Nierenerkrankung, kann aber auch Ausdruck einer kardiovaskulären Erkrankung mit endothelialer Dysfunktion sein. In der DAPA-CKD Studie lag bei 37,4% der Patienten eine kardiovaskuläre Erkrankung<sup>3</sup> vor. 67,5% der Patienten hatten einen Diabetes mellitus Typ 2 [68]. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war eine Hintergrundbehandlung mit ACE-Hemmern oder AT1-Antagonisten. Patienten, für welche eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder AT1-Antagonisten nicht infrage kommt, wurden in der Studie nicht untersucht. Ebenso liegen keine Daten für Patienten ohne ausgeprägte Albuminurie vor.

Finerenon ist ein selektiver nicht-steroidaler Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist, der eine Marktzulassung zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung mit bestehender Albuminurie in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen erhalten hat [115]. In den zulassungsrelevanten Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurden Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und Mikro- bzw. Makroalbuminurie in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen<sup>4</sup> [115–117]. Voraussetzung für den Einschluss in die Studien war eine Hintergrundbehandlung mit einer Renin-Angiotensin-System-Blockade. Patienten, für welche eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder AT1-Antagonisten nicht infrage kommt, wurden in der Studie nicht untersucht. Ebenso liegen keine Daten für Patienten ohne Diabetes mellitus Typ 2 vor.

---

<sup>3</sup> Cardiovascular disease was defined as a history of peripheral artery disease, angina pectoris, myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, coronary-artery bypass grafting, heart failure, valvular heart disease, abdominal aorta aneurysm, atrial fibrillation, atrial flutter, ischemic stroke, transient ischemic attack, hemorrhagic stroke, carotid artery stenosis, cardiac-pacemaker insertion, vascular stent, coronary-artery stenosis, ventricular arrhythmia, implantable cardioverter-defibrillator, noncoronary revascularization, or surgical amputation (Heerspink, 2020).

<sup>4</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); 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)

## **Therapeutischer Bedarf**

Aus den nachfolgenden Aspekten ergibt sich ein therapeutischer Bedarf für die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz:

Bei der CKD handelt es sich wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, um eine komplexe Erkrankung, die verschiedene Ursachen hat und meistens mit Begleiterkrankungen einhergeht. Daher ist es von hoher Bedeutung, dass Therapien das gesamte Spektrum an Grunderkrankungen und Ausprägungen der CKD zu adressieren (Diabetes, glomeruläre Erkrankungen, Bluthochdruck, andere Ursachen, CKD aller Albuminurie-Kategorien) und möglichst auch Komorbiditäten positiv beeinflussen. Behandlungsoptionen, die auf die unmittelbare Verlangsamung der renalen Krankheitsprogression abzielen, sind bisher sehr begrenzt.

### ***Kein vollständiger progressionsverzögernder Effekt der RAAS-Hemmer***

Wenngleich ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten einen nachweislichen positiven Effekt auf die Krankheitsprogression bei Patienten mit diabetischer CKD und Albuminurie haben, verbleibt dennoch ein substantielles Risiko der weiteren renalen Progression bis hin zum Nierenversagen [111].

### ***Wirksamkeit bisheriger Therapieoptionen nicht für breites Spektrum der CKD belegt***

Für ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten, die zur Behandlung der CKD etabliert haben, beziehen sich die Leitlinienempfehlung zur CKD-Progressionshemmung auf ausgewählte CKD-Patienten und schließen nicht das gesamte Spektrum mit ein. So sind CKD-Patienten der Albuminurie-Kategorie A1 nicht von der Zulassung bzw. der Leitlinienempfehlung abgedeckt, sondern nur Patienten, bei denen eine Mikro- bzw. Makro-Albuminurie vorliegt (30-300 mg/täglich bei Patienten mit bzw. >300 mg/täglich bei Patienten ohne Diabetes) [15, 28]. Zudem schränken Unverträglichkeiten und Kontraindikationen den Einsatz von ACE-Hemmern und AT1-Antagonisten ein bzw. verhindern, dass die maximale Dosis und somit die maximale Wirksamkeit erreicht werden kann [118–120].

Auch für die neuen Therapieoptionen liegt noch keine umfassende Evidenz bzw. Zulassung für das gesamte Spektrum von Patienten mit CKD vor. Finerenon wurde bisher ausschließlich an Patienten mit Diabetes mit bestehender Albuminurie untersucht und ist derzeit auch nur für diese Patienten zugelassen. Die Fachinformation von Dapagliflozin weist darauf hin, dass es bislang keine Erfahrungen mit Dapagliflozin zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz bei Patienten ohne Diabetes, die keine Albuminurie haben, gibt [114]. In der zulassungsrelevanten Studie DAPA-CKD wurden ausschließlich CKD-Patienten mit ausgeprägter Albuminurie (UACR im Median 949 mg/g) eingeschlossen und bei zwei Drittel der Patienten lag ein Diabetes mellitus Typ 2 vor [68]. Die Evidenz für Patienten mit CKD ohne Diabetes bzw. ohne oder mit leichtgradiger Albuminurie ist somit limitiert.

### ***Zusammenfassung zum therapeutischen Bedarf***

Ausgehend von den bisherigen Therapieoptionen besteht ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen und sicheren Behandlungsmöglichkeiten, um bei Patienten mit CKD – unabhängig von der Ätiologie und dem Vorliegen einer Albuminurie – die Krankheitsprogression zu verzögern und damit den Nierenfunktionsverlust zu verlangsamen, die Hospitalisierungsrate zu senken und die Entwicklung eines Nierenversagens zu verhindern.

Des Weiteren bedarf es belastbarer Evidenz für das gesamte Spektrum der CKD, insbesondere für die CKD ohne Diabetes bzw. CKD ohne oder mit leichtgradiger Albuminurie [121].

Einem Bericht zufolge liegt global gesehen bei 50 – 70% der Personen mit CKD keine diabetische Erkrankung vor, wobei länder-spezifische Unterschiede zu berücksichtigen sind [122]. Zudem ist bekannt, dass viele Patienten mit Funktionseinschränkungen der Niere keine oder nur geringfügige Albuminurie entwickeln [123–125]).

### **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.

Die Repräsentativität der EMPA-KIDNEY-Studienpopulation wird durch die in der DEGAM-Leitlinie veröffentlichten Angaben zur Häufigkeit der Ursachen, die einer CKD zugrunde liegen, bestätigt. So wurde bei nur etwa 31% der Patienten eine diabetische Erkrankung als Ursache der CKD erfasst. 21,9% hatten eine primär hypertensiv-bedingte CKD. Bei fast der Hälfte der Studienteilnehmer war die CKD auf glomeruläre oder tubulointerstitielle Erkrankungen oder auf andere bzw. unbekannte Ursachen zurückzuführen [63, 64]. Damit bildet die Studienpopulation die Grunderkrankungen in der Versorgung adäquat ab (weitere Details siehe Modul 4, Abschnitt zur Übertragbarkeit der Studienpopulation auf den Versorgungskontext).

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 somit eine besondere Bedeutung für die evidenzbasierte Versorgung von CKD-Patienten [63, 64].

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

Aufgrund seines Wirkmechanismus kommt es unter Empagliflozin nicht nur zu der längst bekannten Blutzuckersenkung, sondern gleichzeitig zu einer Reduktion des renalen Blutdrucks. Dieser reduziert eine übermäßige Belastung der Nephronen und schützt sie damit vor einer Schädigung durch Überbeanspruchung. Antiinflammatorische Effekte, die sich schützend auf das Nierengewebe auswirken, werden ebenfalls diskutiert. Zusätzlich bewirkt Empagliflozin eine Erhöhung der zellulären Sauerstoffversorgung durch vermehrte Erythropoetin-Bildung und Zunahme der roten Blutkörperchen, durch erhöhte Ketogenese werden auch Nierenzellen besser mit Energie versorgt. Weiter kommt es unter Empagliflozin zu einer Verbesserung der Endothelfunktion, einer Verbesserung der Herzfunktion und somit verbesserter renaler Durchblutung. Auch die antihypertensive Wirkung und die Reduktion des Körpergewichts wirken sich positiv auf die Nieren und den gesamten Organismus aus [126–128].

Durch diese und andere günstige renale, kardiale und metabolische Effekte bietet Empagliflozin Patienten mit Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und/oder chronischer Niereninsuffizienz einen effektiven indikationsübergreifenden Therapieansatz [107].

Mit Empagliflozin kann daher nicht nur jede dieser Erkrankungen für sich genommen therapiert werden [107, 128], sondern es können auch mehrere dieser häufig gemeinsam auftretenden Erkrankungen zugleich wirkungsvoll und höchst effizient behandelt werden [129]. Der Nutzen und Zusatznutzen von Empagliflozin in den Indikationen Diabetes mellitus Typ 2 und chronischer Herzinsuffizienz ist bereits unter anderem durch die EMPA-REG OUTCOME Studie sowie die EMPEROR Studien unabhängig vom Vorliegen einer CKD belegt [130–132].

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.

Mit der EMPA-KIDNEY Studie liegt nun erstmals umfassende Evidenz über ein breites Spektrum von Patienten mit CKD vor. In der Studie zeigt sich eine eindruckliche Verlangsamung der renalen Krankheitsprogression und Senkung der Hospitalisierungsrate, eine Verringerung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Vermeidung besonders schwerwiegender, anhaltender Morbidität, dem Nierenversagen.

Mit der Zulassung von Empagliflozin eröffnet sich für Patienten mit CKD eine neue Therapiemöglichkeit. Damit trägt Empagliflozin zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs in der Indikation wesentlich bei.

### 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.*

#### 3.2.3.1 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung

Mehr als 10 % der weltweiten Bevölkerung (d. h. über 800 Millionen Menschen) sind von einer CKD betroffen [56, 68]. Seit über drei Jahrzehnten steigen die globale CKD-Inzidenz und -Prävalenz stetig, was auf das Wachstum und die Alterung der Bevölkerung sowie auf die zunehmende Anzahl der Menschen mit Diabetes und Bluthochdruck (die beiden wichtigsten Risikofaktoren für CKD) weltweit zurückzuführen ist [56, 133, 134]. Anhand dieser Entwicklung wird vorhergesagt, dass die Anzahl der CKD-Patienten und somit die Anzahl der damit assoziierten Todesfälle bis zum Jahr 2040 die fünfte Stelle der Todesursachen weltweit erreichen, direkt nach ischämischer Herzkrankheit, Schlaganfall, Infektionen der unteren Atemwege und COPD [135].

#### *Globale CKD-Prävalenz und regionale Unterschiede*

Die globale CKD-Prävalenz variiert je nach Quelle und wird weltweit auf ca. 8 – 16% geschätzt [136]. Eine Untersuchung der Prävalenz und der Belastung durch CKD fasste die Ergebnisse repräsentativer Studien aus der ganzen Welt zusammen. Die Auswertung ergab, dass die altersstandardisierte globale CKD-Prävalenz (über alle Stadien hinweg) bei Erwachsenen ( $\geq 20$  Jahre) 10,4% bei Männern und 11,8% bei Frauen betrug [137]. Eine neuere Studie führte eine umfassende Untersuchung der CKD-Prävalenz durch und berichtete über eine globale Prävalenz von 13,4% (über alle Stadien hinweg) und bestätigte ebenfalls eine höhere CKD-Prävalenz bei Frauen [138]. Trotz des weltweiten einheitlichen Trends hinsichtlich des Wachstums der globalen CKD-Prävalenz zeichnen sich erhebliche Unterschiede nach geografischen Regionen ab: Von den höchsten Prävalenzraten von je 24% in Saudi-Arabien und Belgien, 18% in Polen, je 16% in UK und Singapur, 14% in den USA, je 13% in Kanada und Australien bis hin zu den niedrigsten Schätzungen in Norwegen und in Holland mit je 5% [136]. Die durchschnittliche CKD-Prävalenz in Europa beträgt je nach herangezogener Quelle ca. 10 – 12% [139, 140].

Eine alters- und geschlechtsstandardisierte Vergleichsanalyse von 19 Studien aus 13 europäischen Ländern hat ebenfalls sehr stark schwankende altersstandardisierte CKD-Prävalenzen (20-74 Jahre, über alle CKD-Stadien hinweg) gezeigt: Von 3,3% in Norwegen bis hin zu 17,3%

in Deutschland. Dafür lagen in dieser Analyse im Vergleich zu den älteren Studien eher ausgewogene Geschlechtsverhältnisse vor [141].

#### *Schwierigkeiten bei der Erfassung von CKD-Daten*

Die meisten Übersichtsarbeiten (systematische Reviews, Meta-Analysen) zu globalen epidemiologischen CKD-Daten fassen die Daten diverser Studien aus der ganzen Welt zusammen und werten diese aus. In diesen Publikationen wird daher oft thematisiert, dass die darin enthaltenen Daten und Ergebnisse aus den folgenden Gründen mit Vorsicht zu interpretieren sind und unter- bzw. überschätzt sein können: Es wird in den Studien auf unterschiedliche CKD-Stadien Bezug genommen oder eine Vielzahl von CKD- und Chronizitätsdefinitionen sowie diverse eGFR-Formeln werden verwendet. Ebenfalls wird auf einen heterogenen Umgang mit der Alters- sowie Geschlechtsstandardisierung der Daten hingewiesen [28, 56, 142–144].

#### *Schätzungen der epidemiologischen Zahlen zur CKD in Deutschland*

Die oben beschriebenen Schwierigkeiten bei der Ermittlung der CKD-Zahlen treffen auch auf den deutschen Kontext zu. Um diesen Unsicherheiten zu begegnen, wurde zusätzlich zu einer Suche nach Studien aus dem deutschen Versorgungsalltag eine Routinedatenanalyse der Krankenkassendaten durchgeführt (siehe weiter unten).

#### *Studien zur Ermittlung der Prävalenz und der Inzidenz der CKD in Deutschland*

Es wurde eine freie Recherche in einschlägigen Plattformen/Ressourcen nach Studien durchgeführt, die Angaben zur Epidemiologie der CKD in Deutschland liefern. Die dabei identifizierten Quellen sind in Tabelle 3-1 dargestellt.

In der Recherche konnte nur eine Studie identifiziert werden, die Deutschland-weite CKD-Daten liefert („Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“; DEGS1). Alle anderen identifizierten Studien stellen Untersuchungen in einzelnen deutschen Bundesländern bzw. Regionen dar. Die Studien zeigen eine starke Heterogenität bezüglich der Methoden der eGFR-Bestimmung, der Altersstruktur der darin untersuchten Patienten und der berücksichtigten CKD-Stadien. Somit spiegeln auch die deutschen Untersuchungen die bereits im internationalen Kontext beschriebenen Probleme bei der Ermittlung der epidemiologischen Daten zur CKD wider.

Tabelle 3-1: Identifizierte Publikationen und die relevanten Daten zur CKD in Deutschland

Studie/Publication	Ermittelte CKD-Prävalenz (%)	CKD-Stadien	Methode der eGFR-Bestimmung	Studienpopulation (Alter)	Räumliche Abdeckung
DEGS1 [36, 143]	2,3	G3–G5	CKD-EPI Kreatinin- Cystatin C Formel	18 – 79	Deutschland- weit
ESTHER [145]	17,4 4,6 4,7 17,0 0,4	G3–G5 G1 G2 G3 G4–G5	MDRD-Formel	>50 – 74	Saarland – regional
BIS [146]	37,9	G3–G5	CKD-EPI Formel	>70	Berlin – regional
BASE-II [147]	16,4	G1–G5	CKD-EPI Formel	60 – 80	Berlin – regional
KORA F4 [148]	3,1	G3–G5	CKD-EPI Kreatinin- Cystatin C Formel	31 – 82	Augsburg – regional
SHIP-1 [148]	5,9	G3–G5	CKD-EPI Kreatinin- Cystatin C Formel	31 – 82	Mecklenburg- Vorpommern – regional
SHIP [141]	5,9	G3–G5	CKD-EPI Formel	20 – 74	Mecklenburg- Vorpommern – regional

BASE-II: Berliner Altersstudie II; BIS: Berliner Initiative Studie – Epidemiologie der Nierenfunktion im Alter; CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); CKD-EPI: Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration; DEGS1: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); ESTHER: Epidemiologische Studie zu Chancen der Verhütung, Früherkennung und optimierten Therapie chronischer Erkrankungen in der älteren Bevölkerung; KORA F4: Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; SHIP: Northeast German Study of Health in Pomerania; SHIP-1: Study of Health in Pomerania

In der Gesamtsicht sind die aus den deutschen Publikationen verfügbaren Angaben aufgrund der Heterogenität der Daten sowie der systematischen Über- bzw. Unterschätzung der CKD-Prävalenz (s.u.) für die Berechnung der Zielpopulation nicht geeignet. Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 ausführlich erläutert, liegt eine CKD vor bei einer eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und/oder einer Albuminurie (UACR ≥30 mg/g).

Prognose nach den Kriterien glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und Albuminausscheidung				Albuminurie Kategorien		
				A1	A2	A3
				Normal bis leicht erhöht	Moderat erhöht	Stark erhöht
				<30 mg/g	30–300 mg/g	>300 mg/g
GFR Kategorien (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	G1	Normal oder hoch	≥90	Keine CKD		
	G2	Mild eingeschränkt	60–89			
	G3a	Mild bis moderat eingeschränkt	45–59			
	G3b	Moderat bis schwer eingeschränkt	30–44	CKD		
	G4	Schwer eingeschränkt	15–29			
	G5	Nierenversagen	<15	CKD, aber nicht Teil der Zielpopulation		

Abbildung 9: Definition der Zielpopulation nach GFR und Albuminurie, nach [28]

Die meisten Studien beschränken sich auf CKD-Patienten der eGFR-Stadien 3 – 5 (siehe Abbildung 9) und vernachlässigen CKD-Patienten aus den Stadien 1 und 2. Die restlichen Studien schließen alle Stadien (1 – 5) unabhängig vom Albuminurie-Status ein und überschätzen systematisch die Prävalenz, da sie Personen der Stadien 1 und 2 ohne Albuminurie (UACR <30 mg/g) umfassen (G1/G2 x A1, grüne Felder in Abbildung 9). Um diesen Mangel zu beseitigen und die Prävalenz der CKD auf Basis valider Daten berechnen zu können, wurde die im folgenden Abschnitt beschriebene Routinedatenanalyse basierend auf Krankenkassendaten durchgeführt.

### 3.2.3.2 Routinedatenanalyse zur Ermittlung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation

#### 3.2.3.2.1 Methodik

##### 3.2.3.2.1.1 Datenquelle

Zur Durchführung der GKV-Routinedatenanalyse wurde auf die InGef-Forschungsdatenbank zurückgegriffen.

Die InGef-Forschungsdatenbank enthält longitudinale Routinedaten von bundesweit 58 gesetzlichen Krankenkassen mit etwa 8,8 Millionen Versicherten. Die Gesamtgröße der InGef-Forschungsdatenbank wird jährlich zu einer Stichprobendatenbank verdichtet, die etwa 4 Millionen Versicherte umfasst und hinsichtlich Alter und Geschlecht als repräsentativ für die deutsche Bevölkerung angesehen werden kann. Dies entspricht ca. 5,5% der deutschen Population innerhalb der GKV. Die InGef-Stichprobendatenbank wurde jüngst in Bezug auf Indikatoren für Morbidität, Mortalität und Arzneimittelverbrauch mit nationalen Daten validiert

[149]. Die Analysen legen nahe, dass die Indikatoren im Allgemeinen gut mit den nationalen Daten übereinstimmen, was auf die externe Validität der InGef-Forschungsdatenbank hindeutet.

Die Datenquelle umfasst unter anderem die folgenden für die Analyse relevanten Informationen:

- **Stammdaten:** Alter, Geschlecht, Wohnort, Art der Versicherung (Hauptversicherter, mitversicherter Familienangehöriger), Grund für das Ende der Versicherung (z. B. Tod), usw.
- **Stationäre Daten:** Stationäre Diagnosen gemäß ICD-10-Klassifikation (Aufnahmediagnose, Hauptentlassungsdiagnose, Nebendiagnosen mit genauen Daten), Daten der Krankenhausaufnahme und -entlassung, Entlassungsgrund (z. B. Tod), diagnostische und therapeutische Verfahren mit genauen Daten, usw.
- **Ambulante Daten:** Ambulante Diagnosen gemäß ICD-10-Klassifikation (Diagnosen können nur auf ein Quartal bezogen werden), diagnostische Sicherheit (z. B. bestätigte oder ausgeschlossene Diagnose), diagnostische und therapeutische Verfahren mit genauen Daten, Fachgebiet des Arztes, usw.

Wie alle deutschen Routinedatenbanken enthält die InGef Stichprobendatenbank Diagnoseinformationen entsprechend der Internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandten Gesundheitsproblemen, 10. Revision, deutsche Modifikation (ICD-10-GM).

### 3.2.3.2.1.2 Studiendesign und Beobachtungszeitraum

Die Routinedatenanalyse wurde in Form einer Querschnittsstudie (für das Kalenderjahr 2021) durchgeführt.

Hierfür wurde auf Versorgungsdaten des Zeitraums 01. Januar 2019 – 31. Dezember 2021 zurückgegriffen. Ergebnisse wurden ausschließlich für das Kalenderjahr 2021 (d. h. 01. Januar 2021 – 31. Dezember 2021) berichtet.

### 3.2.3.2.1.3 Studienpopulation

#### 3.2.3.2.1.3.1 Analysepopulation

Versicherte galten als geeignet für den Einschluss in die Studie, wenn sie folgende Kriterien erfüllten:

- In den Jahren 2019 und 2020 durchgängig versichert sowie im Jahr 2021 durchgängig oder durchgängig bis zum Tod versichert, d. h. bei Ende der Versicherungszeit aufgrund von Tod im Jahr 2021 war eine kürzere Versicherungszeit zulässig.

Versicherte mit fehlenden Informationen zum Geschlecht oder zum Geburtsjahr sowie Kinder und Jugendliche unter 15 Jahre im Jahr 2021<sup>5</sup> wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Das Alter war definiert als das Alter, welches im Jahr 2021 erreicht wurde. Das Alter ergab sich aus 2021 minus dem Geburtsjahr. Es wurde die jüngste während der Beobachtungszeit verfügbare Information zum Geschlecht (männlich/weiblich) berücksichtigt.

### 3.2.3.2.1.3.2 Fallidentifizierung (Versicherte mit prävalenter CKD)

Als Basis für die Selektion diente die Analysepopulation.

Als Versicherte mit prävalenter CKD gelten alle Versicherten der Analysepopulation, für die eines der folgenden Kriterien – zusätzlich zu den in 3.2.3.2.1.3.1 definierten Kriterien – zutrifft:

- Stationärer Bereich: mindestens eine Hauptentlassdiagnose im Jahr 2021.
- Ambulanter Bereich: im Jahr 2021, in zwei unterschiedlichen Quartalen (nicht notwendigerweise in unmittelbar aufeinander folgenden Quartalen) mindestens zwei gesicherte Diagnosen. Das Aufgreifkriterium galt dann als erfüllt, wenn entweder einer der gelisteten Codes mindestens zweimal dokumentiert wurde oder wenn mindestens zwei der gelisteten Codes je mindestens einmal dokumentiert wurden.

Die zu berücksichtigenden ICD-10-GM Diagnose-Codes zur Identifizierung von Versicherten mit CKD werden in Tabelle 3-2 gelistet.

Tabelle 3-2: ICD-10-GM Codes zur Identifikation von Versicherten mit CKD

ICD-10-GM	Diagnose
N18.1	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 1 (inkl. Glomeruläre Filtrationsrate 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> Körperoberfläche oder höher)
N18.2	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 2 (inkl. Glomeruläre Filtrationsrate 60 bis unter 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> Körperoberfläche)
N18.3	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 3 (inkl. Glomeruläre Filtrationsrate 30 bis unter 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> Körperoberfläche)
N18.4	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 4 (inkl. Glomeruläre Filtrationsrate 15 bis unter 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> Körperoberfläche Präterminale Niereninsuffizienz)
N18.5	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 5 (inkl. Dialysepflichtige chronische Niereninsuffizienz, Glomeruläre Filtrationsrate unter 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> Körperoberfläche, Terminale Niereninsuffizienz)
N18.80	Einseitige chronische Nierenfunktionsstörung
N18.89	Sonstige chronische Nierenkrankheit, Stadium nicht näher bezeichnet

<sup>5</sup> Da Empagliflozin in der vorliegend betrachteten Indikation nur für Erwachsene zugelassen ist, wurde die Anzahl der 18- und 19-jährigen Versicherten anhand des Wertes der GKV-Schätzung für die Altersgruppe 15 bis unter 20 Jahre ermittelt (siehe auch Abschnitt 3.2.3.3)

ICD-10-GM	Diagnose
N18.9	Chronische Nierenkrankheit, nicht näher bezeichnet (inkl. Chronische Urämie, nicht näher bezeichnet, Diffuse sklerosierende Glomerulonephritis, nicht näher bezeichnet)
N19	Nicht näher bezeichnete Niereninsuffizienz
I12.0	Hypertensive Nierenkrankheit mit Niereninsuffizienz (inkl. Hypertensives Nierenversagen)
I13.1	Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit mit Niereninsuffizienz
I13.2	Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit mit (kongestiver) Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz
CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (deutsche Modifikation); m <sup>2</sup> : Quadratmeter; min: Minute; ml: Milliliter	

Die in Tabelle 3-3 gelisteten ICD-10-Codes für polyzystische Nierenkrankheit, Lupus-Nephritis und Anti-Neutrophile-zytoplasmatische-Antikörper-assoziierte Vaskulitis und Schrumpfniere wurden als Ausschlusskriterium definiert. Versicherte mit Dokumentation von mindestens einem dieser Codes bzw. der gelisteten Kombinationen (bei Lupus-Nephritis mit Nierenbeteiligung) im Jahr 2021, 2020 oder 2019 wurden ausgeschlossen. Berücksichtigt wurden hierbei Haupt- und Nebentlassdiagnosen im stationären Bereich sowie gesicherte Diagnosen im ambulanten Bereich.

Tabelle 3-3: Operationalisierung der Ausschlussdiagnosen

ICD-10-GM	Diagnose
Q61.1	Polyzystische Niere, autosomal-rezessiv inkl. Polyzystische Niere, infantiler Typ
Q61.2	Polyzystische Niere, autosomal-dominant inkl. Polyzystische Niere, Erwachsenentyp
Q61.3	Polyzystische Niere, nicht näher bezeichnet
M32.1+ und N08.5*	Systemischer Lupus erythematoses mit: Nierenbeteiligung
M32.1+ und N16.4*	Systemischer Lupus erythematoses mit: Nierenbeteiligung
I77.6	Arteriitis, nicht näher bezeichnet inkl. Aortitis o.n.A, Endarteriitis o.n.A.
N26	Schrumpfniere, nicht näher bezeichnet
ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (deutsche Modifikation)	

### 3.2.3.3 Hochrechnung

Zur Bestimmung einer das vorliegende Anwendungsgebiet betreffenden CKD-Diagnose kommen zunächst mehrere ICD-10-Diagnosen in Betracht (siehe Tabelle 3-2). Hierbei stehen spezifische Diagnosecodes für die Stadien 1 bis 5 (N18.1, N18.2, N18.3, N18.4, N18.5), unspezifische Diagnosecodes (N18.80, N18.89, N18.9, N19) sowie Diagnosecodes für die

Hypertensive Nierenkrankheit bzw. Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit mit Niereninsuffizienz (I12.0, I13.1, I13.2) zur Verfügung. Jedoch liegt nicht unbedingt bei allen Patienten, die auf Basis dieser Diagnosecodes identifiziert wurden, eine chronische Niereninsuffizienz vor. Insbesondere können mit den zur Verfügung stehenden ICD-10-Diagnosecodes die das Anwendungsgebiet betreffenden Albuminurie-Stadien nicht unmittelbar abgebildet werden.

Besonders Patienten mit Stadium 1 oder 2 (N18.1, N18.2), die eine normale bis leichtgradig eingeschränkte Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate, GFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und keine Albuminurie (also eine UACR  $< 30$  mg/g) aufweisen, haben keine CKD und sind daher nicht als Teil der Zielpopulation zu betrachten (siehe Abbildung 9). Gemäß Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS) Mainz trifft dies auf 72,0% der Patienten in den Stadien G1 und G2 zu, weshalb Patienten mit Stadium 1 oder 2 zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation nur anteilig (mit 28,0%) berücksichtigt wurden.

Patienten mit Stadium 5 (N18.5) sind zudem von der Zielpopulation auszuschließen, da bei Patienten mit einer Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation keine Verlangsamung der Krankheitsprogression gemäß den Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie weiterhin angestrebt wird [150].

Bei der Dokumentation einer Diagnose für Hypertensive Nierenkrankheit bzw. Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit mit Niereninsuffizienz (I12.0, I13.1, I13.2) ist gemäß ICD-10-Verzeichnis eine zusätzliche Schlüsselnummer zu benutzen, um die Art der Herz- bzw. Nierenkrankheit anzugeben. Dementsprechend wurden Versicherte mit Diagnosecodes I12.0, I13.1 oder I13.2 nur berücksichtigt, wenn zusätzlich ein Code N18.- oder N19.- dokumentiert wurde, da es sich ansonsten nicht um eine CKD handelt.

Des Weiteren besteht eine Unsicherheit, inwieweit Versicherte mit unspezifischem Diagnosecode Teil der Zielpopulation sind. Um den beschriebenen Umständen Rechnung tragen zu können, wurden für die weitere Betrachtung die Population mit Versicherten mit CKD zunächst in folgende disjunkte Gruppen („Aggregate“) zusammengefasst:

- Chronische Nierenkrankheit – Stadium 5 (N18.5)
- Chronische Nierenkrankheit – Stadium 4 (N18.4)
- Chronische Nierenkrankheit – Stadium 3 (N18.3)
- Chronische Nierenkrankheit – Stadium 1 oder 2 (N18.1, N18.2)
- Einseitige chronische Nierenfunktionsstörung (N18.80)
- Chronische Nierenkrankheit / Nicht näher bezeichnete Niereninsuffizienz – Unspezifische Codes (N18.89, N18.9, N19)

Anhand der für diese Aggregate ermittelten, nach Altersgruppen und Geschlecht stratifizierten Kennzahlen, wurde die entsprechende jährliche Anzahl GKV-Versicherter für jedes Aggregat mittels direkter Standardisierung nach Alter und Geschlecht geschätzt. Dazu wurde die vom

Bundesministerium für Gesundheit publizierte KM6-Statistik für das Jahr 2021 [151] herangezogen.

Da Empagliflozin in der vorliegend betrachteten Indikation nur für Erwachsene zugelassen ist, wurde die Anzahl der 18- und 19-jährigen Versicherten anhand des Wertes der GKV-Schätzung für die Altersgruppe 15 bis unter 20 Jahre ermittelt, wobei angenommen wurde, dass die Prävalenz in diesen Jahrgängen gleich ist. Aufgrund eher geringer Patientenzahlen innerhalb dieser Altersgruppen ist der mögliche Fehler einer Über- oder Unterschätzung vernachlässigbar.

Bei der Schätzung auf die GKV-Population kann insgesamt nicht ausgeschlossen werden, dass Werte unter- oder überschätzt wurden. Für die Prävalenzbestimmung auf Basis der InGef Stichprobendatenbank war eine durchgehende Versicherungszeit von mindestens zwei Jahren vor dem Analysejahr 2021 sowie eine durchgehende Versicherungszeit im Jahr 2021 (oder durchgängig bis zum Tod im Jahr 2021) gefordert. Die KM6-Statistik für das Jahr 2021 enthält hingegen die Anzahl der Versicherten zum Stichtag 1. Juli 2021, unabhängig von der Versicherungszeit. Wenn sich die Rate der Diagnosen mit CKD zwischen Versicherten mit unterschiedlichen Versicherungszeiten unterscheidet, kann dies die Schätzung beeinflussen, wobei unklar ist, in welche Richtung. Gleiches gilt für das Kodierverhalten in der Analysepopulation im Vergleich zur GKV-Population insgesamt. Bei den ermittelten Werten handelt es sich zudem um eine sogenannte administrative Prävalenz. Es ist möglich, dass diese von der „wahren“ Erkrankungsprävalenz in der Bevölkerung abweicht, beispielsweise aufgrund von Abrechnungsmodalitäten oder dem individuellen Kodierverhalten einzelner Ärzte.

Um den weiter oben beschriebenen Umständen und Unsicherheiten Rechnung zu tragen, wurde für die weitere Betrachtung sowohl eine Obergrenze als auch eine Untergrenze gebildet. Diese wurden wie folgt operationalisiert:

#### Obergrenze:

- Ausschluss der Versicherten mit Stadium 5.
- Ausschließlich anteilige Berücksichtigung des Aggregats „Chronische Nierenkrankheit – Stadium 1 oder 2“. Die Zahl der Patienten innerhalb des Aggregats wurde hierfür um 72,0% reduziert.
- Alle übrigen Aggregate wurden vollständig berücksichtigt.

#### Untergrenze:

- Hochrechnung der ermittelten Prävalenz des Aggregats „Chronische Nierenkrankheit/ Nicht näher bezeichnete Niereninsuffizienz – Unspezifische Codes“ anhand der beobachteten Verteilung je Altersgruppe und Geschlecht auf die Stadien 1 bis 5.
- Ausschluss der Versicherten mit Stadium 5
- Ausschluss der Versicherten mit einseitiger chronischer Nierenfunktionsstörung (N18.80), da diese ggf. keine Behandlungsbedürftigkeit der CKD nach sich zieht.

- Nur anteilige Berücksichtigung des Aggregats „Chronische Nierenkrankheit – Stadium 1 oder 2“. Die Zahl der Versicherten innerhalb des Aggregats wurde hierfür um 72,0% reduziert.

Alle übrigen Aggregate wurden vollständig berücksichtigt.

### 3.2.3.3.1 Ergebnisse

#### 3.2.3.3.1.1 Analysepopulation

Mit den im Abschnitt 3.2.3.2.1.3.1 genannten Aufgreifkriterien ergab sich für das Jahr 2021 die folgende, nach Alter und Geschlecht stratifizierte, Analysepopulation der InGef-Forschungsdatenbank.

Tabelle 3-4: Größe der Analysepopulation gemäß Aufgreifkriterien

Altersgruppe	Anzahl Versicherte in der Analysepopulation	
	Weiblich	Männlich
15 bis unter 25 Jahre	182.032	195.879
25 bis unter 50 Jahre	580.141	605.421
50 bis unter 60 Jahre	316.005	320.279
60 bis unter 70 Jahre	278.690	266.316
70 bis unter 80 Jahre	212.338	174.803
80 und mehr Jahre	200.844	133.162
<b>Summe</b>	<b>1.770.050</b>	<b>1.695.860</b>
	<b>3.465.910</b>	

In der InGef-Forschungsdatenbank lagen aus dem Jahr 2021, unabhängig von jeglicher CKD-definierender Diagnose, 3.465.910 GKV-Versicherte vor.

#### 3.2.3.3.1.2 Prävalenz der CKD

Unter Berücksichtigung der in 3.2.3.2.1.3.2 genannten CKD-definierenden Diagnosen ergaben sich die in Tabelle 3-5 genannten Zahlen für prävalente GKV-Patienten im Jahr 2021.

Tabelle 3-5: Anzahl prävalenter GKV-Patienten mit einer CKD-definierenden Diagnose im Jahr 2021 nach Alter und Geschlecht

Altersgruppe	Anzahl prävalenter GKV-Patienten im Jahr 2021			
	Untergrenze		Obergrenze	
	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich
18 bis unter 25 Jahre	763	1105	1.239	1.599
25 bis unter 50 Jahre	21.192	29.387	28.252	40.870
50 bis unter 60 Jahre	50.655	72.683	62.564	90.831
60 bis unter 70 Jahre	133.440	174.922	153.135	202.822
70 bis unter 80 Jahre	278.541	299.251	303.140	329.120
80 und mehr Jahre	715.741	479.319	752.854	509.224
<b>Summe</b>	<b>1.200.332</b>	<b>1.056.667</b>	<b>1.301.184</b>	<b>1.174.466</b>
	<b>2.256.999</b>		<b>2.475.650</b>	

CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Für das Jahr 2021 ergaben sich 2.256.999 – 2.475.650 prävalente GKV-Patienten mit einer CKD-definierenden Diagnose. Es zeigte sich ein deutlicher Anstieg der GKV-Patientenzahlen mit zunehmendem Alter sowohl bei Frauen als auch bei Männern. Hinsichtlich des Geschlechts zeigten sich höhere GKV-Patientenzahlen für Männer bis zum Alter unter 80 Jahren. Ab einem Alter von 80 Jahren wiesen mehr Frauen als Männer eine Diagnose mit CKD auf.

Die oben beschriebenen Schritte zu Berechnung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation sind in Abbildung 10 zusammengefasst.

Zur Fortschreibung des oben genannten Wertes des Jahres 2021 für das zum Zeitpunkt der Dossiererstellung relevante Jahr 2023 (2.259.257 – 2.478.126 prävalente GKV-Patienten) siehe weiter unten.

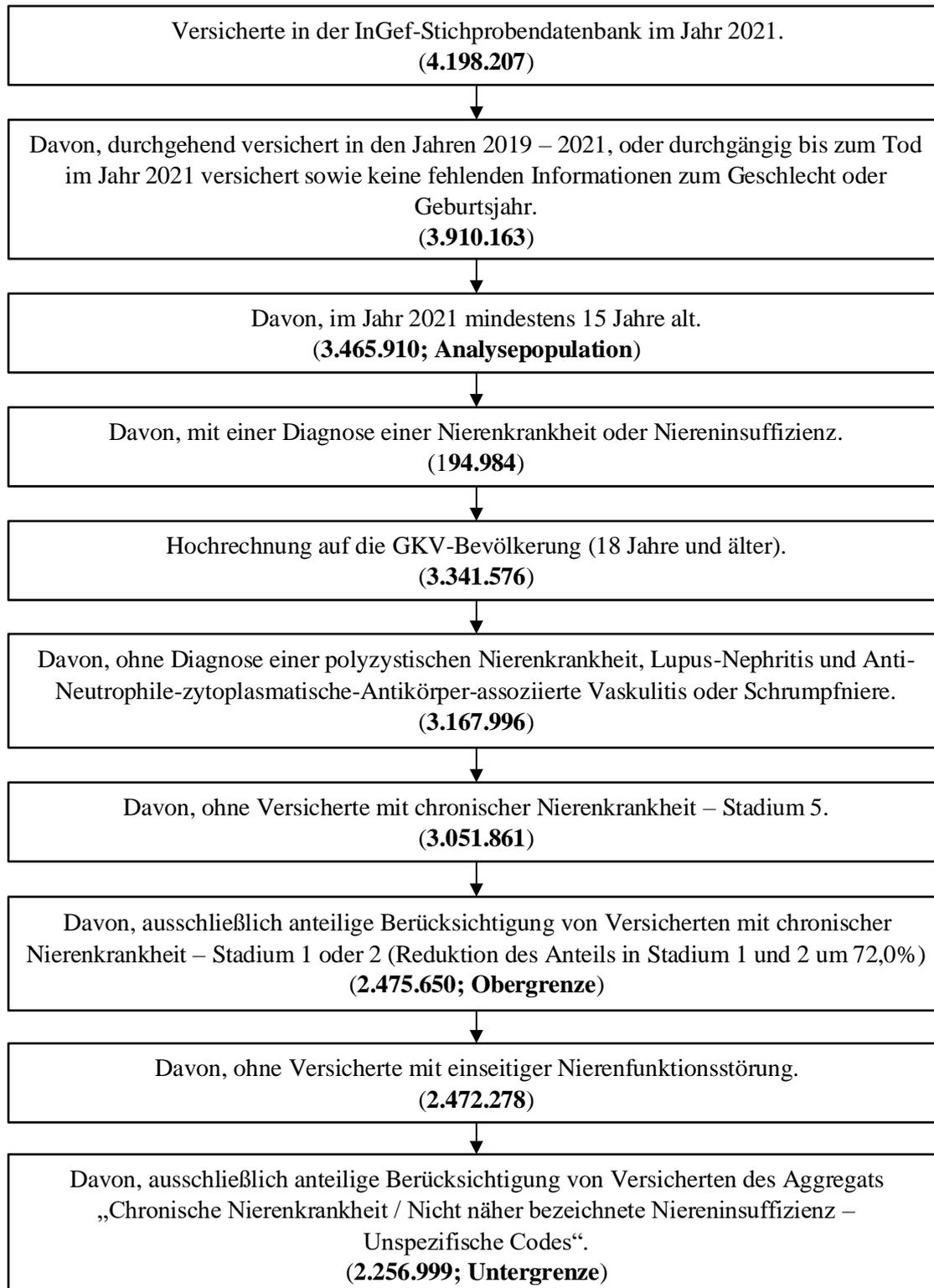


Abbildung 10: Übersicht der Schritte zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*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.*

Aufgrund fehlender retrospektiver Daten kann keine belastbare Prognose bezüglich der Änderung der CKD-Prävalenz in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre abgegeben werden. Wie allerdings am Anfang dieses Abschnittes bereits verdeutlicht wurde, steigen die CKD-Prävalenzen stetig an, was auf die Zunahme der CKD-Risikofaktoren sowie auf die gestiegene allgemeine Lebenserwartung zurückzuführen ist. Somit ist mit einem Anstieg der CKD-Prävalenz auch in Deutschland zu rechnen.

Unter der Annahme, dass die Prävalenz der CKD alle zwei Jahre um ca. 0,1% zunimmt [152] (d. h. jährlich 0,05%), kann bis zum Jahr 2028 mit 2.264.910 – 2.484.328 GKV-Patienten gerechnet werden.

Für das zum Zeitpunkt der Dossiererstellung relevante Jahr 2023 ergeben sich 2.259.257 – 2.478.126 prävalente GKV-Patienten (siehe Tabelle 3-6).

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

Jahr	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
<b>Anzahl CKD-Patienten in DE</b>	2.256.999	2.258.127	2.259.257	2.260.386	2.261.516	2.262.647	2.263.778	2.264.910
	–	–	–	–	–	–	–	–
	2.475.650	2.476.888	2.478.126	2.479.365	2.480.605	2.481.845	2.483.086	2.484.328
Quellen: eigene Berechnung basierend auf Routinedatenanalyse (siehe Abschnitt 3.2.3.2) und [152] CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); DE: Deutschland								

### 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](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).*

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Empagliflozin	2.597.606 – 2.849.254	2.259.257 – 2.478.126
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

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

Die Angaben in Tabelle 3-7 basieren auf einer für die vorliegende Nutzenbewertung durchgeführten Routinedatenanalyse (siehe Abschnitt 3.2.3.2). Für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde zunächst der Anteil der GKV-Population an der Gesamtbevölkerung ermittelt. Die hierfür verfügbaren aktuellsten Zahlen betreffen das Jahr 2022 und betragen 73.294.000 GKV-Versicherte [153] und 84.270.625 Einwohner [154]. Hieraus ergibt sich ein Anteil der GKV-Patienten an der Gesamtbevölkerung in Höhe von 87,0%. Nach Division der Anzahl der GKV-Patienten aus der Routinedatenanalyse durch den Anteil der GKV-Patienten ergeben sich 2.597.606 – 2.849.254 Patienten in der Zielpopulation. Die Zahl der CKD-Patienten in der GKV ohne Diabetes mellitus Typ 2 und/oder chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität, die mit Zulassung von Empagliflozin zur Behandlung der CKD erstmals mit Empagliflozin behandelt werden können („zusätzliche Patienten“), beträgt 759.862 – 882.718 für das Jahr 2021 bzw. 760.622 – 883.601 für das Jahr 2023 (fortgeschrieben wie weiter oben beschrieben).

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Empagliflozin	Jardiance wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz	beträchtlich	2.259.257 – 2.478.126
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

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

Die Angaben in Tabelle 3-7 basieren auf einer für die vorliegende Nutzenbewertung durchgeführten Routinedatenanalyse (siehe Abschnitt 3.2.3.2). Die Angaben zum Zusatznutzen sind Modul 4, Abschnitt 4.4.2 bzw. 4.4.3 zu entnehmen.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

### **Abschnitte 3.2.1 – 3.2.2**

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

### **Abschnitt 3.2.3 – 3.2.5**

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der CKD wurde eine orientierende Recherche nach aktuellen epidemiologischen Untersuchungen durchgeführt. Die Herleitung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation erfolgte mittels einer Routinedatenanalysen (zur Beschreibung der Methodik siehe Abschnitt 3.2.3.2). Die sonstigen Berechnungen wurden als Excel-Datei hinterlegt [155]. Die in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.5 angegebenen Quellen wurden gezielt recherchiert.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Natochin YV. Evolutionary aspects of renal function. *Kidney Int* 1996; 49(6):1539–42. doi: 10.1038/ki.1996.220.
2. Koeppe BM. The kidney and acid-base regulation. *Adv Physiol Educ* 2009; 33(4):275–81. doi: 10.1152/advan.00054.2009.
3. Esteva-Font C, Ballarin J, Fernández-Llama P. Molecular biology of water and salt regulation in the kidney. *Cell. Mol. Life Sci.* 2012; 69(5):683–95. doi: 10.1007/s00018-011-0858-4.
4. Hamm LL, Nakhoul N, Hering-Smith KS. Acid-Base Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(12):2232–42. doi: 10.2215/CJN.07400715.

5. Cernaro V, Coppolino G, Visconti L, Rivoli L, Lacquaniti A, Santoro D et al. Erythropoiesis and chronic kidney disease-related anemia: From physiology to new therapeutic advancements. *Med Res Rev* 2019; 39(2):427–60. doi: 10.1002/med.21527.
6. Stumvoll M, Meyer C, Mitrakou A, Nadkarni V, Gerich JE. Renal glucose production and utilization: new aspects in humans. *Diabetologia* 1997; 40(7):749–57. doi: 10.1007/s001250050745.
7. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med* 2010; 27(2):136–42. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02894.x.
8. Eckardt K-U, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013; 382(9887):158–69. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60439-0.
9. Wei K, Yin Z, Xie Y. Roles of the kidney in the formation, remodeling and repair of bone. *J Nephrol* 2016; 29(3):349–57. doi: 10.1007/s40620-016-0284-7.
10. Tecklenborg J, Clayton D, Siebert S, Coley SM. The role of the immune system in kidney disease. *Clin Exp Immunol* 2018; 192(2):142–50. doi: 10.1111/cei.13119.
11. Janssens U, Joannidis M. [Acute cardiorenal syndromes]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2016; 111(4):341–58. doi: 10.1007/s00063-016-0159-7.
12. Colombo I, Aiello-Battán F, Elena R, Ruiz A, Petraglia L, Musso CG. Kidney-gut crosstalk in renal disease. *Ir J Med Sci* 2021; 190:1205–12. doi: 10.1007/s11845-020-02437-7.
13. Armutcu F. Organ crosstalk: the potent roles of inflammation and fibrotic changes in the course of organ interactions. *Inflamm Res* 2019; 68(10):825–39. doi: 10.1007/s00011-019-01271-7.
14. Targher G, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13:297–310. doi: 10.1038/nrneph.2017.16.
15. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). S3-Leitlinie Versorgung von Patienten mit chronischer nichtdialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis; 2019. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-0481\\_S3\\_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz\\_\\_2021-01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-0481_S3_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz__2021-01.pdf), aufgerufen am 07.06.2023.
16. Schrauben SJ, Chen H-Y, Lin E, Jepson C, Yang W, Scialla JJ et al. Hospitalizations among adults with chronic kidney disease in the United States: A cohort study. *PLoS Med* 2020; 17(12):e1003470. doi: 10.1371/journal.pmed.1003470.
17. Iwagami M, Caplin B, Smeeth L, Tomlinson LA, Nitsch D. Chronic kidney disease and cause-specific hospitalisation: a matched cohort study using primary and secondary care patient data. *Br J Gen Pract* 2018; 68(673):e512–e523. doi: 10.3399/bjgp18X697973.

18. Schweda F, Segerer K, Wanner C. Anatomie und Physiologie der Niere: In: Steffel J, Lüscher T (Hrsg.), Niere und Ableitende Harnwege, Springer-Lehrbuch, DOI 10.1007/978-3-642-28236-2\_1, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014; 2014.
19. Glassock RJ, Winearls C. Ageing and the glomerular filtration rate: truths and consequences. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2009; 120:419–28.
20. Denic A, Glassock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis* 2016; 23(1):19–28. doi: 10.1053/j.ackd.2015.08.004.
21. O'Sullivan ED, Hughes J, Ferenbach DA. Renal Aging: Causes and Consequences. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(2):407–20. doi: 10.1681/ASN.2015121308.
22. Bhaskar A, Oommen V. A simple model for demonstrating the factors affecting glomerular filtration rate. *Adv Physiol Educ* 2018; 42(2):380–2. doi: 10.1152/advan.00195.2017.
23. Schwegler JS. *Der Mensch - Anatomie und Physiologie*. 7.1 Lage und Funktion der Niere. Stuttgart; 2006.
24. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl 1):S1-266.
25. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354(23):2473–83. doi: 10.1056/NEJMra054415.
26. Musso CG, Álvarez-Gregori J, Jauregui J, Macías-Núñez JF. Glomerular filtration rate equations: a comprehensive review. *Int Urol Nephrol* 2016; 48(7):1105–10. doi: 10.1007/s11255-016-1276-1.
27. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* 2017; 389(10075):1238–52. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2013; 3(1):1–150.
29. Thomas C, Thomas L. Renal Failure—Measuring the Glomerular Filtration Rate. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(51-52):849–54. doi: 10.3238/arztebl.2009.0849.
30. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9):604–12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
31. Miller WG. Perspective on New Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate. *Clin Chem* 2021; 67(6):820–2. doi: 10.1093/clinchem/hvab029.
32. Gounden V, Bhatt H, Jialal I. Renal Function Tests.; 2022. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507821/>, aufgerufen am 12.06.2023.

33. Siegmund-Schultze N. Nephrologie: Eine schlechtere Nierenfunktion im Alter ist kein Naturgesetz. *Deutsches Ärzteblatt* 2007; 104(49):A 3383 -A 3384.
34. Butt L, Unnersjö-Jess D, Höhne M, Edwards A, Binz-Lotter J, Reilly D et al. A molecular mechanism explaining albuminuria in kidney disease. *Nat Metab* 2020; 2(5):461–74. doi: 10.1038/s42255-020-0204-y.
35. Levey AS, Grams ME, Inker LA. Uses of GFR and Albuminuria Level in Acute and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2022; 386(22):2120–8. doi: 10.1056/NEJMra2201153.
36. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. Prävalenz der eingeschränkten Nierenfunktion: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1). *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(6):85–91. doi: 10.3238/arztebl.2016.0085.
37. Abdelhafiz AH, Ahmed S, El Nahas M. Microalbuminuria: marker or maker of cardiovascular disease. *Nephron Exp Nephrol* 2011; 119 (suppl 1):e6-e10. doi: 10.1159/000328015.
38. Khan MS, Shahid I, Anker SD, Fonarow GC, Fudim M, Hall ME et al. Albuminuria and Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology* 2023; 81(3):270–82. doi: 10.1016/j.jacc.2022.10.028.
39. Zeeuw D de, Parving H-H, Henning RH. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(8):2100–5. doi: 10.1681/ASN.2006050517.
40. Sharma S, Smyth B. From Proteinuria to Fibrosis: An Update on Pathophysiology and Treatment Options. *Kidney Blood Press Res* 2021; 46(4):411–20. doi: 10.1159/000516911.
41. Ninomiya T, Perkovic V, Galan BE de, Zoungas S, Pillai A, Jardine M et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(8):1813–21. doi: 10.1681/ASN.2008121270.
42. Nichols GA, Déruaz-Luyet A, Brodovicz KG, Kimes TM, Rosales AG, Hauske SJ. Kidney disease progression and all-cause mortality across estimated glomerular filtration rate and albuminuria categories among patients with vs. without type 2 diabetes. *BMC Nephrol* 2020; 21:167. doi: 10.1186/s12882-020-01792-y.
43. Pourghasem M, Shafi H, Babazadeh Z. Histological changes of kidney in diabetic nephropathy. *Caspian J Intern Med* 2015; 6(3):120–7.
44. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52(19):1527–39. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051.
45. Schlondorff DO. Overview of factors contributing to the pathophysiology of progressive renal disease. *Kidney Int* 2008; 74(7):860–6. doi: 10.1038/ki.2008.351.
46. Matovinović MS. 1. Pathophysiology and Classification of Kidney Diseases. *EJIFCC* 2009; 20(1):2–11.

47. Kanzaki G, Tsuboi N, Haruhara K, Koike K, Ogura M, Shimizu A et al. Factors associated with a vicious cycle involving a low nephron number, hypertension and chronic kidney disease. *Hypertens Res* 2015; 38(10):633–41. doi: 10.1038/hr.2015.67.
48. Stenvinkel P, Chertow GM, Devarajan P, Levin A, Andreoli SP, Bangalore S et al. Chronic Inflammation in Chronic Kidney Disease Progression: Role of Nrf2. *Kidney Int Rep* 2021; 6(7):1775–87. doi: 10.1016/j.ekir.2021.04.023.
49. Schnaper HW. Remnant nephron physiology and the progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(2):193–202. doi: 10.1007/s00467-013-2494-8.
50. Fattah H, Layton A, Vallon V. How Do Kidneys Adapt to a Deficit or Loss in Nephron Number? *Physiology (Bethesda)* 2019; 34(3):189–97. doi: 10.1152/physiol.00052.2018.
51. Kanzaki G, Tsuboi N, Shimizu A, Yokoo T. Human nephron number, hypertension, and renal pathology. *Anat Rec (Hoboken)* 2020; 303(10):2537–43. doi: 10.1002/ar.24302.
52. Naveena B, Karthikeyan E. A study on epidemiology, etiology, risk factor and treatment management in chronic kidney disease on children, adult and geriatric patients in a tertiary care teaching hospital: A systematic mini-review. *ijrps* 2020; 11(4):7175–81. doi: 10.26452/ijrps.v11i4.3842.
53. Wallner M. Arterielle Hypertonie und chronische Niereninsuffizienz - ein Aufruf zum Handeln! *Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension* 2006; 10(4):13–8.
54. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs* 2019; 79(4):365–79. doi: 10.1007/s40265-019-1064-1.
55. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012; 379(9811):165–80. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60178-5.
56. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney International Supplements* 2022; 12(1):7–11. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.003.
57. Mende CW. Chronic Kidney Disease and SGLT2 Inhibitors: A Review of the Evolving Treatment Landscape. *Adv Ther* 2022; 39(1):148–64. doi: 10.1007/s12325-021-01994-2.
58. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351(13):1296–305. doi: 10.1056/NEJMoa041031.
59. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation* 2021; 143(11):1157–72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686.
60. Reichel H, Zee J, Tu C, Young E, Pisoni RL, Stengel B et al. Chronic kidney disease progression and mortality risk profiles in Germany: results from the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(5):803–10. doi: 10.1093/ndt/gfz260.

61. Carracedo J, Alique M, Vida C, Bodega G, Ceprián N, Morales E et al. Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Patients With Chronic Kidney Disease: A Process Related to Accelerated Senescence. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8:185. doi: 10.3389/fcell.2020.00185.
62. Evans M, Lewis RD, Morgan AR, Whyte MB, Hanif W, Bain SC et al. A Narrative Review of Chronic Kidney Disease in Clinical Practice: Current Challenges and Future Perspectives. *Adv Ther* 2022; 39(1):33–43. doi: 10.1007/s12325-021-01927-z.
63. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023; 388(2):117–27. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
64. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37(7):1317–29. doi: 10.1093/ndt/gfac040.
65. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22):2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
66. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15):1413–24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
67. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16):1451–61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
68. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383(15):1436–46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
69. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006; 116(2):288–96. doi: 10.1172/JCI27699.
70. Grabensee B. Bedeutung der Nierenbiopsie für die Nephrologie. *Dtsch med Wochenschr* 2005; 130(36):2012–6. doi: 10.1055/s-2005-872621.
71. Brown S, Lascarides P, Stickevers S. Treating Pain in Patients With Chronic Kidney Disease: A Review of the Literature. *Pract Pain Manag* 2014; 14(9).
72. United States Renal Data System (USRDS). 2022 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Chapter 3. Morbidity and Mortality in Patients with CKD; 2022. Verfügbar unter: <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2022/chronic-kidney-disease/3-morbidity-and-mortality-in-patients-with-ckd>, aufgerufen am 28.06.2023.
73. Tonelli M, Wiebe N, Culeton B, House A, Rabbat C, Fok M et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(7):2034–47. doi: 10.1681/ASN.2005101085.

74. Hashmi MF, Benjamin O, Lappin SL. End-Stage Renal Disease; 2023. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499861/>, aufgerufen am 19.06.2023.
75. Tröbs S.-O. et al. Impact of heart failure and chronic kidney disease on clinical outcome stratified for presence of type-2 diabetes mellitus: Posterpräsentation - Berlin (2022).
76. Thaiss F. Langfristige körperliche und psychische Folgen chronischer Nierenerkrankungen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2022; 65(4):488–97. doi: 10.1007/s00103-022-03515-0.
77. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. JAMA 2019; 322(13):1294–304. doi: 10.1001/jama.2019.14745.
78. Kalantar-Zadeh K, Lockwood MB, Rhee CM, Tantisattamo E, Andreoli S, Balducci A et al. Patient-centred approaches for the management of unpleasant symptoms in kidney disease. Nat Rev Nephrol 2022; 18(3):185–98. doi: 10.1038/s41581-021-00518-z.
79. Greene SJ, Khan MS. Quadruple Medical Therapy for Heart Failure: Medications Working Together to Provide the Best Care. Journal of the American College of Cardiology 2021; 77(11):1408–11. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.006.
80. Mullens W, Damman K, Harjola V-P, Mebazaa A, Brunner-La Rocca H-P, Martens P et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2019; 21(2):137–55. doi: 10.1002/ejhf.1369.
81. Sprangers B, Perazella MA, Lichtman SM, Rosner MH, Jhaveri KD. Improving Cancer Care for Patients With CKD: The Need for Changes in Clinical Trials. Kidney Int Rep 2022; 7(9):1939–50. doi: 10.1016/j.ekir.2022.06.005.
82. Gandjour A, Armsen W, Wehmeyer W, Multmeier J, Tschulena U. Costs of patients with chronic kidney disease in Germany. PLoS One 2020; 15(4):e0231375. doi: 10.1371/journal.pone.0231375.
83. Hall RK, Blumenthal JB, Doerfler RM, Chen J, Diamantidis CJ, Jaar BG et al. Risk of Potentially Inappropriate Medications in Adults With CKD: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. Am J Kidney Dis 2021; 78(6):837–845.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.03.019.
84. Daratha KB, Short RA, Corbett CF, Ring ME, Alicic R, Choka R et al. Risks of subsequent hospitalization and death in patients with kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2012; 7(3):409–16. doi: 10.2215/CJN.05070511.
85. NHS Kidney Care. Chronic Kidney Disease in England: The Human and Financial Cost; 2012. Verfügbar unter: <https://www.england.nhs.uk/improvement-hub/wp-content/uploads/sites/44/2017/11/Chronic-Kidney-Disease-in-England-The-Human-and-Financial-Cost.pdf>, aufgerufen am 27.06.2023.
86. Sullivan MK, Jani BD, McConnachie A, Hanlon P, McLoone P, Nicholl BI et al. Hospitalisation events in people with chronic kidney disease as a component of

- multimorbidity: parallel cohort studies in research and routine care settings. *BMC Med* 2021; 19(1):278. doi: 10.1186/s12916-021-02147-6.
87. MacRae C, Mercer SW, Guthrie B, Henderson D. Comorbidity in chronic kidney disease: a large cross-sectional study of prevalence in Scottish primary care. *Br J Gen Pract* 2021; 71(704):e243-e249. doi: 10.3399/bjgp20X714125.
88. Sawhney S, Marks A, Fluck N, Levin A, McLernon D, Prescott G et al. Post-discharge kidney function is associated with subsequent ten-year renal progression risk among survivors of acute kidney injury. *Kidney Int* 2017; 92(2):440–52. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.019.
89. Hsu CY, Ordoñez JD, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Go AS. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 74(1):101–7. doi: 10.1038/ki.2008.107.
90. Mayer K, Müller M, Schmidt J, Weigand MA. Intensivbehandlung nach Transplantation solider Organe. *Die Intensivmedizin* 2014:1219–43. doi: 10.1007/978-3-642-54953-3\_90.
91. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Abnahme des Abschlussberichts der Institution nach § 137a SGB V (a. F.): Entwicklung eines sektorenübergreifenden Qualitätssicherungsverfahrens zur Nierenersatztherapie bei chronischem Nierenversagen; 2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2542/2016-03-17\\_Abnahme-Bericht-AQUA\\_Nierenersatztherapie.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2542/2016-03-17_Abnahme-Bericht-AQUA_Nierenersatztherapie.pdf), aufgerufen am 19.06.2023.
92. Bossola M, Vulpio C, Tazza L. Fatigue in chronic dialysis patients. *Semin Dial* 2011; 24(5):550–5. doi: 10.1111/j.1525-139X.2011.00956.x.
93. Horigan AE, Schneider SM, Docherty S, Barroso J. The experience and self-management of fatigue in patients on hemodialysis. *Nephrol Nurs J* 2013; 40(2):113-22; quiz 123.
94. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(suppl\_3):iii28-iii34. doi: 10.1093/ndt/gfy174.
95. Arriba G de, Avila GG, Guinea MT, Alia IM, Herruzo JA, Ruiz BR et al. Mortality of hemodialysis patients is associated with their clinical situation at the start of treatment. *Nefrologia (Engl Ed)* 2021; 41(4):461–6. doi: 10.1016/j.nefro.2021.10.006.
96. Davison SN, Jhangri GS. Impact of pain and symptom burden on the health-related quality of life of hemodialysis patients. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39(3):477–85. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.08.008.
97. Pompili M, Venturini P, Montebovi F, Forte A, Palermo M, Lamis DA et al. Suicide risk in dialysis: review of current literature. *Int J Psychiatry Med* 2013; 46(1):85–108. doi: 10.2190/PM.46.1.f.
98. Kent S, Schlackow I, Lozano-Kühne J, Reith C, Emberson J, Haynes R et al. What is the impact of chronic kidney disease stage and cardiovascular disease on the annual cost of

- hospital care in moderate-to-severe kidney disease? *BMC Nephrol* 2015; 16:65. doi: 10.1186/s12882-015-0054-0.
99. Häckl D, Kossack N, Schoenfelder T. Prävalenz, Kosten der Versorgung und Formen des dialysepflichtigen chronischen Nierenversagens in Deutschland: Vergleich der Dialyseversorgung innerhalb und außerhalb stationärer Pflegeeinrichtungen. *Gesundheitswesen* 2021; 83(10):818–28. doi: 10.1055/a-1330-7152.
100. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME et al. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis* 2020; 75(1):84–104. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.06.009.
101. Doshi R, Dhawan T, Rendon C, Rodriguez MA, Al-Khafaji JF, Taha M et al. Incidence and implications of acute kidney injury in patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Intern Emerg Med* 2020; 15(3):421–8. doi: 10.1007/s11739-019-02188-z.
102. Sabaghian T, Kharazmi AB, Ansari A, Omidi F, Kazemi SN, Hajikhani B et al. COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9:705908.
103. Dumann E, Haller H, Menne J. SGLT2-Inhibitoren bei diabetischer Nephropathie. *Nephrologie* 2020; 15(3):153–62. doi: 10.1007/s11560-020-00410-0.
104. Mark PB, Sattar N. Implementation, not hesitation, for SGLT2 inhibition as foundational therapy for chronic kidney disease. *Lancet* 2022; 400(10365):1745–7. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02164-X.
105. Palmer BF, Clegg DJ. Fluid overload as a therapeutic target for the preservative management of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020; 29(1):22–8. doi: 10.1097/MNH.0000000000000563.
106. Hartmann B, Czock D, Keller F. Arzneimitteltherapie bei Patienten mit chronischem Nierenversagen. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(37):647-55; quiz 655-6. doi: 10.3238/arztebl.2010.0647.
107. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. EPAR - Produktinformation. Jardiance; Stand: Juli 2023; 2023.
108. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). S3-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention; 2017. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-0241\\_S3\\_Hausaerztliche\\_Risikoberat\\_kardiovask\\_Praevention\\_2018-09-abgelaufen.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-0241_S3_Hausaerztliche_Risikoberat_kardiovask_Praevention_2018-09-abgelaufen.pdf), aufgerufen am 07.06.2023.
109. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021; 100(4):753–79. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.015.

110. Joyce E, Glasner P, Ranganathan S, Swiatecka-Urban A. Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(4):577–87. doi: 10.1007/s00467-016-3394-5.
111. Zhang Y, He D, Zhang W, Xing Y, Guo Y, Wang F et al. ACE Inhibitor Benefit to Kidney and Cardiovascular Outcomes for Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Stages 3-5: A Network Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Drugs* 2020; 80(8):797–811. doi: 10.1007/s40265-020-01290-3.
112. Taal MW, Brenner BM. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int* 2000; 57(5):1803–17. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00031.x.
113. Werner C, Baumhäkel M, Teo KK, Schmieder R, Mann J, Unger T et al. RAS blockade with ARB and ACE inhibitors: current perspective on rationale and patient selection. *Clin Res Cardiol* 2008; 97(7):418–31. doi: 10.1007/s00392-008-0668-3.
114. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Forxiga® 5 mg Filmtabletten, Forxiga® 10 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/023536>, aufgerufen am 26.06.2023.
115. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Kerendia® 10 mg/20 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/023695>, aufgerufen am 26.06.2023.
116. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383(23):2219–29. doi: 10.1056/NEJMoa2025845.
117. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385(24):2252–63. doi: 10.1056/NEJMoa2110956.
118. Chu CD, Powe NR, Estrella MM, Shlipak MG, McCoy IE, Tuot DS. Submaximal Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and Angiotensin Receptor Blocker Dosing Among Persons With Proteinuria. *Mayo Clin Proc* 2022; 97(11):2099–106. doi: 10.1016/j.mayocp.2022.07.010.
119. McCoy IE, Han J, Montez-Rath ME, Chertow GM. Barriers to ACEI/ARB Use in Proteinuric Chronic Kidney Disease: An Observational Study. *Mayo Clin Proc* 2021; 96(8):2114–22. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.12.038.
120. Loutradis C, Price A, Ferro CJ, Sarafidis P. Renin-angiotensin system blockade in patients with chronic kidney disease: benefits, problems in everyday clinical use, and open questions for advanced renal dysfunction. *J Hum Hypertens* 2021; 35(6):499–509. doi: 10.1038/s41371-021-00504-9.
121. Mishima E, Haruna Y, Arima H. Renin-angiotensin system inhibitors in hypertensive adults with non-diabetic CKD with or without proteinuria: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Hypertens Res* 2019; 42(4):469–82. doi: 10.1038/s41440-018-0116-3.

122. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013; 382(9888):260–72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60687-X.
123. Bolignano D, Zoccali C. Non-proteinuric rather than proteinuric renal diseases are the leading cause of end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(suppl\_2):ii194-ii199. doi: 10.1093/ndt/gfw440.
124. Merker L, Gallwitz B, Waldeck B, Schoene K. Prevalence of chronic kidney disease in type 2 diabetes – results from a nationwide survey in Germany. Poster 374; 48th EASD Annual Meeting; 1st-5th October 2012; Berlin; Previously presented: 47th Annual Meeting Deutsche Diabetes Gesellschaft; May 16th-19th, 2012, Stuttgart. 2012.
125. Thomas MC, Macisaac RJ, Jerums G, Weekes A, Moran J, Shaw JE et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment co-existing with NIDDM NEFRON 11). *Diabetes Care* 2009; 32(8):1497–502. doi: 10.2337/dc08-2186.
126. Brown E, Rajeev SP, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. A review of the mechanism of action, metabolic profile and haemodynamic effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21 Suppl 2:9–18. doi: 10.1111/dom.13650.
127. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2018; 94(1):26–39. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.027.
128. Kowalska K, Walczak J, Femlak J, Młynarska E, Franczyk B, Rysz J. Empagliflozin - A New Chance for Patients with Chronic Heart Failure. *Pharmaceuticals* 2022; 15(47). doi: 10.3390/ph15010047.
129. Vijay K, Neuen BL, Lerma EV. Heart Failure in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease: Challenges and Opportunities. *Cardiorenal Med* 2022; 12(1):1–10. doi: 10.1159/000520909.
130. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Empagliflozin; 2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01\\_AM-RL-XII\\_Empagliflozin\\_D-214\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf), aufgerufen am 20.06.2023.
131. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Empagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz); 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5228/2022-01-06\\_AM-RL-XII\\_Empagliflozin\\_D-704\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5228/2022-01-06_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-704_BAnz.pdf), aufgerufen am 20.06.2023.
132. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von

Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %); 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5618/2022-09-15\\_AM-RL-XII\\_Empagliflozin\\_D-799\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5618/2022-09-15_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-799_BAnz.pdf), aufgerufen am 20.06.2023.

133. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burdens of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020; 395(10225):709–33. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
134. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, Li T et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int* 2018; 94(3):567–81. doi: 10.1016/j.kint.2018.04.011.
135. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet* 2018; 392(10159):2052–90. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31694-5.
136. Murton M, Goff-Leggett D, Bobrowska A, Garcia Sanchez JJ, James G, Wittbrodt E et al. Burden of Chronic Kidney Disease by KDIGO Categories of Glomerular Filtration Rate and Albuminuria: A Systematic Review. *Adv Ther* 2021; 38(1):180–200. doi: 10.1007/s12325-020-01568-8.
137. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen C-S, Kelly TN et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int* 2015; 88(5):950–7. doi: 10.1038/ki.2015.230.
138. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.
139. Kelly DM, Anders H-J, Bello AK, Choukroun G, Coppo R, Dreyer G et al. International Society of Nephrology Global Kidney Health Atlas: structures, organization, and services for the management of kidney failure in Western Europe. *Kidney International Supplements* 2021; 11(2):e106–e118. doi: 10.1016/j.kisu.2021.01.007.
140. Kidney Care UK. An estimated 1 in 10 people worldwide have chronic kidney disease; 2017. Verfügbar unter: <https://www.kidneycareuk.org/news-and-campaigns/news/estimated-1-10-people-worldwide-have-chronic-kidney-disease/>, aufgerufen am 20.06.2023.
141. Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(7):2135–47. doi: 10.1681/ASN.2015050542.
142. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17088. doi: 10.1038/nrdp.2017.88.

143. Trocchi P, Girndt M, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. Impact of the estimation equation for GFR on population-based prevalence estimates of kidney dysfunction. *BMC Nephrol* 2017; 18(1):341. doi: 10.1186/s12882-017-0749-5.
144. Vestergaard SV, Christiansen CF, Thomsen RW, Birn H, Heide-Jørgensen U. Identification of Patients with CKD in Medical Databases: A Comparison of Different Algorithms. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; 16(4):543–51. doi: 10.2215/CJN.15691020.
145. Zhang Q-L, Koenig W, Raum E, Stegmaier C, Brenner H, Rothenbacher D. Epidemiology of chronic kidney disease: results from a population of older adults in Germany. *Prev Med* 2009; 48(2):122–7. doi: 10.1016/j.ypmed.2008.10.026.
146. Ebert N, Jakob O, Gaedeke J, van der Giet M, Kuhlmann MK, Martus P et al. Prevalence of reduced kidney function and albuminuria in older adults: the Berlin Initiative Study. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(6):997–1005. doi: 10.1093/ndt/gfw079.
147. König M, Gollasch M, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E. Prevalence of Impaired Kidney Function in the German Elderly: Results from the Berlin Aging Study II (BASE-II). *Gerontology* 2017; 63(3):201–9. doi: 10.1159/000454831.
148. Aumann N, Baumeister SE, Rettig R, Lieb W, Werner A, Döring A et al. Regional variation of chronic kidney disease in Germany: results from two population-based surveys. *Kidney Blood Press Res* 2015; 40(3):231–43. doi: 10.1159/000368499.
149. Ludwig M, Enders D, Basedow F, Walker J, Jacob J. Sampling strategy, characteristics and representativeness of the InGef research database. *Public Health* 2022; 206:57–62. doi: 10.1016/j.puhe.2022.02.013.
150. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-318; 2023.
151. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag: 1. Juli 2021); 2021. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM6\\_2021.xlsx](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2021.xlsx), aufgerufen am 20.06.2023.
152. Vart P, Powe NR, McCulloch CE, Saran R, Gillespie BW, Saydah S et al. National Trends in the Prevalence of Chronic Kidney Disease Among Racial/Ethnic and Socioeconomic Status Groups, 1988-2016. *JAMA Netw Open* 2020; 3(7):e207932. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.7932.
153. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juni 2022; 2022. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2022Bund\\_Juni\\_2022.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf), aufgerufen am 20.06.2023.
154. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen); 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft->

Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584, aufgerufen am 20.06.2023.

155. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Excel-Datei zur Berechnung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation. 2023.

### 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 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Empagliflozin ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der CKD [1] .

In einem Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Abs. 1 der AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2022-B-318, Niederschrift vom 13.03.2023) wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie „eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten festgelegt.

Laut Niederschrift zur Beratung versteht der G-BA die vorliegende Indikation als einen Komplex aus der chronischen Niereninsuffizienz und an deren Entstehung beteiligter und/oder zu deren Progression beitragender Erkrankungen. Die Behandlung sollte patientenindividuell und unter Berücksichtigung der Art und der Ausprägung der vorliegenden Komorbiditäten und unter Vermeidung des Einsatzes nephrotoxischer Wirkstoffe erfolgen [2].

Folglich handelt es sich bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie um eine hochindividuelle Therapie: die jeweiligen Therapieziele sowie die individuellen Unverträglichkeiten müssen bei jedem Patienten berücksichtigt werden. Diese patientenindividualisierte Art der Therapieführung verhindert eine exakte Quantifizierung der Jahrestherapiekosten.

Auf eine detaillierte Darstellung der einzelnen Wirkstoffe zur Behandlung der Grunderkrankungen wird aufgrund der Vielschichtigkeit und der Vielzahl an möglichen Arzneimitteln und Arzneimittelkombinationen verzichtet.

Die Plausibilität dieses Vorgehens wurde bereits in einem anderen Nutzenbewertungsverfahren in der gleichen Indikation bestätigt [3, 4].

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Empagliflozin	Erwachsene mit CKD	kontinuierlich	365	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten	Erwachsene mit CKD	patientenindividuell unterschiedlich		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz)</p>				

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

Das zu bewertende Arzneimittel Empagliflozin wird gemäß der Zulassung im Indikationsgebiet kontinuierlich, in einer Dosierung von 10 mg einmal täglich, eingenommen [1].

Die Herleitung der Population ist Abschnitt 3.2.4 zu entnehmen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Empagliflozin	Erwachsene mit CKD	Die empfohlene Dosis beträgt 1x täglich 10 mg (10 mg/Tag)	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten	Erwachsene mit CKD	patientenindividuell unterschiedlich	
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); mg: Milligramm</p>			

Empagliflozin wird gemäß Zulassung im Indikationsgebiet in der Dosis 10 mg/Tag eingenommen [1].

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Empagliflozin	Erwachsene mit CKD	365	10 mg	3.650 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten	Erwachsene mit CKD	patientenindividuell unterschiedlich		
CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); mg: Milligramm				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresverbrauch von Empagliflozin ergibt sich aus den Informationen der Fachinformation Jardiance® [1]. Der Jahresverbrauch von Empagliflozin errechnet sich durch die Multiplikation der Behandlungsdauer (365 Tage) mit der kontinuierlichen Gabe (1 x täglich) von 10 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach

Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Empagliflozin (Jardiance®)	PZN 10262072: 244,35 € Packung mit 100 Filmtabletten á 10 mg	220,23 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten	patientenindividuell unterschiedlich	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer		

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

Die Angaben zu den Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe zum Stichtag 01.08.2023. Es wurde der GKV-relevante Preis entsprechend der zum Stichtag gültigen Gesetze und Bestimmungen berechnet.

Tabelle 3-13: Herleitung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte

	<b>Empagliflozin</b> 100 FTA à 10 mg (PZN 10262072)
<b>AVP bzw. Festbetrag</b>	<b>244,35 €</b>
<b>Rabatt FB-freie AM</b>	-22,12 €
<b>Rabatt wirkstoffgleiche AM</b>	-

	<b>Empagliflozin</b> 100 FTA à 10 mg (PZN 10262072)
<b>Preismoratoriumsrabatt</b>	-
<b>Impfstoffrabatt</b>	-
<b>Pflichtrabatt Apotheke</b>	-2,00 €
<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>	<b>220,23 €</b>
Es wurden sämtliche, entsprechend dem Stichtag 01.08.2023 in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Rabatte berücksichtigt.	
AM: Arzneimittel; AVP: Apothekenverkaufspreis; FB: Festbetrag; FTA: Filmtabletten; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer	

### 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 3-14 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.*

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

Tabelle 3-14: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Empagliflozin	Erwachsene mit CKD	keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten	Erwachsene mit CKD	patientenindividuell unterschiedlich		
CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Es fallen laut der aktuellen Fachinformation Jardiance® [1] keine zusätzlichen GKV-Leistungen an, die unmittelbar mit dem Arzneimittel in Verbindung stehen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
entfällt	entfällt
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Es sind für Empagliflozin keine Angaben erforderlich, da keine zusätzlichen GKV-Leistungen anfallen. Für die zVT sind keine Angaben möglich, da zusätzliche GKV-Leistungen patientenindividuell erbracht werden.

*Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Empagliflozin	Erwachsene mit CKD	keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten	Erwachsene mit CKD	patientenindividuell unterschiedlich	
CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

*Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Tabelle 3-17: 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	Arznei-mittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Empagliflozin	Erwachsene mit CKD	803,84€	entfällt	entfällt	803,84 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
optimierte Standard-therapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten	Erwachsene mit CKD	patientenindividuell unterschiedlich			
CKD: Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

### 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.

Empagliflozin hat bereits eine Zulassung für Diabetes mellitus Typ 2 sowie die Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz [1].

Ein beträchtlicher Anteil der CKD-Patienten ist bereits durch diese Komorbiditäten einer Behandlung mit Empagliflozin zugänglich. Für die Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 und chronischer Herzinsuffizienz hat der G-BA den Zusatznutzen von Empagliflozin bereits festgestellt [5–7]. Eine Ausweitung des Potentials in den überlappenden Indikationen ist demzufolge durch das neue Anwendungsgebiet CKD nicht zu erwarten, sondern lediglich für

die Population ohne Komorbiditäten (vgl. Abschnitt 3.2.3, ca. 771.511 – 891.241 Patienten). Damit ist insgesamt für das zu bewertende Arzneimittel mit einem nur moderaten Anstieg des Versorgungsanteils zu rechnen.

### **Therapieabbrüche**

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

### **Patientenpräferenzen**

Empagliflozin stellt eine therapeutische Option dar, die dazu beiträgt, den unter Abschnitt 3.2.2 erläuterten therapeutischen Bedarf zu decken.

### **Kontraindikationen**

Die Fachinformation [1] nennt als Gegenanzeige der Behandlung mit Empagliflozin eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder die sonstigen Bestandteile des Präparats.

### **Unterscheidung nach ambulantem oder stationärem Einsatz**

Die Dauertherapie der chronischen Niereninsuffizienz findet vorwiegend im ambulanten Bereich statt.

*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.*

Es ergeben sich keine Änderungen der patientenindividuellen Kosten basierend auf der Veränderung der erwarteten Versorgungsanteile.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

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

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen*

*berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

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

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

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

Die Preise der Arzneimittel entsprechen der Arzneimitteldatenbank Lauer-Taxe Online 4.0 zum Datenstand 01.08.2023.

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

Die Berechnungen der Jahrestherapiekosten wurden zusätzlich als Excel-Datei hinterlegt [8].

Alle verwendeten Quellen sind im Abschnitt 3.3.8 aufgeführt.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

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

1. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. EPAR - Produktinformation. Jardiance; Stand: Juli 2023; 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-318; 2023.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dapagliflozin (Niereninsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Berichte – Nr. 1250; 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5040/2021-09-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Dapagliflozin-713.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5040/2021-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dapagliflozin-713.pdf), aufgerufen am 20.06.2023.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch

- (SGB V): Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz); 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5282/2022-02-17\\_AM-RL-XII\\_Dapagliflozin\\_D-713\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5282/2022-02-17_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-713_BAnz.pdf), aufgerufen am 20.06.2023.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %); 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5618/2022-09-15\\_AM-RL-XII\\_Empagliflozin\\_D-799\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5618/2022-09-15_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-799_BAnz.pdf), aufgerufen am 20.06.2023.
  6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Empagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz); 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5228/2022-01-06\\_AM-RL-XII\\_Empagliflozin\\_D-704\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5228/2022-01-06_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-704_BAnz.pdf), aufgerufen am 20.06.2023.
  7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Empagliflozin; 2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01\\_AM-RL-XII\\_Empagliflozin\\_D-214\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf), aufgerufen am 20.06.2023.
  8. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Excel-Datei zur Berechnung der Jahrestherapiekosten. 2023.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

#### Anwendungsgebiete

##### Typ-2-Diabetes mellitus

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

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

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

##### Herzinsuffizienz

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

##### Chronische Niereninsuffizienz

Jardiance wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz.

#### **Anforderungen an die Diagnostik**

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

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

Für eine Anwendung von Empagliflozin sind keine spezifischen Qualifikationen erforderlich.

**Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung**

Empagliflozin erfordert keine besonderen Lagerungsbedingungen.

Die Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

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

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

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

*Herzinsuffizienz*

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 10 mg Empagliflozin.

*Chronische Niereninsuffizienz*

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 10 mg Empagliflozin.

*Alle Anwendungsgebiete*

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

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

**Besondere Patientengruppen***Nierenfunktionsstörung*

Aufgrund begrenzter Erfahrungen wird bei Patienten mit einer  $eGFR < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eine Behandlungseinleitung mit Empagliflozin nicht empfohlen.

Bei Patienten mit einer  $eGFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> beträgt die tägliche Dosis Empagliflozin 10 mg.

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist die blutzuckersenkende Wirksamkeit von Empagliflozin bei Patienten mit einer  $eGFR < 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vermindert und bleibt bei Patienten mit einer  $eGFR < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> wahrscheinlich aus. Daher sollte ab einer  $eGFR < 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, sofern erforderlich, eine zusätzliche blutzuckersenkende Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

### *Ältere Patienten*

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

### *Kinder und Jugendliche*

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

### Art der Anwendung

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

### Gegenanzeigen

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

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Ketoazidose

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

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

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

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

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

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

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

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

### Nierenfunktionsstörung

Aufgrund begrenzter Erfahrungen wird bei Patienten mit einer eGFR  $< 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eine Behandlungseinleitung mit Empagliflozin nicht empfohlen.

Bei Patienten mit einer eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> beträgt die tägliche Dosis Empagliflozin 10 mg (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Die blutzuckersenkende Wirksamkeit von Empagliflozin hängt von der Nierenfunktion ab und ist bei Patienten mit einer eGFR  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vermindert und bleibt bei Patienten mit einer eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> wahrscheinlich aus (siehe Abschnitt 4.2, 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

### *Überwachung der Nierenfunktion*

Die Kontrolle der Nierenfunktion wird wie folgt empfohlen:

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

### Risiko für einen Volumenmangel

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

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

### Ältere Patienten

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

### Komplizierte Harnwegsinfektionen

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

### Nekrotisierende Fasziiitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

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

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

#### Amputationen der unteren Gliedmaßen

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

#### Leberschädigung

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

#### Erhöhter Hämatokrit

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

#### Chronische Niereninsuffizienz

Patienten mit Albuminurie könnten einen größeren Nutzen von der Behandlung mit Empagliflozin haben.

#### Infiltrative Erkrankung oder Takotsubo-Kardiomyopathie

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

#### Auswertungen von Urin-Laboruntersuchungen

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

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

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

### Lactose

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

### Natrium

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

## **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

#### Diuretika

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

#### Insulin und Insulin-Sekretagoga

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

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

#### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Empagliflozin

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

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

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

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

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

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

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

#### Wirkungen von Empagliflozin auf andere Arzneimittel

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

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

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

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

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

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

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

### Stillzeit

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

### Fertilität

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

## **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

## **Überdosierung**

### Symptome

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

### Behandlung

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

## Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

#### Typ-2-Diabetes mellitus

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

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

#### Herzinsuffizienz

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

#### Chronische Niereninsuffizienz

In die EMPA-KIDNEY-Studie wurden Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (N = 6 609) eingeschlossen, die mit 10 mg Empagliflozin oder Placebo behandelt wurden. Etwa 44 % dieser Patienten hatten Typ-2-Diabetes mellitus. Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen in der EMPA-KIDNEY-Studie zählten Gicht (Empagliflozin 7,0 % vs. Placebo 8,0 %) und akute Nierenschädigung (Empagliflozin 2,8 % vs. Placebo 3,5 %), die bei Patienten unter Placebo häufiger auftraten.

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

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nach Systemorganklassen und MedDRA bevorzugten Bezeichnungen eingeteilten Nebenwirkungen bei Patienten, die in placebokontrollierten Studien Empagliflozin erhielten, sind in nachstehender Tabelle aufgeführt (Tabelle 3-18).

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

Tabelle 3-18: Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen (MedDRA) aus berichteten placebokontrollierten Studien und Daten nach Markteinführung

<b>Systemorgan klasse</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Sehr selten</b>
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		Vaginale Candidiasis, Vulvovaginitis, Balanitis und andere genitale Infektionen <sup>a</sup> Harnwegsinfektion (einschließlich Fällen von Pyelonephritis und Urosepsis) <sup>a</sup>		Nekrotisierende Fasziiitis des Perineums (Fournier- Gangrän)*	
<i>Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen</i>	Hypoglykämie (bei Anwendung zusammen mit einem Sulfonyl- harnstoff oder Insulin) <sup>a</sup>	Durst	Ketoazidose*		
<i>Erkrankungen des Gastrointestinal trakts</i>		Obstipation			
<i>Erkrankungen der Haut und des Unter- hautzellgewebes</i>		Pruritus (generalisiert) Hautausschlag	Urtikaria, Angioödem		
<i>Gefäßkrankun- gen</i>	Volumen- mangel <sup>a</sup>				
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Verstärkte Harnausscheidung <sup>a</sup>	Dysurie		Tubulo- interstielle Nephritis
<i>Untersuchungen</i>		Serumlipide erhöht <sup>a</sup>	Kreatinin im Blut erhöht/ glomeruläre Filtrationsrate vermindert <sup>a</sup> Hämatokrit erhöht <sup>a</sup>		
a: siehe nachfolgende Unterabschnitte für weitere Informationen					
* siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation					

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Hypoglykämie

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

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

### Schwere Hypoglykämie (Ereignis, das Fremdhilfe erforderte)

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

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

#### Vaginale Candidiasis, Vulvovaginitis, Balanitis und andere genitale Infektionen

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

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

#### Verstärkte Harnausscheidung

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

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

#### Harnwegsinfektionen

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

#### Volumenmangel

Die Gesamthäufigkeit von Volumenmangelzuständen (einschließlich der vordefinierten Begriffe niedriger Blutdruck [bei ambulatorischer Langzeitmessung], niedriger systolischer Blutdruck, Dehydratation, Hypotonie, Hypovolämie, orthostatische Hypotonie und Synkope) war bei den mit Empagliflozin (Empagliflozin 10 mg: 0,6%, Empagliflozin 25 mg: 0,4%) bzw.

Placebo (0,3%) behandelten Patienten vergleichbar. Ein Volumenmangel trat bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, die mit Empagliflozin 10 mg (2,3%) oder Empagliflozin 25 mg (4,3%) behandelt wurden, häufiger auf als mit Placebo (2,1%).

#### Kreatinin im Blut erhöht/glomeruläre Filtrationsrate vermindert

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

Die initiale Zunahme von Kreatinin und die initiale Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate bei den mit Empagliflozin behandelten Patienten war im Allgemeinen von vorübergehender Natur. Die Erscheinungen klangen in der Regel unter fortlaufender Behandlung ab bzw. waren nach Absetzen des Arzneimittels reversibel.

In der EMPA-REG-OUTCOME-Studie kam es bei den mit Empagliflozin behandelten Patienten durchgängig zu einem initialen Abfall der eGFR (Mittelwert: 3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Anschließend blieb die eGFR unter fortlaufender Behandlung auf diesem Niveau. Nach Absetzen des Arzneimittels ging die mittlere eGFR auf den Ausgangswert zurück, was darauf hindeutet, dass akute hämodynamische Änderungen bei diesen Veränderungen der Nierenfunktion eine Rolle spielen könnten. Dieses Phänomen wurde auch in den EMPEROR Studien zu Herzinsuffizienz und der EMPA-KIDNEY Studie beobachtet.

#### Erhöhte Serumlipide

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

#### Erhöhter Hämatokrit

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

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

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

Annex II B des EPAR – Produktinformation gibt hinsichtlich der Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch von Jardiance® an, dass das Arzneimittel der Verschreibungspflicht unterliegt [1].

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

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Europäischen Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt [1].

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

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

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

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

Ein Annex IV des EPAR – Produktinformation wurde im vorliegenden Zulassungsverfahren nicht erstellt.

In Annex II D des EPAR – Produktinformation [1] wird hinsichtlich der Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels auf den Risk-Management-Plan (RMP) verwiesen [2]. Die Maßnahmen zur Risikominimierung, werden zusammenfassend im EPAR – RMP Summary veröffentlicht. Die beschriebenen Maßnahmen werden in Abschnitt 3.4.4 dargestellt.

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

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

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Empagliflozin sieht der RMP Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung vor (routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten) sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation [1]. Tabelle 3-19 fasst die geplanten Maßnahmen zur Risikominimierung der wichtigen identifizierten und potenziellen Risiken zusammen:

Tabelle 3-19: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung (Risk-Management-Plan)

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Keine.		
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Maligne Erkrankungen des Harnwegs	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risiko- minimierung	Pharmakovigilanz- Aktivitäten
	<i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> Keine	<i>unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen:</i> Keine  <i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> PASS 1245.97 <sup>a</sup>
Pankreatitis	<i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i> Verschreibungspflichtiges Arzneimittel  <i>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</i> Keine	<i>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen:</i> Nachverfolgungs-Formular zur Erfassung von Daten von Patienten mit Pankreatitis  <i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
Keine.  a: finaler Report 30.09.2023  Quelle: [2]		

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

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

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

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

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

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

1. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. EPAR - Produktinformation. Jardiance; Stand: Juli 2023; 2023.
2. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Risk Management Plan; 2023.

### 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 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Gemäß gültiger Fachinformation Jardiance® (Stand Juli 2023) sind keine ärztlichen Leistungen zur Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels zwingend erforderlich. Es ergeben sich folglich keine verpflichtenden Leistungen.

*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.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

1. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. EPAR - Produktinformation. Jardiance; Stand: Juli 2023; 2023.