

Empagliflozin (Niereninsuffizienz)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-78

Version: 1.0

Stand: 30.10.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1670

DOI: 10.60584/A23-78

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Empagliflozin (Niereninsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

31.07.2023

Interne Projektnummer

A23-78

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-78>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin (Niereninsuffizienz); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-78>.

Schlagwörter

Empagliflozin, Renale Insuffizienz – Chronische, Nutzenbewertung

Keywords

Empagliflozin, Renal Insufficiency – Chronic, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Georg Ertl

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Teresa Labahn
- Lars Beckmann
- Philip Kranz
- Ulrike Lampert
- Prateek Mishra
- Daniela Preukschat
- Kristina Schaubert
- Pamela Wronski

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Empagliflozin ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Empagliflozin wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Empagliflozin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.07.2023 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ertl, Georg	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.12
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.15
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.19
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.20
I 6 Literatur	I.22
I Anhang A Suchstrategien.....	I.24
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.25

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Empagliflozin	I.6
Tabelle 3: Empagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.11
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Empagliflozin	I.12
Tabelle 5: Empagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.20

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-Konvertierungsenzym
AT-1	Angiotensin-1
CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Nierenerkrankung)
eGFR	Estimated glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IPD	individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT2	Sodium dependent Glucose Transporter-2 (Natrium/Glukose-Cotransporter-2)
UACR	Urine Albumin-to-Creatinine Ratio (Urin Albumin-Kreatinin-Quotient)

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Empagliflozin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.07.2023 übermittelt.

Fragestellung

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Empagliflozin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz	eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der AkdÄ nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht. ▫ Es wird davon ausgegangen, dass nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Behandlung der chronischen Nierenerkrankung neben ACE-Hemmern oder AT-1-Antagonisten auch den Einsatz von SGLT2-Inhibitoren (im Speziellen Dapagliflozin) umfasst, sofern diese zulassungskonform bei Begleiterkrankungen bzw. der Grunderkrankung angezeigt sind. Die Ergänzung von SGLT2-Inhibitoren (im Speziellen Dapagliflozin) ergibt sich aus der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Beschlüssen des G-BA zu Finerenon vom 17.08.2023. ▫ Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankung und ggf. vorhandener Komorbiditäten unter Vermeidung des Einsatzes von nephrotoxischen Wirkstoffen in beiden Behandlungsarmen erfolgt. Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformationen der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen. ▫ Placebo bzw. die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie der Grunderkrankung entspricht, wenn noch weitere Optionen einer Therapieoptimierung bestehen, nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. ▫ Für die zu behandelnde Zielpopulation sind für Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) Zielwerte vor Studienbeginn zu definieren, die die Patientinnen und Patienten vor Beginn der Studie oder ggf. während einer Run-In Phase erreichen und während der Studie mittels patientenindividueller Therapie (z. B. Dosisanpassungen) halten sollten. Die Zielwerte sollen sich an den Behandlungsstandards der entsprechenden Erkrankungen orientieren und ggf. multiple Komorbiditäten berücksichtigen. ▫ Es wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression weiterhin angestrebt wird, sodass eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation für die Patientinnen und Patienten noch nicht umfasst ist. <p>ACE: Angiotensin-Konvertierungsenzym; AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; AT-1: Angiotensin-1; BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch; SGLT2: Sodium dependent Glucose Transporter-2</p>	

Der G-BA weist im Zusammenhang mit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darauf hin, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit

im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des Bundessozialgerichts zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.

Der Hinweis des G-BA, dass nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Behandlung der chronischen Nierenerkrankung den Einsatz von Angiotensin-Konvertierungsenzym(ACE)-Hemmern oder Angiotensin-1(AT-1)-Antagonisten umfasst, wird in dieser Nutzenbewertung gemäß der in den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen des G-BA zu Finerenon (in der Indikation Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung in Verbindung mit Typ-2-Diabetes) bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie angepasst und um Natrium/Glukose-Cotransporter-2(SGLT2)-Inhibitoren (im Speziellen Dapagliflozin) ergänzt. In den Tragenden Gründen wird diese Ergänzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um SGLT2-Inhibitoren, im Speziellen Dapagliflozin, damit begründet, dass nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und unter Berücksichtigung der Sachverständigen im Stellungnahmeverfahren mittlerweile zudem der Stellenwert von Dapagliflozin zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz – stadiumübergreifend – hervorgehoben werde. Für Dapagliflozin wurde für Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz ohne symptomatische, chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, und für Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz mit zusätzlich symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz als Komorbidität, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Daher wurde die Auswahl der Wirkstoffe, die eingesetzt werden sollen, vom G-BA um Dapagliflozin ergänzt. Da die Beschlüsse zu Finerenon in einem zu Empagliflozin analogen Anwendungsgebiet gefasst wurden, wird davon ausgegangen, dass die dort aktuell bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie auch für die vorliegende Nutzenbewertung gilt.

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese enthielt jedoch noch nicht die Ergänzung um SGLT2-Inhibitoren (im Speziellen Dapagliflozin).

Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 2), die gemäß den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen des G-BA zu Finerenon angepasst wurde. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Im Folgenden wird der Begriff chronische Niereninsuffizienz mit dem international gebräuchlicheren und auch in der englischsprachigen Fachinformation verwendeten Begriff chronische Nierenerkrankung (CKD) gleichbedeutend verwendet.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung identifiziert.

Die vom pU eingeschlossene Studie EMPA-KIDNEY sowie die ergänzend vom pU vorgelegten Daten zu Teilpopulationen der Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist. Dies wird im Folgenden begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie EMPA-KIDNEY

Bei der Studie EMPA-KIDNEY handelt es sich um eine placebokontrollierte doppelblinde RCT zu Empagliflozin. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer CKD mit dem Risiko einer Krankheitsprogression und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von ≥ 20 bis < 45 ml/min/1,73 m² oder einer eGFR von ≥ 45 bis < 90 ml/min/1,73 m² mit einem Urin Albumin-Kreatinin-Quotienten (UACR) von ≥ 200 mg/g (oder einem Protein-Kreatinin-Quotienten von ≥ 300 mg/g). Die Patientinnen und Patienten sollten eine angemessene Dosis Renin-Angiotensin-Aldosteron-System(RAAS)-Hemmer (entweder ACE-Hemmer oder AT-1-Antagonisten) erhalten, außer, sie vertrugen eine solche Behandlung nicht oder diese war nicht indiziert. Insgesamt wurden 6609 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Empagliflozin (N = 3304) oder der Placebogruppe (N = 3305) zugeordnet. Zusätzlich sollten die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen durch ihre behandelnde Ärztin oder ihren behandelnden Arzt eine individuelle Standardbehandlung unter Einbezug von kardiovaskulären Risikofaktoren und vorliegenden Komorbiditäten (wie z. B. Bluthochdruck, Diabetes) entsprechend den lokalen, nationalen oder internationalen Leitlinien erhalten.

Primärer Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt aus Progression der Nierenerkrankung und kardiovaskulärem Tod. Patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved

Bei den 3 Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved handelt es sich um placebokontrollierte RCTs zu Empagliflozin, die bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren vom pU vorgelegt wurden: die Studie EMPA-REG OUTCOME im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2, die Studie EMPEROR-Reduced im Anwendungsgebiet symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und die Studie EMPEROR-Preserved im Anwendungsgebiet symptomatische,

chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion. Die jeweiligen Angaben zu Studiendesign und zu Charakteristika der entsprechenden Gesamtpopulationen der Studien sind detailliert für die Studie EMPA-REG OUTCOME in der Dossierbewertung A16-12, für die Studie EMPEROR-Reduced in der Dossierbewertung A21-93 und für die Studie EMPEROR-Preserved in der Dossierbewertung A22-39 dargestellt.

Der pU bildet nach eigenen Angaben aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz aus den 3 oben genannten Studien jeweils Teilpopulationen basierend auf den Diagnosekriterien der Kidney-Disease:-Improving-Global-Outcomes(KDIGO)-Leitlinie und stellt die Ergebnisse ergänzend dar. Das verwendete Kriterium war dabei eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m² und / oder ein UACR ≥ 30 mg/g. Ob diese Kriterien für alle diese Patientinnen und Patienten bereits seit mindestens 3 Monaten vorlagen (wie von der KDIGO bei der Diagnose der CKD gefordert), ist unklar. Durch die Einteilung des pU ergibt sich aus der Studie EMPA-REG OUTCOME eine Teilpopulation mit 2359 Patientinnen und Patienten (1171 im Interventions- und 1188 im Vergleichsarm) und aus den vom pU metaanalytisch zusammengefassten Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved eine Teilpopulation mit 6610 Patientinnen und Patienten (3331 im Interventions- und 3279 im Vergleichsarm).

Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der CKD unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) festgelegt. Nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse wird davon ausgegangen, dass eine Behandlung der CKD neben ACE-Hemmern oder AT-1-Antagonisten auch den Einsatz von SGLT2-Inhibitoren (im Speziellen Dapagliflozin) umfasst, sofern diese zulassungskonform bei Begleiterkrankungen bzw. der Grunderkrankung angezeigt sind. In der Studie EMPA-KIDNEY sowie den 3 vom pU ergänzend vorgelegten Studien war jedoch, mit Ausnahme der Studienmedikation im Interventionsarm, der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren prinzipiell nicht erlaubt. Das Verbot von SGLT2-Inhibitoren (außer im Interventionsarm der Studien) ermöglichte in keiner der 4 Studien eine Behandlung der CKD unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) im Sinne einer optimierten Standardtherapie entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die vom pU vorgelegte Studie EMPA-KIDNEY sowie die ergänzend vorgelegten Daten zu Teilpopulationen der 3 Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved sind daher für die Bewertung des Zusatznutzens für die vorliegende Fragestellung nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Empagliflozin.

Tabelle 3: Empagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz	eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der AkdÄ nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht. ▫ Es wird davon ausgegangen, dass nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Behandlung der chronischen Nierenerkrankung neben ACE-Hemmern oder AT-1-Antagonisten auch den Einsatz von SGLT2-Inhibitoren (im Speziellen Dapagliflozin) umfasst, sofern diese zulassungskonform bei Begleiterkrankungen bzw. der Grunderkrankung angezeigt sind. Die Ergänzung von SGLT2-Inhibitoren (im Speziellen Dapagliflozin) ergibt sich aus der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Beschlüssen des G-BA zu Finerenon vom 17.08.2023. ▫ Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankung und ggf. vorhandener Komorbiditäten unter Vermeidung des Einsatzes von nephrotoxischen Wirkstoffen in beiden Behandlungsarmen erfolgt. Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformationen der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen. ▫ Placebo bzw. die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie der Grunderkrankung entspricht, wenn noch weitere Optionen einer Therapieoptimierung bestehen, nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. ▫ Für die zu behandelnde Zielpopulation sind für Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) Zielwerte vor Studienbeginn zu definieren, die die Patientinnen und Patienten vor Beginn der Studie oder ggf. während einer Run-In Phase erreichen und während der Studie mittels patientenindividueller Therapie (z. B. Dosisanpassungen) halten sollten. Die Zielwerte sollen sich an den Behandlungsstandards der entsprechenden Erkrankungen orientieren und ggf. multiple Komorbiditäten berücksichtigen. ▫ Es wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression weiterhin angestrebt wird, sodass eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation für die Patientinnen und Patienten noch nicht umfasst ist. <p>ACE: Angiotensin-Konvertierungsenzym; AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; AT-1: Angiotensin-1; BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch; SGLT2: Sodium dependent Glucose Transporter-2</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin im Vergleich mit einer optimierten Standardtherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Empagliflozin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz	eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der AkdÄ nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht. ▫ Es wird davon ausgegangen, dass nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Behandlung der chronischen Nierenerkrankung neben ACE-Hemmern oder AT-1-Antagonisten auch den Einsatz von SGLT2-Inhibitoren (im Speziellen Dapagliflozin) umfasst, sofern diese zulassungskonform bei Begleiterkrankungen bzw. der Grunderkrankung angezeigt sind. Die Ergänzung von SGLT2-Inhibitoren (im Speziellen Dapagliflozin) ergibt sich aus der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Beschlüssen des G-BA zu Finerenon vom 17.08.2023. ▫ Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankung und ggf. vorhandener Komorbiditäten unter Vermeidung des Einsatzes von nephrotoxischen Wirkstoffen in beiden Behandlungsarmen erfolgt. Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformationen der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen. ▫ Placebo bzw. die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie der Grunderkrankung entspricht, wenn noch weitere Optionen einer Therapieoptimierung bestehen, nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. ▫ Für die zu behandelnde Zielpopulation sind für Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) Zielwerte vor Studienbeginn zu definieren, die die Patientinnen und Patienten vor Beginn der Studie oder ggf. während einer Run-In Phase erreichen und während der Studie mittels patientenindividueller Therapie (z. B. Dosisanpassungen) halten sollten. Die Zielwerte sollen sich an den Behandlungsstandards der entsprechenden Erkrankungen orientieren und ggf. multiple Komorbiditäten berücksichtigen. ▫ Es wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression weiterhin angestrebt wird, sodass eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation für die Patientinnen und Patienten noch nicht umfasst ist. <p>ACE: Angiotensin-Konvertierungsenzym; AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; AT-1: Angiotensin-1; BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch; SGLT2: Sodium dependent Glucose Transporter-2</p>	

Der G-BA weist im Zusammenhang mit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darauf hin, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des Bundessozialgerichts zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.

Der Hinweis des G-BA, dass nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Behandlung der chronischen Nierenerkrankung den Einsatz von Angiotensin-Konvertierungsenzym(ACE)-Hemmern oder Angiotensin-1(AT-1)-Antagonisten umfasst, wird in dieser Nutzenbewertung gemäß der in den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen des G-BA zu Finerenon (in der Indikation Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung in Verbindung mit Typ-2-Diabetes) [2,3] bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie angepasst und um Natrium/Glukose-Cotransporter-2(SGLT2)-Inhibitoren (im Speziellen Dapagliflozin) ergänzt. In den Tragenden Gründen wird diese Ergänzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um SGLT2-Inhibitoren, im Speziellen Dapagliflozin, damit begründet, dass nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und unter Berücksichtigung der Sachverständigen im Stellungnahmeverfahren mittlerweile zudem der Stellenwert von Dapagliflozin zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz – stadiumübergreifend – hervorgehoben werde [2,3]. Für Dapagliflozin wurde für Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz ohne symptomatische, chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, und für Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz mit zusätzlich symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz als Komorbidität, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Daher wurde die Auswahl der Wirkstoffe, die eingesetzt werden sollen, vom G-BA um Dapagliflozin ergänzt. Da die Beschlüsse zu Finerenon in einem zu Empagliflozin analogen Anwendungsgebiet gefasst wurden, wird davon ausgegangen, dass die dort aktuell bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie auch für die vorliegende Nutzenbewertung gilt.

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese enthielt jedoch noch nicht die Ergänzung um SGLT2-Inhibitoren (im Speziellen Dapagliflozin).

Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 4), die gemäß den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen des G-BA zu Finerenon [2,3] angepasst wurde. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des

Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Im Folgenden wird der Begriff chronische Niereninsuffizienz mit dem international gebräuchlicheren und auch in der englischsprachigen Fachinformation verwendeten Begriff chronische Nierenerkrankung (CKD) gleichbedeutend verwendet.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Empagliflozin (Stand zum Juni 2023)
- bibliografische Recherche zu Empagliflozin (letzte Suche am 26.06.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Empagliflozin (letzte Suche am 28.06.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Empagliflozin (letzte Suche am 28.06.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Empagliflozin (letzte Suche am 17.08.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung identifiziert. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der mit seiner Informationsbeschaffung die RCT EMPA-KIDNEY [4] identifiziert und maßgeblich diese Studie für die Bewertung des Zusatznutzens heranzieht. Zusätzlich legt der pU ergänzend jeweils Daten zu Teilpopulationen der 3 Studien EMPA-REG OUTCOME [5], EMPEROR-Reduced [6] und EMPEROR-Preserved [7] vor – für die beiden EMPEROR-Studien als Metaanalyse auf Basis individueller Patientendaten (IPD).

Die vom pU eingeschlossene Studie EMPA-KIDNEY sowie die ergänzend vom pU vorgelegten Daten zu Teilpopulationen der Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist. Dies wird im Folgenden begründet. Dazu werden zunächst die Studien beschrieben. Danach wird erläutert, warum die Studien zur Bewertung des Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie EMPA-KIDNEY

Bei der Studie EMPA-KIDNEY handelt es sich um eine placebokontrollierte doppelblinde RCT zu Empagliflozin. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer CKD mit dem Risiko einer Krankheitsprogression und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von ≥ 20 bis < 45 ml/min/1,73 m² oder einer eGFR von ≥ 45 bis < 90 ml/min/1,73 m² mit einem Urin Albumin-Kreatinin-Quotienten (UACR) von ≥ 200 mg/g (oder einem Protein-Kreatinin-

Quotienten von ≥ 300 mg/g). Die Patientinnen und Patienten sollten gemäß Einschlusskriterien nach Bestätigung der Prüfährtin oder des Prüfarztes weder Empagliflozin (oder einen anderen SGLT2- oder SGLT1/2-Inhibitoren) benötigen noch ungeeignet für eine solche Behandlung sein. Außerdem sollten die Patientinnen und Patienten eine angemessene Dosis Renin-Angiotensin-Aldosteron-System(RAAS)-Hemmer (entweder ACE-Hemmer oder AT-1-Antagonisten) erhalten, außer, sie vertrugen eine solche Behandlung nicht oder diese war nicht indiziert. Ausgeschlossen von der Studienteilnahme waren Patientinnen und Patienten mit polyzystischer Nierenerkrankung, mit Diabetes mellitus Typ 2 und früherer atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung mit einer eGFR > 60 ml/min/1,73m² zum Zeitpunkt des Screenings, sowie diejenigen, die SGLT2- oder SGLT1/2-Inhibitoren oder aber eine Kombination aus ACE-Hemmern und AT-1-Antagonisten einnahmen.

Insgesamt wurden 6609 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Empagliflozin (N = 3304) oder der Placebogruppe (N = 3305) zugeordnet. Stratifiziert wurde nach Alter (< 45 Jahre vs. ≥ 45 bis < 55 Jahre vs. ≥ 55 bis < 65 Jahre vs. ≥ 65 bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Geschlecht (männlich vs. weiblich), bestehendem Diabetes (ja vs. nein), eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (< 30 ml/min/1,73 m² vs. ≥ 30 bis < 45 ml/min/1,73 m² vs. ≥ 45 bis < 60 ml/min/1,73 m² vs. ≥ 60 bis < 75 ml/min/1,73 m² vs. ≥ 75 ml/min/1,73 m²), Region (Nordamerika vs. Europa vs. Japan vs. Asien, andere), und UACR zum Zeitpunkt des Screenings (< 20 mg/g vs. ≥ 20 bis < 200 mg/g vs. ≥ 200 bis < 500 mg/g vs. ≥ 500 bis < 1000 mg/g vs. ≥ 1000 mg/g).

Die Behandlung mit Empagliflozin erfolgte gemäß den Empfehlungen der Fachinformation [8]. Zusätzlich sollten die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen durch ihre behandelnde Ärztin oder ihren behandelnden Arzt eine individuelle Standardbehandlung unter Einbezug von kardiovaskulären Risikofaktoren und vorliegenden Komorbiditäten (wie z. B. Bluthochdruck, Diabetes) entsprechend den lokalen, nationalen oder internationalen Leitlinien erhalten. Die Diskussion zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich weiter unten.

Die Studie EMPA-KIDNEY war ereignisgesteuert und sollte nach Erreichen von 1070 Ereignissen des primären Endpunkts erfolgen. Aufgrund von Behandlungsvorteilen von Empagliflozin wurde die Studie nach dem Erreichen von 624 Ereignissen zum Zeitpunkt der geplanten Interimsanalyse vorzeitig beendet.

Primärer Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt aus Progression der Nierenerkrankung und kardiovaskulärem Tod. Patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved

Bei den 3 Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved handelt es sich um placebokontrollierte RCTs zu Empagliflozin, die bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren vom pU vorgelegt wurden: die Studie EMPA-REG OUTCOME im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 [9], die Studie EMPEROR-Reduced im Anwendungsgebiet symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion [10] und die Studie EMPEROR-Preserved im Anwendungsgebiet symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion [11]. Die jeweiligen Angaben zu Studiendesign und zu Charakteristika der entsprechenden Gesamtpopulationen der Studien sind detailliert für die Studie EMPA-REG OUTCOME in der Dossierbewertung A16-12 [12], für die Studie EMPEROR-Reduced in der Dossierbewertung A21-93 [13] und für die Studie EMPEROR-Preserved in der Dossierbewertung A22-39 [14] dargestellt.

Der pU bildet nach eigenen Angaben aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz aus den 3 oben genannten Studien jeweils Teilpopulationen basierend auf den Diagnosekriterien der *Kidney-Disease:-Improving-Global-Outcomes(KDIGO)-Leitlinie* [15] und stellt die Ergebnisse ergänzend dar. Das verwendete Kriterium war dabei eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m² und / oder ein UACR ≥ 30 mg/g. Ob diese Kriterien für alle diese Patientinnen und Patienten bereits seit mindestens 3 Monaten vorlagen (wie von der KDIGO bei der Diagnose der CKD gefordert), ist unklar. Für die Studie EMPA-REG OUTCOME wurde vom pU neben dem Placeboarm nur der Studienarm berücksichtigt, in dem die Patientinnen und Patienten eine für das vorliegende Anwendungsgebiet fachinformationskonforme Dosis von 10 mg Empagliflozin pro Tag erhielten. Durch die Einteilung des pU ergibt sich aus der Studie EMPA-REG OUTCOME eine Teilpopulation mit 2359 Patientinnen und Patienten (1171 im Interventions- und 1188 im Vergleichsarm) und aus den vom pU metaanalytisch zusammengefassten Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved eine Teilpopulation mit 6610 Patientinnen und Patienten (3331 im Interventions- und 3279 im Vergleichsarm).

Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der CKD unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) festgelegt. Nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse (siehe dazu auch Kapitel I 2) wird davon ausgegangen, dass eine Behandlung der CKD neben ACE-Hemmern oder AT-1-Antagonisten auch den Einsatz von SGLT2-Inhibitoren (im Speziellen Dapagliflozin) umfasst, sofern diese zulassungskonform bei Begleiterkrankungen bzw. der Grunderkrankung angezeigt sind. In der Studie EMPA-KIDNEY sowie den 3 vom pU ergänzend vorgelegten Studien war jedoch, mit Ausnahme der

Studienmedikation im Interventionsarm, der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren prinzipiell nicht erlaubt. Das Verbot von SGLT2-Inhibitoren (außer im Interventionsarm der Studien) ermöglichte in keiner der 4 Studien eine Behandlung der CKD unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) im Sinne einer optimierten Standardtherapie entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die vom pU vorgelegte Studie EMPA-KIDNEY sowie die ergänzend vorgelegten Daten zu Teilpopulationen der 3 Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved sind daher für die Bewertung des Zusatznutzens für die vorliegende Fragestellung nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit CKD liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Empagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz	eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der AkdÄ nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht. ▫ Es wird davon ausgegangen, dass nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Behandlung der chronischen Nierenerkrankung neben ACE-Hemmern oder AT-1-Antagonisten auch den Einsatz von SGLT2-Inhibitoren (im Speziellen Dapagliflozin) umfasst, sofern diese zulassungskonform bei Begleiterkrankungen bzw. der Grunderkrankung angezeigt sind. Die Ergänzung von SGLT2-Inhibitoren (im Speziellen Dapagliflozin) ergibt sich aus der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Beschlüssen des G-BA zu Finerenon vom 17.08.2023. ▫ Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankung und ggf. vorhandener Komorbiditäten unter Vermeidung des Einsatzes von nephrotoxischen Wirkstoffen in beiden Behandlungsarmen erfolgt. Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformationen der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen. ▫ Placebo bzw. die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie der Grunderkrankung entspricht, wenn noch weitere Optionen einer Therapieoptimierung bestehen, nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. ▫ Für die zu behandelnde Zielpopulation sind für Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) Zielwerte vor Studienbeginn zu definieren, die die Patientinnen und Patienten vor Beginn der Studie oder ggf. während einer Run-In Phase erreichen und während der Studie mittels patientenindividueller Therapie (z. B. Dosisanpassungen) halten sollten. Die Zielwerte sollen sich an den Behandlungsstandards der entsprechenden Erkrankungen orientieren und ggf. multiple Komorbiditäten berücksichtigen. ▫ Es wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression weiterhin angestrebt wird, sodass eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation für die Patientinnen und Patienten noch nicht umfasst ist. <p>ACE: Angiotensin-Konvertierungsenzym; AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; AT-1: Angiotensin-1; BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch; SGLT2: Sodium dependent Glucose Transporter-2</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Studie EMPA-KIDNEY einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Finerenon (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes, Stadium 1 und 2 mit Albuminurie); Vom 17. August 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 31.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9720/2023-08-17_AM-RL-XII_Finerenon_D-909_TrG.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Finerenon (Chronische Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes, Stadium 3 und 4 mit Albuminurie); Vom 17. August 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 30.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9750/2023-08-17_AM-RL-XII_Finerenon_D-908_TrG.pdf.
4. Herrington WG, Staplin N, Wanner C et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023; 388(2): 117-127. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>.
5. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117-2128. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.
6. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1413-1424. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>.
7. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16): 1451-1461. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>.
8. Boehringer Ingelheim, Lilly. Jardiance Filmtabletten [online]. 2023 [Zugriff: 01.09.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

9. Boehringer Ingelheim. Empagliflozin (Jardiance); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2016 [Zugriff: 13.09.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/220/#tab/dossier>.
10. Boehringer Ingelheim. Empagliflozin (Jardiance); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/716/#dossier>.
11. Boehringer Ingelheim. Empagliflozin (Jardiance); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 08.07.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/810/#dossier>.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-12 [online]. 2016 [Zugriff: 13.09.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/A16-12_Empagliflozin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 18.10.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-93_empagliflozin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 04.07.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-39_empagliflozin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
15. 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.

I Anhang A Suchstrategien

Suche zu Empagliflozin

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie Studienregister
(empagliflozin OR BI-10773) AND (kidney OR renal)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(empagliflozin* OR BI-10773 OR (BI 10773) OR BI10773) AND (kidney* OR renal*)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(empagliflozin OR BI-10773 OR BI 10773 OR BI10773) AND (kidney OR renal)

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

Bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz mit oder ohne Herzinsuffizienz sowie mit oder ohne Diabetes mellitus Typ 2 kann eine Therapie mit Empagliflozin 10 mg bis zu einer eGFR von 20 ml/min/1,73 m² oder einer Kreatinin-Clearance (CrCl) von 20 ml/min begonnen werden. Da in die EMPA-KIDNEY-Studie nur 254 Patienten mit einer eGFR <20 zu Studienbeginn eingeschlossen waren, ist aufgrund dieser begrenzten Erfahrung der Beginn einer Behandlung mit Empagliflozin bei Patienten mit einer eGFR < 20 ml/min/1,73 m² nicht empfohlen. Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund begrenzter Erfahrung mit Empagliflozin bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird die Anwendung von Empagliflozin bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen. Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, sollte das erhöhte Risiko eines Volumenmangels berücksichtigt werden. Eine altersabhängige Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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

Natriumabhängige Glukose-Cotransporter-2 (SGLT2)-Inhibitoren sind bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Ketoazidose sowie bei Patienten, bei denen eine durch Empagliflozin induzierte Blutdrucksenkung ein Risiko darstellen könnte, mit Vorsicht anzuwenden. Die blutzuckersenkende Wirkung von Empagliflozin hängt von der Nierenfunktion ab und ist bei Patienten mit einer eGFR <45 ml/min/1,73 m² vermindert und bleibt bei Patienten mit einer eGFR <30 ml/min/1,73 m² wahrscheinlich aus. Die

Kontrolle der Nierenfunktion wird bei einer Therapie mit Empagliflozin empfohlen. Der Volumenstatus und die Elektrolyte bei Patienten mit Erkrankungen, die zu Flüssigkeitsverlust führen können, sollte sorgfältig überwacht werden. Bei älteren Patienten ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu Volumenmangel führen können, besonders auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten. Bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen sollte eine Unterbrechung der Empagliflozin-Therapie in Erwägung gezogen werden. Bei Verdacht auf Fournier-Gangrän ist Empagliflozin abzusetzen und unverzüglich eine Behandlung einzuleiten. Wie bei allen Diabetes Patienten üblich, ist es wichtig, die Patienten hinsichtlich der regelmäßigen präventiven Fußpflege zu beraten. Hinsichtlich der Überwachung der Blutzuckerkontrolle werden andere Methoden als die mittels 1,5-Anhydroglucitol (1,5-AG)-Test empfohlen.

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

Empagliflozin (Niereninsuffizienz)

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

Projekt: A23-78 Version: 1.0 Stand: 30.10.2023

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.12
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.15
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.16
II 2.1 Behandlungsdauer	II.16
II 2.2 Verbrauch.....	II.16
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.16
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.16
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.16
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.17
II 2.7 Versorgungsanteile	II.18
II 3 Literatur.....	II.19

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: ICD-10-GM-Diagnosecodes zur Identifikation der Patientinnen und Patienten mit einer Nierenerkrankung oder Niereninsuffizienz in der Routinedatenanalyse	II.10
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.15
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.17

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8
--	------

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ANCA	Antineutrophil Cytoplasmatic Antibody (anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper)
CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Nierenerkrankung)
eGFR	estimated glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomerular Filtration Rate (glomeruläre Filtrationsrate)
GHS	Gutenberg-Gesundheitsstudie Mainz
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
M2Q	mindestens 2 Quartale
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
pU	pharmazeutischer Unternehmer
UACR	Urine Albumin-to-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient)

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die chronische Nierenerkrankung (CKD) und die chronische Niereninsuffizienz stellt der pU mit Blick auf seine Operationalisierung nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht gemäß der Fachinformation im neu zugelassenen Anwendungsgebiet aus Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz [1].

Dabei geht der pU bei seiner Operationalisierung der Zielpopulation davon aus, dass sie Patientinnen und Patienten nur dann umfasst, wenn die Nierenfunktion eingeschränkt ist, d. h. bei einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ Körperoberfläche oder – im Fall einer höheren eGFR – in Verbindung mit einem Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient (UACR) $\geq 30 \text{ mg/g}$. Dies ist plausibel.

Es wird auf Basis von Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression weiterhin angestrebt wird, sodass Patientinnen und Patienten, für die eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation infrage kommt, nicht von der Zielpopulation umfasst sind.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

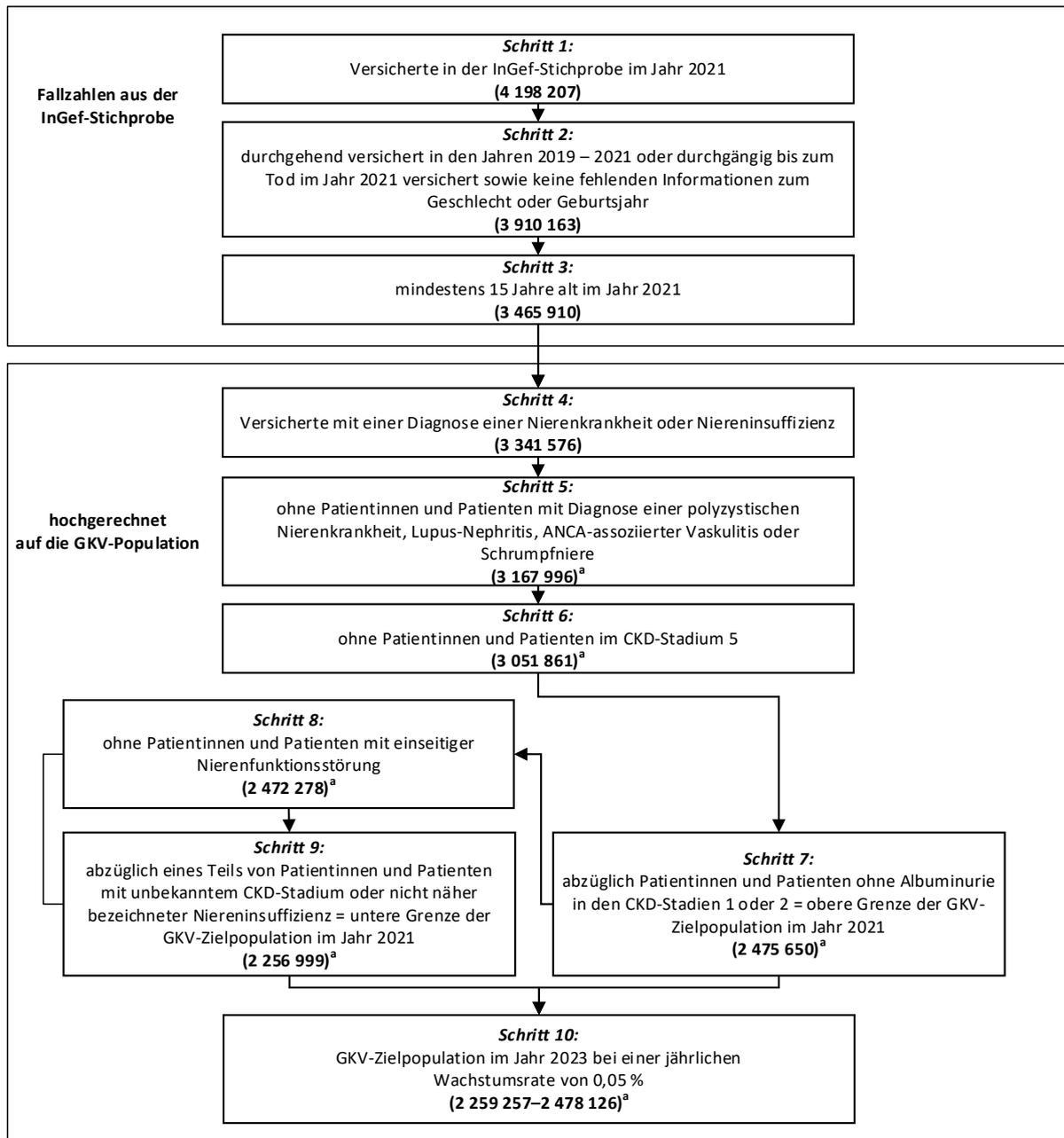
Laut pU besteht ein hoher Bedarf an Therapieoptionen, die – unabhängig von den Ursachen der Erkrankung und dem Vorliegen einer Albuminurie – insbesondere die Krankheitsprogression und damit den Verlust der Nierenfunktion verlangsamen oder gar verhindern sowie das Risiko einer Hospitalisierung und des Auftretens schwerwiegender unerwünschter Ereignisse reduzieren.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Für die Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) legt der pU hauptsächlich die Ergebnisse einer Routinedatenanalyse der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) zugrunde. Hierzu ist anzumerken, dass der pU für die Schritte 5 bis 10 seiner Herleitung (siehe Abbildung 1) keine Patientenzahlen zur InGef-

Stichprobe berichtet, sondern ausschließlich Angaben macht, die sich auf die GKV-Population beziehen. Für Schritt 4 gibt der pU sowohl die Anzahl auf Basis der InGef-Daten als auch deren hochgerechnete Anzahl an. Hierzu rechnet der pU auf Basis der KM6-Statistik für das Jahr 2021 (Stichtag 1. Juli) [2] die Anzahl der Patientinnen und Patienten nach Schritt 4 mittels direkter Standardisierung nach Alter und Geschlecht auf die erwachsene GKV-Bevölkerung hoch. Eine Übersicht der Herleitung findet sich in Abbildung 1. Die einzelnen Schritte werden im Folgenden näher beschrieben.



Angabe der Anzahl an Personen für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. Es handelt sich um eine Angabe zur Patientenzahl, die auf Basis der InGef-Stichprobe und KM6-Statistik für das Jahr 2021 (Stichtag 1. Juli) auf die erwachsene GKV-Population mittels direkter Standardisierung nach Alter und Geschlecht hochgerechnet wurde.

ANCA: anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper; CKD: chronische Nierenerkrankung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritte 1 bis 3: Bestimmung der Ausgangspopulation

Die InGef-Forschungsdatenbank enthält laut pU Angaben zu circa 8,8 Millionen Versicherten von bundesweit 58 gesetzlichen Krankenkassen. Als Grundlage für die Routinedatenanalyse wurde für das Beobachtungsjahr 2021 eine Stichprobe von 4 198 207 Versicherten gezogen, die laut pU hinsichtlich ihrer Alters- und Geschlechtsstruktur repräsentativ für die deutsche Bevölkerung ist.

Aus dieser Stichprobe wurden nur Versicherte weiter betrachtet,

- die in den Jahren 2019 bis 2021 durchgängig versichert waren oder in den Jahren 2019 bis 2020 durchgängig und im Jahr 2021 durchgängig bis zu ihrem Tod versichert waren,
- für die Angaben zu ihrem Geschlecht oder Geburtsjahr verfügbar waren und
- die im Jahr 2021 ein Alter von mindestens 15 Jahren¹ erreicht haben.

Insgesamt gingen nach Anwendung dieser Kriterien 3 465 910 Versicherte in die Analysepopulation ein.

Schritt 4: Versicherte mit einer Diagnose einer Nierenkrankheit oder Niereninsuffizienz

Im Weiteren erfolgte eine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die innerhalb des Jahres 2021

- mindestens 1 der in Tabelle 1 genannten Diagnosecodes im stationären Bereich (Hauptentlassdiagnose) oder
- mindestens 1 der in Tabelle 1 genannten Codes als gesicherte Diagnose in mindestens 2 Quartalen (M2Q) im ambulanten Bereich, wobei das Kriterium auch erfüllt war, wenn 2 unterschiedliche Codes in M2Q dokumentiert wurden,

nach Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) aufwiesen.

¹ Der pU erläutert, dass für die Hochrechnung der InGef-Daten auf die GKV-Population anhand der KM6-Statistik u. a. die Altersgruppe der 15- bis < 20-Jährigen betrachtet wurde. Aus den vom pU angegebenen Daten der KM6-Statistik geht hervor, dass diese nur in Form von Altersgruppen vorliegen. Dabei sind die 18- und 19-Jährigen in der Altersgruppe der 15- bis < 20-Jährigen zusammengefasst.

Tabelle 1: ICD-10-GM-Diagnosecodes zur Identifikation der Patientinnen und Patienten mit einer Nierenerkrankung oder Niereninsuffizienz in der Routinedatenanalyse

ICD-10-GM-Code ^a	Beschreibung ^a
N18.1	Chronische Nierenerkrankung, Stadium 1 (inkl. Glomeruläre Filtrationsrate 90 ml/min/1,73 m ² Körperoberfläche oder höher)
N18.2	Chronische Nierenerkrankung, Stadium 2 (inkl. Glomeruläre Filtrationsrate 60 bis unter 90 ml/min/1,73 m ² Körperoberfläche)
N18.3	Chronische Nierenerkrankung, Stadium 3 (inkl. Glomeruläre Filtrationsrate 30 bis unter 60 ml/min/1,73 m ² Körperoberfläche)
N18.4	Chronische Nierenerkrankung, Stadium 4 (inkl. Glomeruläre Filtrationsrate 15 bis unter 30 ml/min/1,73 m ² Körperoberfläche Präterminale Niereninsuffizienz)
N18.5	Chronische Nierenerkrankung, Stadium 5 (inkl. Dialysepflichtige chronische Niereninsuffizienz, Glomeruläre Filtrationsrate unter 15 ml/min/1,73 m ² Körperoberfläche, Terminale Niereninsuffizienz)
N18.80	Einseitige chronische Nierenfunktionsstörung
N18.89	Sonstige chronische Nierenerkrankung, Stadium nicht näher bezeichnet
N18.9	Chronische Nierenerkrankung, nicht näher bezeichnet (inkl. Chronische Urämie, nicht näher bezeichnet, Diffuse sklerosierende Glomerulonephritis, nicht näher bezeichnet)
N19	Nicht näher bezeichnete Niereninsuffizienz
I12.0 ^b	Hypertensive Nierenerkrankung mit Niereninsuffizienz (inkl. Hypertensives Nierenversagen)
I13.1 ^b	Hypertensive Herz- und Nierenerkrankung mit Niereninsuffizienz
I13.2 ^b	Hypertensive Herz- und Nierenerkrankung mit (kongestiver) Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz
a. Angaben des pU b. Dieser Code wurde nur berücksichtigt, wenn zusätzlich der Code N18.- oder N19 dokumentiert wurde. ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Es ergaben sich bei der oben genannten Operationalisierung 194 984 Versicherte mit einer Diagnose für eine Nierenerkrankung oder Niereninsuffizienz innerhalb der InGef-Ausgangspopulation.

Als Ergebnis seiner Hochrechnung auf die GKV-Population weist der pU eine Anzahl von 3 341 576 Patientinnen und Patienten aus.

Schritt 5: Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Diagnose einer polyzystischen Nierenerkrankung, Lupus-Nephritis, anti-neutrophile-zytoplasmatische-Antikörper(ANCA)-assoziierter Vaskulitis oder Schrumpfnieren

Es wurden diejenigen Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, für die mindestens 1 der folgenden Diagnosecodes bzw. Kombinationen aus Diagnosecodes in den Jahren 2019 bis

einschließlich 2021 in den InGef-Daten im stationären (Haupt- und Nebentlassdiagnosen) oder ambulanten (gesicherte Diagnosen) Bereich dokumentiert war:

- Polyzystische Nierenkrankheit (ICD-10-GM-Diagnosecodes Q61.1, Q61.2, Q61.3),
- Lupus-Nephritis (ICD-10-GM-Diagnosecodes M32.1+ und N08.5* oder N16.4*) oder
- ANCA-assoziierte Vaskulitis (über ICD-10-GM-Diagnosecode I77.6: Arteriitis, nicht näher bezeichnet) oder
- Schrumpfniere (ICD-10-GM-Diagnosecode N26).

Nach Ausschluss der o. g. Patientinnen und Patienten weist der pU eine auf die GKV-Population hochgerechnete Patientenzahl von 3 167 996 aus.

Schritt 6: Ausschluss von Versicherten im CKD-Stadium 5

Des Weiteren schließt der pU Patientinnen und Patienten mit CKD in Stadium 5 (ICD-10-GM-Diagnosecode N18.5) aus, da sie nicht von der Zielpopulation umfasst sind (siehe Abschnitt II 1.1). Dadurch reduziert sich die Patientenzahl auf hochgerechnet 3 051 861 Personen.

Schritt 7: Ausschluss von Patientinnen und Patienten ohne Albuminurie in den CKD-Stadien 1 oder 2 (obere Grenze der GKV-Zielpopulation im Jahr 2021)

Der pU erläutert, dass durch die in Schritt 4 betrachteten Diagnosecodes gemäß ICD-10-GM sowohl Patientinnen und Patienten mit als auch ohne Albuminurie eingeschlossen wurden. Allerdings sind Patientinnen und Patienten mit CKD-Stadium 1 bzw. 2 (ICD-10-GM-Diagnosecodes N18.1 bzw. N18.2, glomeruläre Filtrationsrate [GFR] ≥ 60 ml/min/1,73 m²), die gleichzeitig keine Albuminurie (UACR < 30 mg/g) aufweisen, nicht als Teil der Zielpopulation zu betrachten. Laut pU trifft dies auf 78,0 % der Patientinnen und Patienten der CKD-Stadien 1 und 2 zu. Er verweist dabei auf Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie Mainz (GHS). Der pU gibt an, Patientinnen und Patienten mit dem CKD-Stadium 1 oder 2 daher nur anteilig (entsprechend 28,0 %) zu berücksichtigen. Als Ergebnis gibt der pU als obere Grenze eine Anzahl von hochgerechnet 2 475 650 Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation im Jahr 2021 an.

Schritte 8 und 9: Weiterer Ausschluss von Patientinnen und Patienten (untere Grenze der GKV-Zielpopulation im Jahr 2021)

Im Weiteren wurden für die untere Grenze Patientinnen und Patienten mit einseitiger Nierenfunktionsstörung (ICD-10-GM-Diagnosecode N18.80) von der Population aus Schritt 7 ausgeschlossen, da diese laut pU nicht zwangsläufig mit einer Behandlungsbedürftigkeit der CKD verbunden ist. Danach verbleiben hochgerechnet noch 2 472 278 Patientinnen und Patienten.

Von den verbliebenen Patientinnen und Patienten wurden diejenigen mit der Diagnosebezeichnung „Chronische Nierenkrankheit / Nicht näher bezeichnete Niereninsuffizienz – Unspezifische Codes“ (ICD-10-GM-Diagnosecodes N18.89, N18.9 oder N19; jeweils ohne Angabe eines CKD-Stadiums) nur anteilig berücksichtigt. Dem pU zufolge wurde hierzu die Verteilung der CKD-Stadien bei Patientinnen und Patienten mit bekanntem CKD-Stadium je Altersgruppe und Geschlecht auf die Patientinnen und Patienten mit den oben genannten Diagnosecodes ohne Angabe eines CKD-Stadiums übertragen. Durch die anschließende Anwendung der Schritte 6 (Ausschluss von CKD-Stadium 5) und 7 (nur anteilige Berücksichtigung der CKD-Stadien 1 und 2) wurden Patientinnen und Patienten mit unbekanntem Stadium dann anteilig berücksichtigt. Das hochgerechnete Ergebnis (n = 2 256 999) zieht der pU als untere Grenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2021 heran.

Schritt 10: GKV-Zielpopulation im Jahr 2023

Für die Ermittlung einer Wachstumsrate zieht der pU eine Publikation von Vart et al. [3] heran. In der vom pU zitierten Publikation werden Ergebnisse aus retrospektiven Querschnittsanalysen des National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) u. a. für die beiden Erhebungszeiträume 2013 bis 2014 und 2015 bis 2016 berichtet. Die Studienpopulation bezieht sich auf die US-amerikanische Bevölkerung. Untersucht wurde u. a. die Entwicklung der Prävalenz der CKD (ohne Stadium 5). Demnach stieg die CKD-Prävalenz zwischen den beiden Erhebungszeiträumen (entspricht circa 2 Jahren) um 0,1 % an. Der pU leitet hieraus eine jährliche Wachstumsrate der CKD-Prävalenz in Höhe von 0,05 % ab. Übertragen auf die untere (Schritt 9) und obere Grenze (Schritt 7) der GKV-Zielpopulation des Jahres 2021 ergibt dies eine Spanne von 2 259 257 bis 2 478 126 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2023.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Auf Basis der diagnostizierten Fälle ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insgesamt unsicher. Maßgeblich hierbei sind Unsicherheiten beim methodischen Vorgehen des pU bei der anteiligen Berücksichtigung der CKD-Stadien 1 und 2 (Schritt 7) und beim Vorgehen zum unbekanntem CKD-Stadium (Schritt 9). Diese und weitere kritische Aspekte werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 4: Versicherte mit einer Diagnose einer Nierenkrankheit oder Niereninsuffizienz

Es ist nicht nachvollziehbar, dass in der Routinedatenanalyse die Codes I12.0, I13.1 und I13.2 nur berücksichtigt wurden, falls sie in Verbindung mit dem Code N18.- oder N19 dokumentiert wurden. Durch diese Bedingung werden keine weiteren Patientinnen und Patienten aufgegriffen, die nicht bereits durch die ohnehin vollständig berücksichtigten Codes N18.- und N19 aufgegriffen wurden.

Zu Schritt 5: Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit bestimmten Nierenerkrankungen

Es ist unklar, warum der pU die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit polyzystischer Nierenkrankheit, Lupus-Nephritis, ANCA-assoziiertes Vaskulitis und Schrumpfnieren ausschließt.

Zu Schritt 7: Ausschluss von Patientinnen und Patienten ohne Albuminurie in den CKD-Stadien 1 oder 2

Der vom pU herangezogene Anteilswert von 78 % für Patientinnen und Patienten mit Stadium 1 oder 2 und ohne Albuminurie ist mit Unsicherheit verbunden. Der pU gibt als Quelle für den Anteilswert die GHS-Studie an, legt jedoch keine Literaturquelle vor, anhand derer sich der Anteilswert nachvollziehen ließe.

Zu Schritt 9: Ausschluss eines Teils von Patientinnen und Patienten mit unbekanntem CKD-Stadium oder nicht näher bezeichneter Niereninsuffizienz

Für die untere Grenze der Zielpopulation berücksichtigt der pU Patientinnen und Patienten mit unbekanntem CKD-Stadium (Diagnosecodes N18.8, N18.9 und N19) anteilig, indem er sie den Stadien 1 bis 5 zuordnet. Dabei nimmt er eine gleiche Verteilung der Stadien unter Patientinnen und Patienten mit bekanntem sowie unbekanntem Stadium an. Dieses Vorgehen ist mit Unsicherheit behaftet. Des Weiteren ist unklar, inwiefern durch die Berücksichtigung des Diagnosecodes N19 (Nicht näher bezeichnete Niereninsuffizienz) auch Patientinnen und Patienten mit ausschließlich akuter Erkrankung eingeschlossen wurden und demnach nicht Teil der Zielpopulation sind.

Fehlende Angaben zur Routinedatenanalyse

Für die Bewertung des Vorgehens des pU auf Basis der Routinedatenanalyse der InGef-Forschungsdatenbank (Schritte 1 bis 9) konnten ausschließlich Angaben des pU aus Modul 3 A herangezogen werden. Der pU legt keine Primärquelle vor. So fehlen beispielsweise Angaben zu Patientenzahlen in den einzelnen CKD-Stadien, die in den Schritten 6, 7 und 9 herangezogen wurden. Darüber hinaus geht aus der Beschreibung des pU nicht eindeutig hervor, wie die Hochrechnung der Patientenzahlen für 18- und 19-Jährige erfolgte. Diese Angaben sind jedoch notwendig, um das Vorgehen des pU in diesen Schritten nachvollziehen zu können. Für eine transparente Darstellung von Routinedatenanalysen wird eine Orientierung an Berichtsstandards wie z. B. der standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) empfohlen [4].

Einordnung in vorheriges Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet

Im Dossier zu Dapagliflozin aus dem Jahr 2021 im gleichen Anwendungsgebiet wurde eine Anzahl von 2 520 230 bis 3 409 187 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

angegeben [5]. Diese Spanne wurde im zugehörigen Verfahren als Überschätzung bewertet [6,7]. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung waren

- der Einschluss von allen Patientinnen und Patienten der CKD-Stadien 1, 2 und 5 sowie
- der Einschluss von allen Patientinnen und Patienten mit unbekanntem CKD-Stadium auch in der unteren Grenze der Patientenzahl.

Auf die nun vom pU angegebene Anzahl von 2 259 257 bis 2 478 126 Patientinnen und Patienten treffen die beiden letztgenannten Kritikpunkte nicht zu. Darüber hinaus stellen die nun vorgelegten Patientenzahlen eine aktuellere Schätzung dar, indem sie sich auf die GKV-Versicherten des Jahres 2023 beziehen. Insgesamt ist die nun vom pU vorgelegte Spanne daher aus methodischer Sicht vorzuziehen, wobei die oben beschriebenen Unsicherheiten zu berücksichtigen sind.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einem Anstieg der Prävalenz der CKD über die nächsten 5 Jahre aus und führt diesen auf die Zunahme der CKD-Risikofaktoren und die gestiegene allgemeine Lebenserwartung zurück. Er nimmt – analog zu Schritt 11 seiner Herleitung der Patientenzahl (siehe Abschnitt II 1.3.1) – eine Steigerungsrate von 0,1 % alle 2 Jahre an.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Empagliflozin	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz ^b	2 259 257–2 478 126	Die Angabe ist insgesamt unsicher. Maßgeblich hierbei sind insbesondere Unsicherheiten beim methodischen Vorgehen des pU bei der anteiligen Berücksichtigung der CKD-Stadien 1 und 2 und beim Vorgehen zum unbekanntem CKD-Stadium.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Es wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression weiterhin angestrebt wird, sodass Patientinnen und Patienten, für die eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation infrage kommt, nicht von der Zielpopulation umfasst sind.</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) benannt.

Der pU geht davon aus, dass die Behandlungsdauer, der Verbrauch und die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuell unterschiedlich sind. In den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4 werden daher nur die Angaben zu den Kosten einer Behandlung mit Empagliflozin bewertet.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Empagliflozin entsprechen der Fachinformation [1]. Er geht von einer kontinuierlichen Therapie aus. Dies ist nachvollziehbar.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Empagliflozin entsprechen der Fachinformation [1].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Empagliflozin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2023 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt für Empagliflozin korrekt an, dass der Fachinformation [1] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Empagliflozin Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 803,84 €. Diese Angabe besteht ausschließlich aus Arzneimittelkosten und ist plausibel. Es wird davon ausgegangen, dass auch bei einer Behandlung mit Empagliflozin zusätzliche Kosten für die Behandlung der Grunderkrankung und ggf. vorhandener Komorbiditäten entstehen.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie gibt der pU an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Empagliflozin ^b	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz	803,84	0	0	803,84	Die Angaben sind plausibel.
optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie)		patientenindividuell unterschiedlich				
<p>a. Angaben des pU b. In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass zusätzliche Kosten für die Behandlung der Grunderkrankung und ggf. vorhandener Komorbiditäten entstehen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten mit CKD durch die Behandlung der Komorbiditäten Typ-2-Diabetes-mellitus und chronische Herzinsuffizienz, für die Empagliflozin bereits zugelassen ist, bereits damit behandelt wird. Daher sei damit zu rechnen, dass der Versorgungsanteil nur moderat ansteige.

Des Weiteren erwartet der pU keine wesentliche Verminderung der Versorgungsanteile wegen Therapieabbrüchen und nur geringe Einschränkungen der Versorgungsanteile aufgrund von Kontraindikationen. Weitere Einschränkungen der Versorgungsanteile, wie z. B. Patientinnen und Patienten mit einer eGFR $< 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder Patientinnen und Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus, für die eine Behandlung mit Empagliflozin gemäß der Fachinformation [1] nicht empfohlen wird bzw. welches bei diesen nicht angewendet werden sollte, benennt der pU nicht.

Der pU geht davon aus, dass die Dauertherapie der chronischen Niereninsuffizienz vorwiegend im ambulanten Bereich stattfindet.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Boehringer Ingelheim, Lilly. Jardiance Filmtabletten [online]. 2023 [Zugriff: 01.09.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Bundesministerium für Gesundheit. Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart; (Stichtag: 1. Juli 2021) [online]. 2021 [Zugriff: 09.10.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2021.xlsx.
3. Vart P, Powe NR, McCulloch CE et al. National Trends in the Prevalence of Chronic Kidney Disease Among Racial/Ethnic and Socioeconomic Status Groups, 1988-2016. JAMA network open 2020; 3(7): e207932. <https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.7932>.
4. Swart E, Bitzer EM, Gothe H et al. STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA); ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland; Version 2. Gesundheitswesen 2016; 78(Suppl 1): e145-e160. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0042-108647>.
5. AstraZeneca. Dapagliflozin (Forxiga 5 mg/10 mg Filmtabletten); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 04.01.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/734/#dossier>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin (Niereninsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.12.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-109_dapagliflozin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz) [online]. 2022 [Zugriff: 19.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8265/2022-02-17_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-713_TrG.pdf.