



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Empagliflozin (neues Anwendungsgebiet: Chronische
Niereninsuffizienz)

Vom 1. Februar 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	16
4.	Verfahrensablauf	16
5.	Beschluss	18
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	23
B.	Bewertungsverfahren.....	24
1.	Bewertungsgrundlagen	24
2.	Bewertungsentscheidung	24
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	24
2.2	Nutzenbewertung	24
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	25
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	26
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	31
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	32
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	32
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	34
5.1	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH	34
5.2	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH	68

5.3	Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH	75
5.4	Stellungnahme DGfN, DDG, DGK, DGIM, DGPR.....	80
5.5	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	90
5.6	Stellungnahme des vfa	96
5.7	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	100
D.	Anlagen	133
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	133
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	147

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Empagliflozin (Jardiance) wurde am 15. August 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 24. Juli 2023 hat Empagliflozin die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 28. Juli 2023, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8

Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Empagliflozin mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Jardiance wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Empagliflozin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Empagliflozin (Jardiance) gemäß Fachinformation

Jardiance wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.02.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Empagliflozin:

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

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V),

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

zu 1. Neben dem zu bewertenden Wirkstoff ist spezifisch zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz Dapagliflozin zugelassen.

Für die Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes ist Finerenon zugelassen.

Zur Behandlung der Niereninsuffizienz zugrundeliegenden Erkrankungen und häufiger Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie,

Herzinsuffizienz kommen die in den jeweiligen Indikationen zugelassenen Arzneimittel infrage.

- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
 - Dapagliflozin (Beschluss nach § 35a SGB V vom 17.02.2022)
 - Finerenon (Beschlüsse nach § 35a SGB V vom 17.08.2023)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

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, Herzinsuffizienz) verstanden. In Übereinstimmung mit nationalen und internationalen Leitlinien erachtet der G-BA es für angezeigt, patientenindividuell und unter Berücksichtigung der Art und der Ausprägung der vorliegenden Komorbiditäten zu behandeln. Den ACE-Hemmern und AT-1-Antagonisten kommt in diesem therapeutischen Komplex im Rahmen der patientenindividuellen Therapie eine wichtige Rolle zu, da für diese Wirkstoffklassen ein positiver Einfluss auf die Progression der Niereninsuffizienz gezeigt werden konnte.

Zudem wird mittlerweile der Stellenwert von SGLT2 Inhibitoren zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz, auch unter Berücksichtigung der Sachverständigen im Stellungnahmeverfahren, besonders hervorgehoben. 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 sollte die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz insbesondere den Einsatz von SGLT2-Hemmern (im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren Dapagliflozin) umfassen.

Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz den Einsatz von ACE-Hemmern oder AT-1-Antagonisten umfasst, sofern diese zulassungskonform bei Begleiterkrankungen angezeigt sind.

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.

Insgesamt 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 noch nicht angezeigt ist.

Unter Berücksichtigung der Behandlungsoptionen sowie der Empfehlungen bestimmt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Anämie, Herzinsuffizienz).

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Empagliflozin wie folgt bewertet:

Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie EMPA-KIDNEY sowie ergänzend die Teilpopulationen der Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved vor.

Studie EMPA-KIDNEY

Bei der Studie EMPA-KIDNEY handelt es sich um eine placebokontrollierte doppelblinde RCT zu Empagliflozin bei 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. 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. 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.

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.

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 drei Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved handelt es sich um placebokontrollierte RCTs zu Empagliflozin, die bereits in den Anwendungsgebieten Diabetes mellitus Typ 2 (EMPA-REG OUTCOME), symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (EMPEROR-Reduced) und symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (EMPEROR-Preserved) vorgelegt wurden.

Der pharmazeutische Unternehmer bildet jeweils Teilpopulationen basierend auf den Diagnosekriterien der Kidney-Disease-Improving-Global-Outcomes(KDIGO)-Leitlinie mit dem Kriterium eGFR < 60 ml/min/1,73 m² und / oder ein UACR ≥ 30 mg/g ab und stellt die Ergebnisse ergänzend dar.

Durch diese Einteilung 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 metaanalytisch zusammengefassten Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved eine Teilpopulation mit 6610 Patientinnen und Patienten (3331 im Interventions- und 3279 im Vergleichsarm).

Zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt

In der Studie EMPA-KIDNEY war der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren zwar prinzipiell erlaubt, jedoch mussten die Patientinnen und Patienten daraufhin die Einnahme der Studienmedikation beenden. Es begannen im Studienverlauf der Studie EMPA-KIDNEY 3,0% der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm und 1,7% der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eine Behandlung mit Dapagliflozin .

In den ergänzend vorgelegten Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved war, mit Ausnahme der Studienmedikation im Interventionsarm, der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren, nicht erlaubt.

Der fehlende bzw. minimale Einsatz von Dapagliflozin im Vergleichsarm der Studien ermöglichte in keiner der vier Studien eine Behandlung der CKD unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie, Herzinsuffizienz) im Sinne einer optimierten Standardtherapie entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie EMPA-KIDNEY sowie die ergänzend vorgelegten Daten zu Teilpopulationen der drei 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.

Da die Studie EMPA-KIDNEY und die Teilpopulationen der Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved keine Daten gegenüber der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie liefern, können die Studien nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Empagliflozin herangezogen werden. Dabei handelt es sich um eine Konsequenz, die sich aus dem schnellen therapeutischen Paradigmenwechsel im Sinne der Etablierung der SGLT2-Inhibitoren im vorliegenden Anwendungsgebiet ergeben hat und im vorliegenden Verfahren das Ergebnis "Zusatznutzen ist nicht belegt" begründet. Unter Berücksichtigung der Sachverständigen im Stellungnahmeverfahren wird davon ausgegangen, dass beiden SGLT2-Inhibitoren, Empagliflozin und Dapagliflozin, zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz im deutschen Versorgungskontext ein ähnlicher therapeutischer Stellenwert zukommt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Empagliflozin. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Jardiance wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA „eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie, Herzinsuffizienz)“ bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Studie EMPA-KIDNEY sowie ergänzend die Teilpopulationen der Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved vor. Der fehlende bzw. minimale Einsatz von Dapagliflozin im Vergleichsarm der Studien ermöglichte in keiner der vier Studien eine Behandlung der CKD unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie, Herzinsuffizienz) im Sinne einer optimierten Standardtherapie entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Da die Studien keine Daten gegenüber der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie liefern, können sie nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Empagliflozin herangezogen werden. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dabei handelt es sich um eine Konsequenz, die sich aus dem schnellen therapeutischen Paradigmenwechsel im Sinne der Etablierung der SGLT2-Inhibitoren im vorliegenden Anwendungsgebiet ergeben hat und im vorliegenden Verfahren das Ergebnis „Zusatznutzen ist nicht belegt“ begründet.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden die Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die Angaben sind insgesamt unsicher. Unsicherheiten bestehen insbesondere beim methodischen Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers bei der anteiligen Berücksichtigung der CKD-Stadien 1 und 2 (keine Angabe einer Literaturquelle zur Nachvollziehbarkeit des Anteilswerts) und beim Vorgehen zum unbekanntem CKD-Stadium (Annahme einer gleichen Verteilung der Stadien unter Patientinnen und Patienten mit bekanntem sowie unbekanntem Stadium).

Trotz Unsicherheiten werden diese Patientenzahlen als bessere Näherung erachtet als die Patientenzahlen im Dapagliflozin-Beschluss zur chronischen Niereninsuffizienz vom 17. Februar 2022, wo insbesondere durch den Einschluss von allen Patientinnen und Patienten in den Stadien 1, 2 und 5 von einer Überschätzung des Umfangs der GKV-Zielpopulation auszugehen war.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Jardiance (Wirkstoff: Empagliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. September 2023):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_de.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2024).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie, Herzinsuffizienz)“ sind viele und in ihrer Art sehr unterschiedliche Behandlungsoptionen umfasst. Die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz erfolgt insbesondere mit

Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmern, Angiotensin-1 (AT-1) -Antagonisten und Natrium/Glukose-Cotransporter-2(SGLT2)-Inhibitoren.

Da die optimierte Standardtherapie der chronischen Niereninsuffizienz patientenindividuell erfolgt, können vorliegend keine konkreten Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie benannt werden. Darüber hinaus erfolgt optimierte zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Niereninsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen sowohl im Rahmen des zu bewertenden Arzneimittels Empagliflozin als auch im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Empagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Empagliflozin 10 mg	100	244,39 €	2,00 €	12,90 €	229,49 €
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Tabax: 15. Januar 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der 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 bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer

Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Empagliflozin (Jardiance); Jardiance 10 mg Filmtabletten / Jardiance 25 mg Filmtabletten; Stand: August 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Februar 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 28. Juli 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Empagliflozin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. Juli 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Empagliflozin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Oktober 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Dezember 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Januar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

§ 1 Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Dezember 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	19. Dezember 2023 3. Januar 2024 16. Januar 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Februar 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 1. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

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 Niereninsuffizienz)

Vom 1. Februar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. Dezember 2023 (BAnz AT 13.02.2024 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Empagliflozin gemäß dem Beschluss vom 15. September 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Empagliflozin

Beschluss vom: 1. Februar 2024
In Kraft getreten am: 1. Februar 2024
BANz AT 23.02.2024 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Juli 2023):

Jardiance wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Februar 2024):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-78), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz

ca. 2 259 300 – 2 478 100 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Jardiance (Wirkstoff: Empagliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. September 2023):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Empagliflozin	837,64€
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. Februar 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 23.02.2024 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0&year=2024&edition=BAnz+AT+23.02.2024>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Juli 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Empagliflozin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Empagliflozin
- **Handelsname:** Jardiance
- **Therapeutisches Gebiet:** Chronische Niereninsuffizienz (CKD) (Krankheiten des Urogenitalsystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2023
- **Beschlussfassung:** Anfang Februar 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerFO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-08-01-D-960)

Modul 1

(PDF 506,89 kB)

Modul 2

(PDF 860,03 kB)

Modul 3

(PDF 1,62 MB)

Modul 4A

(PDF 15,10 MB)

Modul 4A – Anhang 4G

(PDF 11,98 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,32 MB)

Jardiance wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Empagliflozin:

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

Stand der Information: Juni 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 532,34 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 135,57 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2023
 - Mündliche Anhörung: 11.12.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.12.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.11.2023** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Empagliflozin - 2023-08-01-D-960*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 11.12.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.12.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Februar 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.08.2014 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 01.03.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.07.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.04.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. Dezember 2023 um 14:41 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Empagliflozin

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH	22.11.2023
Bayer Vital GmbH	16.11.2023
Novo Nordisk Pharma GmbH	17.11.2023
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR)	21.11.2023
AstraZeneca GmbH	22.11.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2023
Lilly Deutschland GmbH	22.11.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH						
Fr. Dr. Elsässer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Brunschier	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Ley	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Henschel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bayer Vital GmbH						
Fr. Dr. Caruso	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Plate	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Fr. Dr. Knerr-Rupp	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Lüdtko	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)						
Hr. Prof. Dr. Wanner	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Mertens	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Hr. Prof. Dr. Gallwitz	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Müller-Wieland	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Dr. Ertl	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
AstraZeneca GmbH						
Fr. Dr. Riemann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Köhne	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lilly Deutschland GmbH						
Hr. Dr. Steubl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH

Datum	22.11.2023
Stellungnahme zu	Empagliflozin/Jardiance®
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Am 24. Juli 2023 wurde die Zulassung von Empagliflozin (Jardiance®) auf die Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) erweitert [1].</p> <p>Mit dem Dossier hat die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (im Folgenden Boehringer Ingelheim) als bewertungsrelevante Evidenz die Studie EMPA-KIDNEY vorgelegt (Hauptevidenz) und als supportive Evidenz die jeweiligen CKD-Teilpopulationen aus den bereits nutzenbewerteten Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved [2].</p> <p>Die Ergebnisse der CKD-Teilpopulationen der supportiven Studien bestätigen den bereits in den jeweiligen Erstbewertungen festgestellten Zusatznutzen¹ [3–5]. Bereits auf Basis der bereits durchgeführten Nutzenbewertungen kann somit von einer hinreichenden Übertragbarkeit des Zusatznutzens der jeweiligen Gesamtpopulation auf Patienten mit CKD ausgegangen werden. Dies ist konsistent mit den Ergebnissen der EMPA-KIDNEY Studie, in der sich keine relevanten Effektmodifikationen für die Merkmale Herzinsuffizienz und</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

¹ Der mögliche Einfluss einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Studienergebnisse wurde bereits in den jeweiligen **Erstbewertungen** in entsprechenden Subgruppen-Analysen in den zugehörigen Dossiers untersucht. Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, definiert als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥ 45 – < 60 und < 45 ml/min/1,73 m² (EMPA-REG OUTCOME) bzw. < 60 ml/min/1,73 m² (EMPEROR-Studien) wurden keine relevanten Effektmodifikationen beobachtet und kein von der jeweiligen Gesamtpopulation abweichender Zusatznutzen festgestellt [3–5].

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diabetesstatus zeigen. Eine Re-Bewertung der supportiv vorgelegten Evidenz trägt somit nicht zum zusätzlichen Erkenntnisgewinn bei.</p> <p>Im Folgenden wird daher insbesondere auf die neue, als Hauptevidenz vorgelegte Studie EMPA-KIDNEY eingegangen.</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stellt in seiner Dossierbewertung fest, dass ein Zusatznutzen von Empagliflozin im Anwendungsgebiet der CKD nicht belegt sei [6]. Dies begründet das IQWiG damit, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) in den vorgelegten Studien nicht umgesetzt sei und keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt worden seien.</p> <p>Im Folgenden nimmt Boehringer Ingelheim zu der Dossierbewertung des IQWiG von Empagliflozin (Jardiance®) im neuen Anwendungsgebiet der chronischen Niereninsuffizienz Stellung und legt dar, dass insbesondere aus folgenden Gründen die Studie EMPA-KIDNEY äußerst relevant sowie geeignet für die Nutzenbewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet der CKD ist und ein Zusatznutzen belegt ist:</p> <ul style="list-style-type: none">• Mit der Studie EMPA-KIDNEY wird eine wesentliche versorgungsrelevante und praxisnahe Erweiterung der bisher verfügbaren Evidenz im Anwendungsgebiet der CKD erreicht. Die Ergebnisse der Studie EMPA-KIDNEY sind daher von besonderer therapeutischer Relevanz für die betroffenen Patienten.• Die Studie EMPA-KIDNEY wurde von der Oxford University in Kollaboration mit der Boehringer Ingelheim International GmbH nach	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>höchsten medizinisch-wissenschaftlichen und ethischen Standards geplant, durchgeführt und ausgewertet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durch Studiendesign und Protokollvorgaben ist in EMPA-KIDNEY die optimierte Standardtherapie auch unter Berücksichtigung von SGLT2 (natriumabhängiger Glukose-Cotransporter 2)-Inhibitoren umgesetzt. • In der verfahrensindividuellen Betrachtung können SGLT2-Inhibitoren (SGLT2i) auch aufgrund formaler Aspekte noch nicht wesentlicher Bestandteil der ZVT-Umsetzung für EMPA-KIDNEY sein. • Die Vorteile von Empagliflozin auf patientenrelevante Endpunkte erstrecken sich über das gesamte in EMPA-KIDNEY untersuchte Patientenkollektiv. <p>Tabelle 1: Inhaltsübersicht</p> <table border="1" data-bbox="163 994 1099 1297"> <tbody> <tr> <td data-bbox="163 994 309 1098">1</td> <td data-bbox="309 994 1099 1098">Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1098 309 1201">1.1</td> <td data-bbox="309 1098 1099 1201">EMPA-KIDNEY stellt versorgungsrelevante praxisnahe neue Evidenz dar</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1201 309 1297">1.2</td> <td data-bbox="309 1201 1099 1297">Gabe von SGLT2-Inhibitoren in EMPA-KIDNEY grundsätzlich möglich</td> </tr> </tbody> </table>	1	Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme	1.1	EMPA-KIDNEY stellt versorgungsrelevante praxisnahe neue Evidenz dar	1.2	Gabe von SGLT2-Inhibitoren in EMPA-KIDNEY grundsätzlich möglich	
1	Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme						
1.1	EMPA-KIDNEY stellt versorgungsrelevante praxisnahe neue Evidenz dar						
1.2	Gabe von SGLT2-Inhibitoren in EMPA-KIDNEY grundsätzlich möglich						

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1.3	Stellenwert von SGLT2-Inhibitoren in der ZVT-Umsetzung ist verfahrensindividuell zu beurteilen	
1.4	Empagliflozin zeigt patientenrelevante Vorteile über das gesamte untersuchte Patientenkollektiv	
1.5	Fazit	
2	Eignung der Studie EMPA-KIDNEY für die Nutzenbewertung	
2.1	EMPA-KIDNEY stellt versorgungsrelevante praxisnahe neue Evidenz dar	
2.2	Besonderes Studiendesign zur optimalen Behandlung der Patienten in der Studie unter Berücksichtigung einer möglichen Indikation von SGLT2-Inhibitoren	
2.2.1	Vorgaben zur patientenindividuellen Behandlung der CKD und Komorbiditäten	
2.2.2	Vorgaben zur Berücksichtigung einer möglichen Indikation von SGLT2-Inhibitoren – sowohl zu Studienbeginn als auch im Studienverlauf	
2.3	Stellenwert von SGLT2-Inhibitoren in der ZVT-Umsetzung ist verfahrensindividuell zu beurteilen	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																						
2.4	Empagliflozin zeigt patientenrelevante Vorteile über das gesamte untersuchte Patientenkollektiv																							
<p>Tabelle 2: Abkürzungsverzeichnis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Bedeutung</th> <th>Abkürzung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AM-NutzenV</td> <td>Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung</td> </tr> <tr> <td>CKD</td> <td>Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz)</td> </tr> <tr> <td>CVD</td> <td>Cardiovascular Disease (kardiovaskuläre Erkrankung)</td> </tr> <tr> <td>eGFR</td> <td>Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)</td> </tr> <tr> <td>g</td> <td>Gramm</td> </tr> <tr> <td>G-BA</td> <td>Gemeinsamer Bundesausschuss</td> </tr> <tr> <td>GLP-1</td> <td>Glucagon-like Peptide 1</td> </tr> <tr> <td>GmbH & Co. KG</td> <td>Gesellschaft mit beschränkter Haftung & Compagnie Kommanditgesellschaft</td> </tr> <tr> <td>HR</td> <td>Hazard Ratio</td> </tr> <tr> <td>IQWiG</td> <td>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</td> </tr> </tbody> </table>			Bedeutung	Abkürzung	AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung	CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz)	CVD	Cardiovascular Disease (kardiovaskuläre Erkrankung)	eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)	g	Gramm	G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss	GLP-1	Glucagon-like Peptide 1	GmbH & Co. KG	Gesellschaft mit beschränkter Haftung & Compagnie Kommanditgesellschaft	HR	Hazard Ratio	IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Bedeutung	Abkürzung																							
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung																							
CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz)																							
CVD	Cardiovascular Disease (kardiovaskuläre Erkrankung)																							
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)																							
g	Gramm																							
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss																							
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1																							
GmbH & Co. KG	Gesellschaft mit beschränkter Haftung & Compagnie Kommanditgesellschaft																							
HR	Hazard Ratio																							
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen																							

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes	
KI	Konfidenzintervall	
m ²	Quadratmeter	
mg	Milligramm	
min	Minute	
ml	Milliliter	
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	
RR	Risk Ratio (Relatives Risiko)	
SGLT2	Sodium-Glucose-linked Transporter 2 (natriumabhängiger Glukose-Cotransporter 2)	
SGLT2i	SGLT2-Inhibitor	
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)	
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2	
UACR	Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis)	
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 1.9	<p>1 Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme</p> <p>Boehringer Ingelheim hat im Dossier zur frühen Nutzenbewertung als Hauptevidenz die bewertungsrelevante Studie EMPA-KIDNEY vorgelegt [2].</p> <p>Die Studie wurde unter akademischer Leitung der Oxford University in Kollaboration² mit der Boehringer Ingelheim International GmbH als Sponsor nach höchsten medizinisch-wissenschaftlichen und ethischen Standards geplant, durchgeführt und ausgewertet.</p> <p>Die Annahme des IQWiG, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie EMPA-KIDNEY nicht umgesetzt sei, da diese – in Analogie zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu Finerenon – auch den Einsatz von SGLT2-Inhibitoren (im Speziellen Dapagliflozin) umfasse, jedoch SGLT2-Inhibitoren in der vorgelegten Evidenz prinzipiell nicht erlaubt bzw. verboten gewesen seien, ist aus mehreren Gründen nicht zutreffend [6].</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie EMPA-KIDNEY sowie ergänzend die Teilpopulationen der Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved vor.</p> <p><i>Studie EMPA-KIDNEY</i></p> <p>Bei der Studie EMPA-KIDNEY handelt es sich um eine placebokontrollierte doppelblinde RCT zu Empagliflozin bei 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. Die Patientinnen und Patienten sollten eine angemessene Dosis Renin-Angiotensin-Aldosteron-System(RAAS)-Hemmer (entweder ACE-Hemmer oder AT-1-Antagonisten) erhalten, außer, sie</p>

² Aus dem EMPA-KIDNEY Clinical Trial Protocol: "Responsibilities: The study was initiated by the University of Oxford and developed in a collaboration with Boehringer Ingelheim, which has provided funding for the trial. Boehringer Ingelheim, the sponsor of this trial, has delegated responsibility for the conduct, analysis and reporting of the trial to the University of Oxford." [2, 7].

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Folgenden legt Boehringer Ingelheim dar, dass die Studie EMPA-KIDNEY in besonderem Maße geeignet ist, um für die vorliegende Fragestellung einen Zusatznutzen zu begründen.</p> <p>1.1 EMPA-KIDNEY stellt versorgungsrelevante praxisnahe neue Evidenz dar</p> <p>Die Studie EMPA-KIDNEY war auf die Generierung versorgungsrelevanter, neuer Evidenz im Anwendungsgebiet der CKD ausgerichtet. In die Studie wurde ein breites Patientenkollektiv mit CKD eingeschlossen. Dabei handelt es sich mehrheitlich um Patienten, die im Vergleich zur tatsächlichen Versorgungsrealität in bisherigen CKD-Studien entweder gar nicht untersucht wurden oder deutlich unterrepräsentiert waren. So ergab sich in der Studie EMPA-KIDNEY ein praxisnahes Patientenkollektiv über ein breites Albuminurie-Spektrum sowie mit einer versorgungsnahen Verteilung der CKD-Ätiologien und relevanten Komorbiditäten.</p> <p>Die EMPA-KIDNEY Studie führt somit zur Schließung bestehender Evidenzlücken und trägt wesentlich zur bisher verfügbaren Evidenz im Anwendungsgebiet der CKD bei.</p> <p>EMPA-KIDNEY weist gegenüber der anderen großen SGLT2i-Studie im Anwendungsgebiet, DAPA-CKD, eine breitere Population mit deutlich</p>	<p>vertrugen eine solche Behandlung nicht oder diese war nicht indiziert. 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><i>Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved</i></p> <p>Bei den drei Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved handelt es sich um placebokontrollierte RCTs zu Empagliflozin, die bereits in den Anwendungsgebieten Diabetes mellitus Typ 2 (EMPA-REG</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>anderem Populationsschwerpunkt auf. Daher ergänzen die beiden Studien einander und bilden zusammen die neue Evidenz für SGLT2-Inhibitoren in der Indikation CKD.</p> <p>Entsprechend wartete die Kidney Disease – Improving Global Outcomes (KDIGO) die Ergebnisse der EMPA-KIDNEY ab, um auf Basis der aggregierten Evidenz zu Dapagliflozin und Empagliflozin neue Therapieempfehlungen für das aktuell geplante Leitlinien-Update abzuleiten (KDIGO - Public Review Draft [8]).</p> <p>Ausgehend hiervon erscheint ein Vergleich von Empagliflozin mit Dapagliflozin nicht angebracht, um den Nutzen der neuen Therapieoption zu bewerten.</p> <p>1.2 Gabe von SGLT2-Inhibitoren in EMPA-KIDNEY grundsätzlich möglich</p> <p>In der Studie EMPA-KIDNEY wurde durch spezifische Protokollvorgaben gewährleistet, dass die Patienten nach aktuellen Therapiestandards zum Management der CKD und relevanter Komorbiditäten behandelt werden. Darüber hinaus wurde durch das Studiendesign der EMPA-KIDNEY sichergestellt, dass ausschließlich Patienten aufgenommen wurden, die</p>	<p>OUTCOME), symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (EMPEROR-Reduced) und symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (EMPEROR-Preserved) vorgelegt wurden.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer bildet jeweils Teilpopulationen basierend auf den Diagnosekriterien der Kidney-Disease-Improving-Global-Outcomes(KDIGO)-Leitlinie mit dem Kriterium eGFR < 60 ml/min/1,73 m² und / oder ein UACR ≥ 30 mg/g ab und stellt die Ergebnisse ergänzend dar.</p> <p>Durch diese Einteilung 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 metaanalytisch zusammengefassten Studien EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved eine Teilpopulation mit 6610 Patientinnen und Patienten (3331 im Interventions- und 3279 im Vergleichsarm).</p> <p><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt</i></p> <p>In der Studie EMPA-KIDNEY war der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren zwar prinzipiell erlaubt, jedoch mussten die Patientinnen und Patienten daraufhin die Einnahme der Studienmedikation beenden. Es begannen im Studienverlauf</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>keiner Therapie mit SGLT2i bedurften. Im Studienverlauf war eine Behandlung mit SGLT2i innerhalb der Studie auch im Vergleichsarm jederzeit möglich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Einschluss von Patienten ohne SGLT2-Inhibitor-Bedarf</u> Es wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, die initial keine Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor benötigten. • <u>Ausschluss von Patienten mit belegter SGLT2-Inhibitor Evidenz</u> Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) bei atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von >60 ml/min/1,73 m² waren nicht für eine Teilnahme an der Studie EMPA-KIDNEY geeignet. • <u>Möglichkeit der Gabe von SGLT2-Inhibitoren innerhalb der Studie</u> Sollte im Verlauf der Studie eine Indikation zur Gabe von SGLT2i gestellt werden, so sah das Studienprotokoll vor, dass die Einnahme der Studienmedikation beendet und die Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren begonnen werden konnte. Die Patienten verblieben in der Studie und in den Dossier-Endpunktauswertungen. 	<p>der Studie EMPA-KIDNEY 3,0% der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm und 1,7% der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eine Behandlung mit Dapagliflozin .</p> <p>In den ergänzend vorgelegten Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved war, mit Ausnahme der Studienmedikation im Interventionsarm, der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren, nicht erlaubt.</p> <p>Der fehlende bzw. minimale Einsatz von Dapagliflozin im Vergleichsarm der Studien ermöglichte in keiner der vier Studien eine Behandlung der CKD unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie, Herzinsuffizienz) im Sinne einer optimierten Standardtherapie entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie EMPA-KIDNEY sowie die ergänzend vorgelegten Daten zu Teilpopulationen der drei 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.</p> <p>Da die Studie EMPA-KIDNEY und die Teilpopulationen der Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Damit adressiert das Studiendesign in vorausschauender und besonderer Weise eine sich möglicherweise im Studienverlauf ergebende SGLT2i-Indikation.</p> <p>Zu Beginn der Studie war sichergestellt, dass all die Patienten, welche einer Behandlung mit SGLT2i bedurften, gänzlich von der Teilnahme an der Studie ausgenommen waren. Die Studie beschränkte sich somit auf diejenigen Patienten ohne initialen SGLT2i-Bedarf. Von diesen begannen im Studienverlauf 3,0% der Patienten im Vergleichsarm eine Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor (Dossier Modul 4A [2]). Insgesamt wurde durch die Zielrichtung und das Studiendesign der Studie EMPA-KIDNEY der optimalen patientenindividuellen Behandlung der Patienten auch unter Berücksichtigung von SGLT2-Inhibitoren umfassend Rechnung getragen.</p> <p>1.3 Stellenwert von SGLT2-Inhibitoren in der ZVT-Umsetzung ist verfahrensindividuell zu beurteilen</p> <p>Die unmittelbare Übertragung der ZVT-Anforderungen aus dem Finerenon-Verfahren erachtet Boehringer Ingelheim aus mehreren Gründen als nicht sachgerecht. Zum einen sind relevante Analogievoraussetzungen nicht gegeben und zum anderen liegen weitere verfahrensspezifische Aspekte vor, weshalb SGLT2-Inhibitoren vorliegend noch nicht als wesentlicher Bestandteil der ZVT-Umsetzung gelten können:</p>	<p>EMPEROR-Preserved keine Daten gegenüber der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie liefern, können die Studien nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Empagliflozin herangezogen werden. Dabei handelt es sich um eine Konsequenz, die sich aus dem schnellen therapeutischen Paradigmenwechsel im Sinne der Etablierung der SGLT2-Inhibitoren im vorliegenden Anwendungsgebiet ergeben hat und im vorliegenden Verfahren das Ergebnis "Zusatznutzen ist nicht belegt" begründet.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Sachverständigen im Stellungnahmeverfahren wird davon ausgegangen, dass beiden SGLT2-Inhibitoren, Empagliflozin und Dapagliflozin, zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz im deutschen Versorgungskontext ein ähnlicher therapeutischer Stellenwert zukommt.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Fehlen von Analogievoraussetzungen</u> Die Bewertungsmaßstäbe aus dem Finerenon-Beschluss können auf das vorliegende Verfahren nicht 1:1 übertragen werden. Die vorliegende Bewertungssituation unterscheidet sich maßgeblich von derjenigen Finerenons, insbesondere aufgrund der unterschiedlichen Wirkstoffklasse der zu bewertenden Substanzen, des Anwendungsgebietes und des Bewertungssettings. • <u>Verfahrensfairness und weitere verfahrensspezifische Aspekte</u> In einer erneuten Beratung³ wurde die bisherige ZVT durch den G-BA bestätigt (Beratungsgespräch 8. Februar 2023) [9]. Seither haben sich keine evidenzbezogenen Änderungen im Anwendungsgebiet der CKD ergeben, die eine Änderung der ZVT bedingen würden. Daher wäre eine ZVT-Änderung – insbesondere nach Dossiereinreichung – auch aus Gründen der Verfahrensfairness kritisch zu bewerten. Auch der Umstand, dass die geplanten Leitlinien-Updates erst auf Basis der aggregierten Evidenz aus DAPA-CKD und EMPA-KIDNEY 	

³ Eine frühe Beratung zu Fragen zum Studiendesign, zu Endpunkten und der zweckmäßigen Vergleichstherapie fand am 29. Mai 2017 statt (Vorgangsnummer 2017-B-035). Am 8. Februar 2023 fand ein erneutes Beratungsgespräch statt (Vorgangsnummer 2022-B-318).

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erstellt werden, weist darauf hin, dass SGLT2-Inhibitoren noch nicht als wesentlicher Bestandteil der ZVT gelten können.</p> <p>Daher ist in der vorliegenden Bewertungssituation der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren basierend auf formalen Aspekten noch nicht zwingend zu fordern.</p> <p>Aus diesen Gründen und um der Versorgungsrelevanz und dem besonderen Studiendesign der Studie EMPA-KIDNEY gerecht zu werden, ist die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie verfahrensindividuell zu prüfen.</p> <p>1.4 Empagliflozin zeigt patientenrelevante Vorteile über das gesamte untersuchte Patientenkollektiv</p> <p>Die Studienergebnisse der EMPA-KIDNEY belegen eindrücklich die prognoseverbessernde Wirksamkeit von Empagliflozin bei Patienten mit CKD gegenüber einer optimierten Standardtherapie. Konkret wird durch Empagliflozin insbesondere das Risiko für eine gravierende <i>Progression der Nierenerkrankung</i> und das Risiko für chronisches <i>Nierenversagen</i> maßgeblich und signifikant verringert. Des Weiteren senkt die Behandlung mit Empagliflozin das Risiko für <i>Gesamthospitalisierungen</i> und für <i>schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i>.</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Studienergebnisse belegen die Vorteile von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie über das gesamte Spektrum der untersuchten Population und konsistent über unterschiedliche Endpunkte und Endpunktkategorien hinweg. Effektmodifikationen, die zu einer abweichenden Aussage zum Zusatznutzen führen, wurden nicht beobachtet.</p> <p>1.5 Fazit</p> <p>Zusammenfassend wird durch die nach höchsten medizinisch-wissenschaftlichen und ethischen Standards geplante und durchgeführte EMPA-KIDNEY Studie eine maßgebliche Erweiterung der bisher verfügbaren Evidenz zur Behandlung der CKD erreicht.</p> <p>Die Studie untersuchte ein für Deutschland versorgungsrelevantes und praxisnahes Patientenkollektiv. Durch das besondere Studiendesign wurde die optimale patientenindividuelle Behandlung der CKD und relevanter Komorbiditäten – auch hinsichtlich der Therapie mit SGLT2-Inhibitoren – umfassend berücksichtigt. In EMPA-KIDNEY zeigen sich signifikant positive Effekte für patientenrelevante schwerwiegende Endpunkte über das gesamte untersuchte Spektrum der Patienten hinweg.</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Studie EMPA-KIDNEY ist daher in ihrer Gesamtheit in besonderem Maße für eine aussagekräftige Bewertung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet der CKD geeignet.	
S. I.9	<p>2 Eignung der Studie EMPA-KIDNEY für die Nutzenbewertung</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Dossierbewertung von Empagliflozin fest, dass ein Zusatznutzen von Empagliflozin im Anwendungsgebiet der CKD nicht belegt sei [6]. Dies begründet das IQWiG damit, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in den vorgelegten Studien nicht umgesetzt sei und keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt worden seien.</p> <p>Aus Sicht von Boehringer Ingelheim ist die Studie EMPA-KIDNEY geeignet, um die vorliegende Fragestellung umfassend zu beantworten und einen Zusatznutzen abzuleiten. Dies wird im Folgenden im Detail begründet.</p> <p>2.1 EMPA-KIDNEY stellt versorgungsrelevante praxisnahe neue Evidenz dar</p> <p>Die Studie EMPA-KIDNEY wurde unter wissenschaftlicher Leitung der Oxford University in Kollaboration² mit Boehringer Ingelheim International GmbH nach höchsten medizinisch-wissenschaftlichen sowie ethischen Maßstäben konzipiert, durchgeführt und ausgewertet. Die Studie war auf die</p>	Es wird auf die obigen Ausführungen verwiesen. Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Generierung versorgungsrelevanter, neuer Evidenz im Anwendungsgebiet der CKD ausgerichtet.</p> <p><u>Untersuchung eines breiten CKD-Patientenkollektivs</u></p> <p>In die Studie EMPA-KIDNEY wurde ein breites Patientenkollektiv mit CKD eingeschlossen. Es handelte sich dabei mehrheitlich um Patienten, die im Vergleich zur Versorgungsrealität in bisherigen CKD-Studien entweder deutlich unterrepräsentiert waren oder gar nicht untersucht wurden. Dies waren insbesondere Patienten ohne oder mit leichtgradiger Albuminurie, Patienten mit sehr niedriger eGFR, sowie Patienten für die Arzneimittel zur Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) nicht indiziert oder unverträglich waren.</p> <p>Außerdem wurden Patienten, bei denen die Wirksamkeit von SGLT2-Inhibitoren bereits belegt war, bewusst von der Studie ausgeschlossen: Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung und bei einer eGFR von >60 ml/min/1,73 m² konnten insofern nicht an der Studie teilnehmen. Diese Population war bereits Teil eines Nutzenbewertungsverfahrens mit positivem Zusatznutzenbeschluss [4].</p> <p>Auf Basis der Patientencharakteristika zeigt sich in der Studie EMPA-KIDNEY ein versorgungsrelevantes und praxisnahes Patientenkollektiv über ein</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>breites Albuminurie-Spektrum (A1-A3)⁴ sowie mit einer repräsentativen Verteilung der CKD-Ätiologien und relevanten Komorbiditäten.</p> <p><u>Unterschiede zur Studie DAPA-CKD</u></p> <p>Betrachtet man die beiden großen SGLT2-Inhibitor-Studien im Anwendungsgebiet der CKD, EMPA-KIDNEY und DAPA-CKD, so zeigt sich in EMPA-KIDNEY eine wesentlich breitere Population mit deutlich anderem Populationsschwerpunkt.</p> <p>Allein basierend auf den renalen Ein- und Ausschlusskriterien wären etwa 57% der Patienten der EMPA-KIDNEY-Studie nicht für eine Teilnahme an der Studie DAPA-CKD geeignet gewesen⁵. Aber auch die grundsätzlich geeigneten übrigen 43% der Patienten aus EMPA-KIDNEY weichen hinsichtlich wichtiger prognoserelevanter Patientencharakteristika deutlich von der Gesamtpopulation der DAPA-CKD-Studie ab⁶. So ist bei diesen Patienten aus EMPA-KIDNEY der Anteil mit Diabetes mellitus Typ 2 und/oder kardiovaskulären Erkrankungen (CVD) wesentlich geringer und</p>	

4 EMPA-KIDNEY Gesamtpopulation: Stadium A1 (<30 mg/g): 1.328 (20,1%) der Patienten; Stadium A2 (Mikroalbuminurie, ≥30 bis ≤300 mg/g): 1.864 (28,2%) der Patienten; Stadium A3 (Makroalbuminurie, >300 mg/g): 3.417 (51,7%) der Patienten; Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis (UACR) in der Gesamtpopulation im Median 329,35 mg/g

5 Patienten mit eGFR <25 oder >75 ml/min/1,73 m² oder mit UACR <200 oder >5000 mg/g

6 Unterschiede zwischen den Patienten aus EMPA-KIDNEY (die aufgrund der renalen Kriterien in die DAPA-CKD Studie hätten eingeschlossen werden können) versus DAPA-CKD hinsichtlich wesentlicher prognoserelevanter Parameter: T2DM 38,4% vs 67,5%; CVD 19,7% vs 37,4%; T2DM + CVD 12,5% vs 29,8% (1.281 von 4.304 Patienten); Albuminurie (Median) 794,3 mg/g vs 949,3 mg/g [10].

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Patienten haben niedrigere Albuminurie-Werte als in DAPA-CKD.</p> <p>Ausgehend hiervon weisen die Patientenkollektive der beiden Studien EMPA-KIDNEY und DAPA-CKD insgesamt ein deutlich unterschiedliches kardiovaskuläres Risikoprofil auf⁷. Auch hinsichtlich weiterer Aspekte unterscheiden sich die beiden Studien. So konnten an der EMPA-KIDNEY Studie auch Patienten teilnehmen, für die eine Therapie mit RAAS-Hemmern nicht indiziert oder unverträglich war.</p> <p>Aufgrund der breiteren und unterschiedlichen Population ergänzt und erweitert die Studie EMPA-KIDNEY die Evidenz aus DAPA-CKD. Insofern wurden die entsprechenden Leitlinien basierend auf der Studie DAPA-CKD allein noch nicht aktualisiert [11, 12]. Erst die aggregierte Evidenz aus DAPA-CKD und EMPA-KIDNEY im Anwendungsgebiet CKD führt zu einer Planung eines Leitlinienupdates (KDIGO – Public Review Draft [8]).</p> <p>Zusammenfassend wird deutlich, dass aufgrund der unterschiedlichen Studienpopulationen ein Vergleich der Wirkstoffe Empagliflozin und Dapagliflozin untereinander wenig sinnvoll erscheint gegenüber der</p>	

⁷ Entsprechend zeigen sich teilweise unterschiedliche Ereignis-Inzidenzraten und Endpunkteffekte in EMPA-KIDNEY und DAPA-CKD. Bei Hinzunahme von Risikopatienten kann eine Annäherung an das kardiovaskuläre Risikoprofil erreicht und auch für Empagliflozin ein signifikanter Mortalitätsvorteil gezeigt werden (siehe Metaanalyse aus EMPA-KIDNEY und der CKD-Population aus EMPA-REG OUTCOME in Modul 4, Abschnitt 4.1) [2].

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aggregierten Betrachtung der Evidenz, um den Wert von SGLT2-Inhibitoren für die Therapie der CKD zu beurteilen [13].</p> <p>2.2 Besonderes Studiendesign zur optimalen Behandlung der Patienten in der Studie unter Berücksichtigung einer möglichen Indikation von SGLT2-Inhibitoren</p> <p>Das IQWiG stellt in der Dossierbewertung von Empagliflozin fest, dass in der vorgelegten Evidenz ein Einsatz von SGLT2-Inhibitoren nicht möglich gewesen sei [6].</p> <p>Konkret geht das IQWiG in seiner Nutzenbewertung davon aus, dass in der Studie EMPA-KIDNEY – mit Ausnahme der Studienmedikation im Interventionsarm – der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren prinzipiell nicht erlaubt bzw. verboten gewesen sei. Daher sei in der Studie keine Behandlung der CKD unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) im Sinne einer optimierten Standardtherapie entsprechend der ZVT ermöglicht worden.</p> <p>Im Folgenden legt Boehringer Ingelheim dar, dass dies nicht zutreffend ist: In der Studie EMPA-KIDNEY wurde die leitliniengerechte und angemessene patientenindividuelle Behandlung der CKD, der kardiovaskulären</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Risikofaktoren sowie anderer bei CKD häufiger Komorbiditäten durch das Studienprotokoll bestmöglich vorgegeben. Insbesondere wurde im Studiendesign auch die mögliche Indikation von SGLT2-Inhibitoren umfassend berücksichtigt, um auch diesbezüglich eine optimale Behandlung der Patienten zu gewährleisten.</p> <p>2.2.1 Vorgaben zur patientenindividuellen Behandlung der CKD und Komorbiditäten</p> <p>Wie im Dossier beschrieben, gab das Studienprotokoll [2, 7] den Prüfarzten vor, die Studienteilnehmer mit dem besten Therapiestandard gemäß lokalen, nationalen und internationalen Leitlinien zu behandeln. Dies schloss explizit das angemessene Management des Risikos der Progression der Nierenerkrankung und des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen ein, sowie die Behandlung anderer Komplikationen bzw. Komorbiditäten, die häufig im Zusammenhang mit einer CKD auftreten (z. B. Knochenstoffwechselstörungen, renale Anämie, metabolische Azidose) und beeinflussbarer Risikofaktoren, wie die Einstellung des Blutdrucks, die Behandlung von Dyslipoproteinämie und die glykämische Kontrolle (bei Patienten mit Diabetes mellitus).</p> <p>Die gelungene Umsetzung zeigt sich anhand der guten Zielwerterreichung [2] und beispielsweise auch anhand des hohen Anteils an Patienten mit</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>RAAS-Hemmung (im Studienverlauf 87,4% im Vergleichsarm) und GLP1 (Glucagon-like Peptide 1)-Rezeptoragonisten (im Studienverlauf erhielten im Vergleichsarm 19,0% der Patienten, die medikamentös antidiabetisch behandelt wurden, eine Therapie mit GLP1-Rezeptoragonisten) [2].</p> <p>2.2.2 Vorgaben zur Berücksichtigung einer möglichen Indikation von SGLT2-Inhibitoren – sowohl zu Studienbeginn als auch im Studienverlauf</p> <p><u>Besonderheiten des Studiendesigns der EMPA-KIDNEY Studie</u></p> <p><i>Einschluss von Patienten ohne SGLT2-Inhibitor-Bedarf</i></p> <p>Ein explizites Einschlusskriterium sah vor, dass nur Patienten für die Teilnahme an der Studie EMPA-KIDNEY geeignet sind, die bei Einschluss in die Studie keiner Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor bedurften. Dies war von den Prüfern explizit zu bestätigen.</p> <p><i>Ausschluss von Patienten mit belegter SGLT2-Inhibitor Evidenz</i></p> <p>Zusätzlich wurde über die Ausschlusskriterien gewährleistet, dass konkret Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung in der Anamnese und eGFR >60 ml/min/1,73 m² nicht an der Studie teilnehmen konnten. Hintergrund</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hierfür war, dass diese Patienten unter anderem in der Studie EMPA-REG OUTCOME bereits umfangreich untersucht worden waren⁸ [14].</p> <p><i>Möglichkeit der Gabe von SGLT2-Inhibitoren innerhalb der Studie</i></p> <p>In der Studie EMPA-KIDNEY gab es keine Einschränkungen der medikamentösen Therapien. Auch SGLT2-Inhibitoren konnten im Rahmen der Studie gegeben werden, falls sich im Studienverlauf eine neue Indikation für die Verschreibung von SGLT2-Inhibitoren ergab, beispielsweise als Teil des aktuellen Versorgungsstandards zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse. Um zu vermeiden, dass SGLT2-Inhibitoren zusätzlich zur Studienmedikation (und damit möglicherweise zusätzlich zu Empagliflozin) gegeben werden, sah das Protokoll vor, dass die Studienmedikation in diesem Falle abgesetzt und eine Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren begonnen werden sollte. Die Patienten verblieben weiter in der Studie und wurden in die im Dossier vorgelegten Endpunkt-Auswertungen eingeschlossen [2].</p> <p>Zusammenfassend lässt sich festhalten: Zu Beginn der Studie war sichergestellt, dass all die Patienten, welche einer Behandlung mit SGLT2i bedurften, gänzlich von der Teilnahme an der Studie ausgenommen waren. Die Studie beschränkte sich somit auf diejenigen Patienten ohne initialen</p>	

⁸ Diese Patientenpopulation durchlief bereits die Nutzenbewertung und wurde mit einem beträchtlichem Zusatznutzen von Empagliflozin bewertet [4].

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>SGLT2-Bedarf. Von diesen begannen im Studienverlauf 3,0% der Patienten im Vergleichsarm eine Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor (Dossier Modul 4 [2]).</p> <p><u>Diskussion des Studiendesigns der EMPA-KIDNEY</u></p> <p>Durch die spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien wurde in der Studie EMPA-KIDNEY sichergestellt, dass ausschließlich Patienten in die Studie aufgenommen wurden, die keiner Therapie mit SGLT2i bedurften. Im Studienverlauf war eine Behandlung mit SGLT2i innerhalb der Studie möglich. Hierdurch setzt sich die EMPA-KIDNEY Studie von dem üblichen Vorgehen, Substanzen derselben Wirkstoffklasse zu verbieten, ab und generiert zugleich Evidenz der höchsten Evidenzstufe (Ib) im Rahmen einer grundsätzlich verblindeten Studie.</p> <p>Durch die vorausschauenden Protokollvorgaben adressiert das Studiendesign in besonderer Weise sowohl eine mögliche Neudiagnose mit SGLT2i-Indikation als auch eine Weiterentwicklung des Zulassungsstatus bzw. der Leitlinienempfehlungen im Rahmen einer mehrjährigen Studie⁹ in einer chronischen Erkrankung.</p>	

⁹ EMPA-KIDNEY Studienbeginn: 01.02.2019, Studienende: 05.07.2022

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Damit adressiert das Studiendesign zwei wichtige Forderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie: den zulassungskonformen und patientenindividuellen Einsatz der Arzneimittel:</p> <p>Der Zulassungsstatus der weltweit auf dem Markt befindlichen SGLT2-Inhibitoren hat sich zu unterschiedlichen Zeitpunkten verändert. Daher ist bei einer sich im Studienverlauf neu ergebenden SGLT2i-Indikation die zulassungskonforme Auswahl der spezifischen Substanz durch den behandelnden Arzt für die Indikation konkret zu prüfen. Da es in der Studie EMPA-KIDNEY keine Einschränkungen hinsichtlich der Wahl des dann einzusetzenden SGLT2i gab, war der zulassungskonforme Einsatz möglich.</p> <p>Die „optimierte Standardtherapie“ sieht zudem einen patientenindividuellen Einsatz aller Wirkstoffe vor und zielt also insbesondere darauf, dass die erforderlichen Therapieoptionen im Rahmen der Studie eingesetzt werden können.</p> <p>Zusammenfassend wurde durch die Zielrichtung und das Design der Studie EMPA-KIDNEY das optimale Konzept gewählt, um eine mögliche Indikation von SGLT2-Inhibitoren in einer grundsätzlich verblindeten randomisierten kontrollierten Studie in einem realistischen Studiensetting zu adressieren.</p> <p>Durch den Fokus auf Patienten ohne initiale SGLT2i-Indikation und der Möglichkeit, im Studienverlauf bei Bedarf SGLT2i einzusetzen, wurde in der</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie EMPA-KIDNEY der optimalen patientenindividuellen und zulassungskonformen Behandlung der Patienten insbesondere auch unter Berücksichtigung von SGLT2-Inhibitoren umfassend Rechnung getragen. Somit wurden die Anforderungen der „optimierten Standardtherapie“ bestmöglich umgesetzt. Die Studie EMPA-KIDNEY ist daher in besonderem Maße geeignet, um die Fragestellung der vorliegenden Bewertungssituation zu beantworten und einen Zusatznutzen abzuleiten.</p> <p>2.3 Stellenwert von SGLT2-Inhibitoren in der ZVT-Umsetzung ist verfahrensindividuell zu beurteilen</p> <p>Seiner Bewertung legt das IQWiG eine weitere Annahme zugrunde, nach der die Übertragung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus dem G-BA Verfahren zu Finerenon angemessen sei.</p> <p>Zur Interpretation der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht das IQWiG die Tragenden Gründe zum Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA vom 17. August 2023 zu Finerenon im Anwendungsgebiet der CKD bei Typ-2-Diabetes heran. Das IQWiG betrachtet dieses Anwendungsgebiet als analog zu der vorliegend bewertungsrelevanten Indikation und ergänzt die Wirkstoffe, die zur Behandlung der CKD eingesetzt werden sollen, um SGLT2-Inhibitoren (im Speziellen Dapagliflozin) [6].</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die unmittelbare Übertragung der ZVT-Anforderungen aus dem Finerenon-Verfahren erachtet Boehringer Ingelheim aus mehreren Gründen als nicht sachgerecht. Zum einen sind relevante Analogievoraussetzungen nicht gegeben und zum anderen liegen weitere verfahrensspezifische Aspekte vor, weshalb SGLT2-Inhibitoren vorliegend noch nicht als wesentlicher Bestandteil der ZVT-Umsetzung gelten können:</p> <p><u>Fehlen von Analogievoraussetzungen</u></p> <p>Die vorliegende Bewertungssituation unterscheidet sich maßgeblich von derjenigen Finerenons, insbesondere hinsichtlich der folgenden Aspekte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Unterschiedliche Wirkstoffklasse (Finerenon)</u> Finerenon kann in Kombination mit einem SGLT2i als Teil der optimierten Standardtherapie eingesetzt werden, wohingegen die Kombination von Empagliflozin und einem anderen SGLT2i (wie Dapagliflozin) nicht angezeigt ist. Da Finerenon einer anderen Wirkstoffklasse angehört als Empagliflozin, ist die Bewertungssituation nicht hinreichend vergleichbar, um die Feststellungen zu Finerenon auch für die Nutzenbewertung von Empagliflozin heranzuziehen. 	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In diesem Sinne sieht auch § 6 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vor „für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten“. Dies ist auch im Hinblick auf die schnelle, sachgerechte und vergleichende Information des anwendenden Arztes aus den resultierenden Nutzenbewertungs-Beschlüssen relevant¹⁰.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Anwendungsgebiet und Bewertungssetting nicht vergleichbar</u> Finerenon ist lediglich zur Behandlung von Patienten mit CKD und Albuminurie in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen [15]. Hinsichtlich der Umsetzung der ZVT wird in der Finerenon-Bewertung insbesondere auf die Therapie mit GLP1-Rezeptorantagonisten <i>oder</i> SGLT2i abgehoben, und damit auf die diabetesbezogene Behandlung. Diese hat in der Studie EMPA-KIDNEY aufgrund der maßgeblich unterschiedlichen Population¹¹ insgesamt einen wesentlich geringeren Stellenwert. 	

¹⁰ Diese Eindeutigkeit ist nicht nur bezüglich unterschiedlicher Zusatznutzen-Aussagen innerhalb einer Substanzklasse von Bedeutung. Auch die Vermeidung von unterschiedlichen Zusatznutzen-Aussagen, die sich aus der Re-Bewertung von Teilpopulationen für ein und dasselbe Arzneimittel trotz konsistenter Endpunktergebnisse ergeben können, wäre wünschenswert.

¹¹ Es konnten nur Patienten an der Studie EMPA-KIDNEY teilnehmen, die keiner Therapie mit SGLT2-Inhibitoren bedurften (siehe Abschnitt 2.1).

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Übertragung der Bewertungsmaßstäbe aus dem Finerenon-Beschluss unterliegt daher deutlichen Limitationen.</p> <p><u>Verfahrensfairness und weitere verfahrensspezifische Aspekte</u></p> <p>Zudem ist zu berücksichtigen, dass zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung am 28. Juli 2023 der G-BA-Beschluss zu Finerenon vom 17. August 2023 noch nicht vorlag. Die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung maßgebliche ZVT war diejenige, die in der erneuten Beratung³ zur ZVT durch den G-BA Anfang dieses Jahres bestätigt wurde, welche Boehringer Ingelheim ausgehend von der grundsätzlichen Verbindlichkeit der Beratung im Dossier berücksichtigt hat. Seither haben sich keine evidenzbezogenen Änderungen im Anwendungsgebiet der CKD ergeben.</p> <p>Insofern ist eine – insbesondere nach Dossiereinreichung stattfindende – ZVT-Änderung und daraus folgende inhaltliche Nichtbewertung der vorgelegten Evidenz durch das IQWiG auch aus Gründen der Verfahrensfairness kritisch zu bewerten.</p> <p>Auch der Umstand, dass die geplanten Leitlinien-Updates erst auf Basis der aggregierten Evidenz aus DAPA-CKD und EMPA-KIDNEY erstellt werden,</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>weist darauf hin, dass SGLT2-Inhibitoren noch nicht als wesentlicher Bestandteil der ZVT gelten können.</p> <p>Wäre ein umfangreicher Einsatz von SGLT2i/Dapagliflozin Ziel der ZVT-Umsetzung, so müsste dies auch direkt im Wortlaut der ZVT als „SGLT2-Inhibitor/Dapagliflozin zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie“ ausgedrückt werden.</p> <p>Daher ist in der vorliegenden Bewertungssituation der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren basierend auf formalen Aspekten noch nicht zwingend zu fordern.</p> <p>Aus diesen Gründen und um der Versorgungsrelevanz und dem besonderen Studiendesign der Studie EMPA-KIDNEY gerecht zu werden, ist die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie verfahrensindividuell zu prüfen.</p> <p>2.4 Empagliflozin zeigt patientenrelevante Vorteile über das gesamte untersuchte Patientenkollektiv</p> <p>Mit der Studie EMPA-KIDNEY wird eine wesentliche versorgungsrelevante Erweiterung der bisher verfügbaren Evidenz erreicht [13]. Die Ergebnisse der EMPA-KIDNEY Studie sind daher von besonderer therapeutischer Relevanz. Auf Basis der Studie wird erstmals eine Bewertung des</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusatznutzens über ein praxisnahes breites Spektrum von Patienten mit CKD ermöglicht.</p> <p>Die Studienergebnisse belegen eindrücklich die prognoseverbessernde Wirksamkeit von Empagliflozin bei Patienten mit CKD gegenüber einer optimierten Standardtherapie allein.</p> <p>Konkret wird durch Empagliflozin insbesondere das Risiko für eine gravierende <i>Progression der Nierenerkrankung</i> und das Risiko für chronisches <i>Nierenversagen</i> maßgeblich und signifikant verringert. Des Weiteren senkt die Behandlung mit Empagliflozin das Risiko für <i>Gesamthospitalisierungen</i> und für <i>schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression der Nierenerkrankung¹²: Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)] 0,64 [0,54; 0,76]; p<0,0001 • Nierenversagen¹³: HR [95%-KI] 0,73 [0,63; 0,85]; p<0,0001 • Gesamthospitalisierungen¹⁴: 	

12 Zeit bis zum (ersten) Auftreten einer dauerhaften Dialyse/Nierentransplantation, einer anhaltenden eGFR <10 ml/min/1,73 m², einer anhaltenden Reduktion der eGFR um ≥50% oder von renalem Tod

13 Zeit bis zum ersten Auftreten einer dauerhaften Dialyse/Nierentransplantation oder einer anhaltenden eGFR <15 ml/min/1,73 m²

14 Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Hospitalisierungen): HR [95%-KI] 0,86 [0,78; 0,95]; p=0,0025 - Hospitalisierungen jeglicher Ursache (erste Hospitalisierung): HR [95%-KI] 0,91 [0,83; 0,99]; p=0,0328 • Gesamtrate SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse¹⁵: Relatives Risiko (RR) [95%-KI] 0,92 [0,86; 0,99]; p=0,0233 <p>Die Studienergebnisse belegen die Vorteile von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie über das gesamte Spektrum der untersuchten Population und konsistent über unterschiedliche Endpunkte und Endpunktkategorien hinweg. Es sind keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu beobachten. Insbesondere wird die Evidenzlücke bei CKD-Patienten mit niedrigeren Albuminurie-Werten geschlossen, mit konsistenten Ergebnissen gegenüber der Gesamtpopulation¹⁶.</p> <p>Zusammenfassend ist die Studie EMPA-KIDNEY geeignet, um auf Basis der Gesamtpopulation einen Zusatznutzen von Empagliflozin für das Anwendungsgebiet der CKD abzuleiten.</p>	

15 SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse

16 Neue Analysen zum Schwellenwert von 200 (UACR <200; ≥200) zeigen konsistente Effekte ohne Effektmodifikation [16].

Literaturverzeichnis

1. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Jardiane®. Stand: Juli 2023; 2023.
2. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Empagliflozin (Jardiance®). Modul 4 A. Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6908/2023_07_28_Modul4A_Empagliflozin.pdf, aufgerufen am 14.11.2023.
3. 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, aufgerufen am 21.11.2023.
4. 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, aufgerufen am 14.11.2023.
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, aufgerufen am 21.11.2023.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Empagliflozin. (Niereninsuffizienz). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Projekt: A23-78 Version: 1.0 Stand: 30.10.2023 IQWiG-Berichte – Nr. 1670; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6910/2023-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin_D-960.pdf, aufgerufen am 14.11.2023.
7. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. EMPA-KIDNEY Trial Protocol. A multicentre international randomized parallel group double-blind placebo-controlled clinical trial of EMPAgliflozin once daily to assess cardio-renal outcomes in patients with chronic KIDNEY disease. Version 2.0. 2020-01-13; 2020.
8. KDIGO. KDIGO 2023 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Public review draft. July 2023; 2023. Verfügbar unter: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2023-CKD-Guideline-Public-Review-Draft_5-July-2023.pdf, aufgerufen am 14.11.2023.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-318: (inkl. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2022-B-318 Empagliflozin. Stand: Februar 2023); 2023.

10. Wheeler DC, Stefansson BV, Batiushin M, Bilchenko O, Cherney DZI, Chertow GM et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(10):1700–11. doi: 10.1093/ndt/gfaa234.
11. 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.
12. 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/053-048l_S3_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz__2021-01.pdf, aufgerufen am 14.11.2023.
13. Fernández-Fernandez B, Sarafidis P, Soler MJ, Ortiz A. EMPA-KIDNEY: expanding the range of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *Clin Kidney J* 2023; 16(8):1187–98. doi: 10.1093/ckj/sfad082.
14. 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.
15. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Kerendia® 10 mg/20 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2023; 2023.
16. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Auswertungen für die schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Empagliflozin (Jardiance®) zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz; 2023.

5.2 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	16.11.2023
Stellungnahme zu	Empagliflozin/Jardiance®
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Die Bayer Vital GmbH (Bayer) nimmt zu der am 01. November 2023 veröffentlichten Dossierbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) zu dem Wirkstoff Empagliflozin (Jardiance®) zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz (<i>chronic kidney disease</i>, CKD) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung.</p> <p>Bayer hat zur Behandlung von CKD-Patienten mit Albuminurie und Typ 2 Diabetes den ersten in der EU zugelassenen nicht-steroidalen selektiven Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten Finerenon (Kerendia®) entwickelt, dessen positive Nutzenbewertung basierend auf den beiden randomisierten, placebo-kontrollierten, multizentrischen, ereignisgesteuerten Phase-III-Doppelblindstudien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD am 17. August 2023 durch den G-BA veröffentlicht wurde (1, 2).</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist Bayer berechtigt, eine Stellungnahme zu dem aktuellen Verfahren einzureichen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.9 f, S. I.17 f	<p>Umsetzung der Zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studie EMPA-KIDNEY, EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved</p> <p><i>Anmerkung</i></p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Dossierbewertung zu dem Schluss, dass bedingt durch eine nicht ausreichend umgesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT), keine geeigneten Daten für eine Nutzenbewertung vorlägen. Hierzu bezieht sich das IQWiG auf den „aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse“ und geht davon aus, dass eine Behandlung der CKD neben Angiotensinkonversionsenzym-Hemmern oder Angiotensinrezeptorblockern auch den Einsatz von Natrium/Glukose-Cotransporter-2-Inhibitoren (SGLT2-Inhibitoren) (im Speziellen Dapagliflozin) umfassen sollte, „sofern diese zulassungskonform bei Begleiterkrankungen bzw. der Grunderkrankung angezeigt“ seien. Jedoch seien in den Studien EMPA-KIDNEY, EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved SGLT2-Inhibitoren (im Speziellen Dapagliflozin) neben der Studienmedikation im Interventionsarm nicht erlaubt gewesen und somit eine Behandlung „im Sinne einer optimierten Standardtherapie“ entsprechend, der durch den G-BA benannten zVT für die Grunderkrankung als auch der häufiger Komorbiditäten</p>	<p><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt</i></p> <p>In der Studie EMPA-KIDNEY war der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren zwar prinzipiell erlaubt, jedoch mussten die Patientinnen und Patienten daraufhin die Einnahme der Studienmedikation beenden. Es begannen im Studienverlauf der Studie EMPA-KIDNEY 3,0% der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm und 1,7% der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eine Behandlung mit Dapagliflozin .</p> <p>In den ergänzend vorgelegten Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved war, mit Ausnahme der Studienmedikation im Interventionsarm, der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren, nicht erlaubt.</p> <p>Der fehlende bzw. minimale Einsatz von Dapagliflozin im Vergleichsarm der Studien ermöglichte in keiner der vier Studien eine Behandlung der CKD unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie, Herzinsuffizienz) im Sinne einer optimierten Standardtherapie entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie EMPA-KIDNEY sowie die ergänzend vorgelegten Daten zu Teilpopulationen der drei Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie), als nicht umgesetzt einzuschätzen (3).</p> <p><i>Stellungnahme</i></p> <p>Diese Bewertung ist aus Sicht von Bayer nicht nachvollziehbar.</p> <p>Im Rahmen der Studien EMPA-KIDNEY, EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved konnten die Hintergrundtherapien jeweils in beiden Studienarmen gemäß den lokalen Therapiestandards und den geltenden Leitlinien patientenindividuell angepasst werden. Davon umfasst waren sowohl Neuintroduktionen von Arzneimitteln als auch die Dosisoptimierung der bestehenden Medikation. Für Studienteilnehmer der EMPA-KIDNEY Studie wurde außerdem sichergestellt, dass alle Patienten ausreichend mit Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Hemmern behandelt wurden (3, 4). Von einer patientenindividuellen und optimierten Therapie der CKD und der zugrundeliegenden Erkrankungen ist somit uneingeschränkt auszugehen, sowie durch das Studiendesign ermöglicht. Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass Leitlinien allgemeine Empfehlungen für den Behandlungsrahmen der Ärzte in den jeweiligen Indikationen abbilden. Weitere Therapieoptionen greifen Leitlinien in Form von therapeutischen Algorithmen auf. Sofern Patienten mit einer bestehenden individuell optimierten Standardtherapie bereits die Therapieziele erfüllen, besteht</p>	<p>Preserved sind daher für die Bewertung des Zusatznutzens für die vorliegende Fragestellung nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist.</p> <p>Da die Studie EMPA-KIDNEY und die Teilpopulationen der Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved keine Daten gegenüber der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie liefern, können die Studien nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Empagliflozin herangezogen werden. Dabei handelt es sich um eine Konsequenz, die sich aus dem schnellen therapeutischen Paradigmenwechsel im Sinne der Etablierung der SGLT2-Inhibitoren im vorliegenden Anwendungsgebiet ergeben hat und im vorliegenden Verfahren das Ergebnis "Zusatznutzen ist nicht belegt" begründet.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Sachverständigen im Stellungnahmeverfahren wird davon ausgegangen, dass beiden SGLT2-Inhibitoren, Empagliflozin und Dapagliflozin, zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz im deutschen Versorgungskontext ein ähnlicher therapeutischer Stellenwert zukommt.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>innerhalb dieser Algorithmen keine Veranlassung, die Therapie weiter anzupassen bzw. zu optimieren.</p> <p>Weiter ist festzustellen, dass erst seit kurzer Zeit und nach Abschluss der Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved beziehungsweise nur für einen limitierten Zeitraum während der EMPA-KIDNEY Studie eine von der Europäischen Arzneimittel-Agentur geprüfte und zugelassene Indikation für die Behandlung der CKD mit dem SGLT2-Inhibitoren Dapagliflozin vorlag (4, 5). Dapagliflozin erhielt die europäische Zulassung zur Behandlung der CKD am 05.08.2021(5, 6).</p> <p>Weiter merkt Bayer hierzu an, dass das zu bewertende Arzneimittel Empagliflozin selbst ein SGLT2-Inhibitor und die Studien EMPA-KIDNEY, EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved verblindete RCTs sind, in denen Empagliflozin im Interventionsarm der Studien in Kombination mit einer optimierten Standardtherapie angewendet wurde (3, 4). Der Einsatz eines weiteren SGLT2-Inhibitors (wie z. B. Dapagliflozin) zur Behandlung der Grunderkrankung oder der häufigen Komorbiditäten war daher nicht angezeigt, da dann eine Behandlung der Patienten im Interventionsarm mit zwei SGLT2-Inhibitoren zur gleichen Zeit nicht hätte ausgeschlossen werden können.</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung</i></p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die im jeweiligen patientenindividuellen Kontext vorgenommenen Anpassungen der Begleitmedikation in den Studien EMPA-KIDNEY, EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved entsprechen der Optimierung der Standardtherapie der CKD und der Begleiterkrankungen, die der G-BA als zVT für Empagliflozin im Anwendungsgebiet CKD festgelegt hat. Die Ergebnisse der Studien sollten dementsprechend für die Nutzenbewertung von Empagliflozin uneingeschränkt herangezogen werden.	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Finerenon (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes, Stadium 1 und 2 mit Albuminurie)*. [Verfügbar unter <https://wwwg-bade/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/927/#beschluesse>; Zugriff 16/11/2023]. 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Finerenon (Chronische Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes, Stadium 3 und 4 mit Albuminurie)*. [Verfügbar unter <https://wwwg-bade/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/928/#beschluesse>; Zugriff 16/11/2023]. 2023.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG Bericht- Nr. 1670., Empagliflozin (Niereninsuffizienz)--Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag: A23-78; 30.10.2023; Version 1.0*. [Verfügbar unter: <https://wwwg-bade/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/981/#nutzenbewertung>; Zugriff 16/11/2023]. 2023.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz); Dossier Modul 4A*. [Verfügbar unter <https://wwwg-bade/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/981/#dossier>; Zugriff 16/11/2023]. 2023.
5. AstraZeneca 2022. Fachinformation Forxiga®. Stand Juli 2022.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz)*. [Verfügbar unter <https://wwwg-bade/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/734/#beschluesse>; Zugriff 16/11/2023]. 2022.

5.3 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	17. November 2023
Stellungnahme zu	Empagliflozin / Jardiance®
Stellungnahme von	<i>Novo Nordisk Pharma GmbH Christian Hartmann Isaac-Fulda-Allee 24 55124 Mainz Mail: cthx@novonordisk.com Mobil: +49 162 3454148</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.11.2023 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung [1] für Empagliflozin (Jardiance®) in dem Anwendungsgebiet Chronische Niereninsuffizienz (CKD) von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk) nimmt im Folgenden Stellung.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Einbezug von medizinischen Fachgesellschaften</p> <p>Das IQWiG kann im Rahmen einer Nutzenbewertung einen externen Sachverständigen hinzuziehen, der sich bei der Beantwortung von Fragen im Rahmen einer Dossierbewertung mit dem jeweiligen Fachwissen einbringt. Im Zuge der vom IQWiG aufgeführten Kritik bezüglich der Umsetzung der zVT erscheint es zusätzlich sinnvoll medizinische Fachgesellschaften frühzeitig in diesen Prozess einzubinden, um verschiedene Aspekte aus dem deutschen Versorgungsalltag zu beleuchten.</p>	
<p>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)</p> <p>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.</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zu dem Schluss: „Die vom pU vorgelegte Studie EMPA-KIDNEY sowie die ergänzend vorgelegten</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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.“</p> <p>Begründet wird diese Einschätzung damit, dass durch den Ausschluss von SGLT2-Inhibitoren (außer im Interventionsarm der Studien) „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“ gewährleistet ist.</p> <p>Im Hinblick auf die zugrundeliegenden Studiendesigns der vorgelegten placebokontrollierten RCTs mit einem SGLT2-Inhibitor im Interventionsarm, ist aus Sicht von Novo Nordisk die Anforderung des IQWiG, zur Behandlung der Begleiterkrankungen bzw. der Grunderkrankung auch SGLT2-Inhibitoren als Bestandteil der zVT aufzuführen, unmöglich umsetzbar.</p> <p>Novo Nordisk bittet daher um eine Erläuterung, wie der pU in diesem Falle eine adäquate Umsetzung der zVT hätte gewährleisten können.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Empagliflozin (Niereninsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung, Projekt: A23-78, Stand: 15.11.2023 [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Empagliflozin \(Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz\) - Gemeinsamer Bundesausschuss \(g-ba.de\)](#)

5.4 Stellungnahme DGfN, DDG, DGK, DGIM, DGPR

Datum	22.11.2023
Stellungnahme zu	Empagliflozin (Niereninsuffizienz)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaferkrankungen (DGPR)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Peter Mertens (Magdeburg), Prof. Dr. Christoph Wanner (Würzburg und Oxford), Prof. Dr. Baptist Gallwitz (Tübingen) Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland (Aachen), Prof. Dr. Bernd Nowak (Frankfurt a.M.), Prof. Dr. Michael Böhm (Homburg/Saar), Prof. Dr. Ulrich Laufs (Leipzig), Prof. Dr. Nikolaus Marx (Aachen), Prof. Dr. Tilmann Sauerbruch (Bonn), Prof. Dr. Georg Ertl (Würzburg), PD Dr. Kurt Bestehorn (Zell)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es wird vom G-BA 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.</p> <p>Es wird in der Nutzenbewertung angemerkt, dass nach Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine relevanten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier Dapagliflozin) für die vorliegende Fragestellung identifiziert wurden. Es wurde geschlussfolgert, daß die vom pU vorgelegten Studien nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber Dapagliflozin geeignet sind, da diese Vergleichstherapie in der Behandlung der CKD nicht einer optimierten Standardtherapie entsprach.</p> <p>In der vorliegenden Evaluierung wird Dapagliflozin, nach Publikation der Ergebnisse der DAPA-CKD Studie (1) und zulassungskonform im Gebiet ab Herbst 2020 berücksichtigt. Genau gesehen hat mit dem Beschluss vom 20.05.2021 der G-BA Dapagliflozin einen beträchtlichen Zusatznutzen bei chronischer Herzinsuffizienz und erst ab Februar 2022 Dapagliflozin in der Behandlung der chronischen Nierenerkrankung zugestanden.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Peter Mertens (Magdeburg), Prof. Dr. Christoph Wanner (Würzburg und Oxford), Prof. Dr. Baptist Gallwitz (Tübingen) Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland (Aachen), Prof. Dr. Bernd Nowak (Frankfurt a.M.), Prof. Dr. Michael Böhm (Homburg/Saar), Prof. Dr. Ulrich Laufs (Leipzig), Prof. Dr. Nikolaus Marx (Aachen), Prof. Dr. Tilmann Sauerbruch (Bonn), Prof. Dr. Georg Ertl (Würzburg), PD Dr. Kurt Bestehorn (Zell)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Ergänzung von SGLT2-Inhibitoren (im speziellen Dapagliflozin) als Vergleichstherapie ergab sich aus der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Beschlüssen des G-BA zu Finerenon vom 17.08.2023 (2) d.h. nach Ende der EMPA-KIDNEY Studie (3).</p> <p>Drei der vom pU zur Beurteilung eingeschlossene Studien werden als ergänzend beurteilt (d.h. waren bereits in früheren Nutzenbeurteilungsverfahren enthalten). Dies sind die EMPAREG-OUTCOME Studie (Studienzeitraum 30.08.2010 bis 13.04.2015), die EMPEROR-REDUCED Studie (Studienzeitraum 06.04.2017 bis 01.05.2020) und die EMPEROR-PRESERVED Studien (Studienzeitraum 27.03.2017 bis 26.04.2021), (4-7). Nur die EMPA-KIDNEY Studie (Studienzeitraum 01.02.2019 bis 05.07.2022) wurde als tragend beurteilt (3).</p> <p>Die hier aufgeführten Zeitpunkte der Studiendurchführung der EMPA-KIDNEY Studie zeigen eine 5-monatige Überschneidung mit der Zulassung von Dapagliflozin auf der Basis der Ergebnisse der DAPA-CKD Studie. Es wurde im Steuerungskomitee der EMPA-KIDNEY Studie diskutiert, dass ein drop-in von Dapagliflozin das Studienergebnis schmälern könnte. Dies war aber nicht der Fall, sodass gefolgert werden kann, dass die angemessene Vergleichstherapie, obwohl zugelassen, sich nicht sofort als Standardtherapie durchsetzte.</p> <p>Alle vom pU eingereichten 4 Studien (siehe oben) sind gemäß der IQWiG Beurteilung für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin</p>	<p><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt</i></p> <p>In der Studie EMPA-KIDNEY war der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren zwar prinzipiell erlaubt, jedoch mussten die Patientinnen und Patienten daraufhin die Einnahme der Studienmedikation beenden. Es begannen im Studienverlauf der Studie EMPA-KIDNEY 3,0% der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm und 1,7% der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eine Behandlung mit Dapagliflozin .</p> <p>In den ergänzend vorgelegten Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved war, mit Ausnahme der Studienmedikation im Interventionsarm, der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren, nicht erlaubt.</p> <p>Der fehlende bzw. minimale Einsatz von Dapagliflozin im Vergleichsarm der Studien ermöglichte in keiner der vier Studien eine Behandlung der CKD unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie, Herzinsuffizienz) im Sinne einer optimierten Standardtherapie entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie EMPA-KIDNEY sowie die ergänzend vorgelegten Daten zu Teilpopulationen der drei 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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Peter Mertens (Magdeburg), Prof. Dr. Christoph Wanner (Würzburg und Oxford), Prof. Dr. Baptist Gallwitz (Tübingen) Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland (Aachen), Prof. Dr. Bernd Nowak (Frankfurt a.M.), Prof. Dr. Michael Böhm (Homburg/Saar), Prof. Dr. Ulrich Laufs (Leipzig), Prof. Dr. Nikolaus Marx (Aachen), Prof. Dr. Tilmann Sauerbruch (Bonn), Prof. Dr. Georg Ertl (Würzburg), PD Dr. Kurt Bestehorn (Zell)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie (hier Dapagliflozin) nicht umgesetzt ist.</p> <p>Die Begründung lautet, dass der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) festgelegt hat. Nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse wird davon ausgegangen, dass eine Behandlung der chronischen Nierenerkrankung neben ACE-Hemmern oder AT-1-Rezeptorantagonisten 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 randomisierten kontrollierten Studien war, aus designtechnischen (Plazebo Kontrolle) Gründen, mit Ausnahme der Studienmedikation im Interventionsarm, der Einsatz von weiteren SGLT2-Inhibitoren ausgeschlossen. Der Ausschluss von SGLT2-Inhibitoren (außer im Interventionsarm der Studien) ermöglichte in keiner der 4 Studien eine Behandlung der chronischen Nierenerkrankung unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) im Sinne einer optimierten Standardtherapie entsprechend mit Dapagliflozin. Es wird verfahrenstechnisch vom IQWiG gefolgert, dass die vom pU vorgelegte Studie EMPA-KIDNEY sowie die ergänzend vorgelegten Daten zu Teilpopulationen der 3 Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-</p>	<p>Da die Studie EMPA-KIDNEY und die Teilpopulationen der Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved keine Daten gegenüber der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie liefern, können die Studien nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Empagliflozin herangezogen werden. Dabei handelt es sich um eine Konsequenz, die sich aus dem schnellen therapeutischen Paradigmenwechsel im Sinne der Etablierung der SGLT2-Inhibitoren im vorliegenden Anwendungsgebiet ergeben hat und im vorliegenden Verfahren das Ergebnis "Zusatznutzen ist nicht belegt" begründet.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Sachverständigen im Stellungnahmeverfahren wird davon ausgegangen, dass beiden SGLT2-Inhibitoren, Empagliflozin und Dapagliflozin, zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz im deutschen Versorgungskontext ein ähnlicher therapeutischer Stellenwert zukommt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Peter Mertens (Magdeburg), Prof. Dr. Christoph Wanner (Würzburg und Oxford), Prof. Dr. Baptist Gallwitz (Tübingen) Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland (Aachen), Prof. Dr. Bernd Nowak (Frankfurt a.M.), Prof. Dr. Michael Böhm (Homburg/Saar), Prof. Dr. Ulrich Laufs (Leipzig), Prof. Dr. Nikolaus Marx (Aachen), Prof. Dr. Tilmann Sauerbruch (Bonn), Prof. Dr. Georg Ertl (Würzburg), PD Dr. Kurt Bestehorn (Zell)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Reduced und EMPEROR-Preserved nicht für die Bewertung des Zusatznutzens auf der Basis eines festgelegten Protokolls für die in Auftrag gegebenen Fragestellung geeignet sind, da ein Vergleich von Dapagliflozin mit Empagliflozin nicht umgesetzt wurde.</p> <p>Die IQWiG Forderung allerdings, Dapagliflozin in der Therapie der chronischen Nierenerkrankung vor dem G-BA-Beschluß am 17.8.23 zu Dapagliflozin bei chronischer Nierenerkrankung als zweckmäßige Vergleichstherapie in der EMPA-KIDNEY-Studie umzusetzen, wäre off-label gewesen, da damals noch keine Studienergebnisse vorlagen, die SGLT2-Inhibitoren zulassungskonform zur Standardtherapie der chronischen Nierenerkrankung bei Typ 2 Diabetes mellitus gemacht hätten.</p> <p>Die AWMF unterstützte den G-BA bei der Anhörung der Fachgesellschaften in der Definition und dem Einbringen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, und sie koordinierte diesen Prozess. Die Nephrologie (DGfN) wurde bei der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mit einem Votum eingebunden. Der Grund könnte sein, dass positive Outcomestudien zur Erhaltung von Nierengesundheit oder der Progressionsverzögerung chronischer Nierenerkrankungen seit dem Jahr 2001 (AT-1 Rezeptorantagonisten Studien) nicht mehr erstellt werden konnten. Es hätte von Seiten der Fachgesellschaft (DGfN) hier durchaus den Einwand gegeben, dass eine zweckmäßige Vergleichstherapie bei einem sich sehr rasch entwickelnden Gebiet (Monate bis wenige Jahre) besonderen Kriterien genügen muss, d.h. ein direkter Vergleich, vom Studiendesign her</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Peter Mertens (Magdeburg), Prof. Dr. Christoph Wanner (Würzburg und Oxford), Prof. Dr. Baptist Gallwitz (Tübingen) Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland (Aachen), Prof. Dr. Bernd Nowak (Frankfurt a.M.), Prof. Dr. Michael Böhm (Homburg/Saar), Prof. Dr. Ulrich Laufs (Leipzig), Prof. Dr. Nikolaus Marx (Aachen), Prof. Dr. Tilmann Sauerbruch (Bonn), Prof. Dr. Georg Ertl (Würzburg), PD Dr. Kurt Bestehorn (Zell)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gesehen, gar nicht mehr möglich war. Es könnte die Aufgabe des IQWiG demnach sein die Daten beider SGLT2-Inhibitoren, Dapagliflozin und Empagliflozin, indirekt zu vergleichen. Wenn das IQWiG sich im Beurteilungsprozess formal gebunden sieht, dann müsste der Auftrag erweitert werden. Die Fachgesellschaften sehen nach dem abgeschlossenen Prozess nun den G-BA in einer besonderen Funktion, die sich von der IQWiG Beurteilung lösen müsste.</p> <p>Ein Alleinstellungsmerkmal der EMPA-KIDNEY Studie ist die Untersuchung einer großen Gruppe Nierenkranker ohne Typ 2 Diabetes Mellitus (z.B. Glomerulonephritis) und einer Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate) grösser als 20 ml/min/1,73m². Diese Subgruppen sind in der DAPA-CKD Studie nur gering vertreten und deshalb bei weitem nicht ausreichend untersucht. Die EMPA-KIDNEY Studie hatte dagegen aus ethischen Gesichtspunkten keinen nennenswerten Anteil von Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung oder Herzinsuffizienz eingeschlossen. DAPA-CKD und EMPA-KIDNEY sind komplementäre Studien, die durch die Untersuchung unterschiedlicher Patientenkollektive einen Mehrwert schaffen. Hier mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zu argumentieren wird der Sache nicht gerecht.</p> <p>Hypothesen: Es wäre laut IQWiG möglich gewesen Dapagliflozin, als Vergleichstherapie beim Design der EMPA-KIDNEY Studie in den Jahren 2016-2018, zu berücksichtigen. Allerdings waren die Ergebnisse von DAPA-CKD zu diesem Zeitpunkt noch nicht verfügbar. Das Design wäre eine Non-Inferiority Studie, ein Vergleich von Dapagliflozin mit</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Peter Mertens (Magdeburg), Prof. Dr. Christoph Wanner (Würzburg und Oxford), Prof. Dr. Baptist Gallwitz (Tübingen) Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland (Aachen), Prof. Dr. Bernd Nowak (Frankfurt a.M.), Prof. Dr. Michael Böhm (Homburg/Saar), Prof. Dr. Ulrich Laufs (Leipzig), Prof. Dr. Nikolaus Marx (Aachen), Prof. Dr. Tilmann Sauerbruch (Bonn), Prof. Dr. Georg Ertl (Würzburg), PD Dr. Kurt Bestehorn (Zell)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Empagliflozin. Das Erreichen von Superiority, in einem Wirkungsvergleich zweier Gliflozine - Empagliflozin und Dapagliflozin – ist allerdings auch durch eine massive Anhebung der Fallzahl nicht realistisch. Eine zweite Möglichkeit wäre eine Studienprotokolländerung gewesen, bei laufender EMPA-KIDNEY Studie. Diese Änderung, ein forciertes Einbringen von Dapagliflozin in den Plazeboarm der Studie, in die letzten 5 Monate der Laufzeit der Studie, hätte zu einem verfälschten Ergebnis geführt und damit die Studie entwertet. Wissenschaftlich gesehen ist dieser Ansatz kontraproduktiv, da die Interpretation der Endpunkte erschwert wäre.</p> <p>EMPA-KIDNEY ist eine Investigator initiierte Studie (IIT, Universität Oxford) mit dem Background Sponsor Boehringer Ingelheim Deutschland. Das Design der Studie wurde bewusst gewählt, um einen Mehrwert an Wissen zu erreichen, und nicht eine der DAPA-CKD ähnliche/identische Studie nachzubilden. Diese Studie hätte einen allenfalls marginalen wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn gebracht. Den Investigatoren, klinischen Forschern und Ärzten, die Freiheit des Designs durch spezielle Vorgaben zu nehmen ist nicht angebracht. Der Mehrwert von DAPA-CKD und EMPA-KIDNEY liegt im Studium von unterschiedlichen Patientenkollektiven. Der Vergleich der Ergebnisse führt zu einer Bereicherung im ärztlichen Handeln und ist letztendlich zum Wohl von Patienten.</p>	
Zusammenfassende Schlussfolgerungen	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Peter Mertens (Magdeburg), Prof. Dr. Christoph Wanner (Würzburg und Oxford), Prof. Dr. Baptist Gallwitz (Tübingen) Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland (Aachen), Prof. Dr. Bernd Nowak (Frankfurt a.M.), Prof. Dr. Michael Böhm (Homburg/Saar), Prof. Dr. Ulrich Laufs (Leipzig), Prof. Dr. Nikolaus Marx (Aachen), Prof. Dr. Tilmann Sauerbruch (Bonn), Prof. Dr. Georg Ertl (Würzburg), PD Dr. Kurt Bestehorn (Zell)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vorliegende Bewertung des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Empagliflozin, Niereninsuffizienz; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 03.11.2023]. URL: https://dx.doi.org/10.60584/A23-78) lehnen wir aus den oben genannten Gründen ab.</p> <p>Aufgrund formaler Vorgaben (zVT) vernachlässigt die Begutachtung des IQWiG wissenschaftliche und studientechnische Gesichtspunkte. Ein anderes Studiendesign hätte zum Zeitpunkt der Initiation der Studie keinen wissenschaftlichen oder versorgungsrelevanten Mehrwert gehabt. Der Vergleich mit Dapagliflozin wäre nicht möglich gewesen. In der vorliegenden Bewertung werden die aufgestellten formalen Vorgaben des G-BA ohne Abweichung, berücksichtigt. Diese sind aber nicht realistisch und können im vorliegenden Fall nicht angewendet werden. Dieser Evaluierung schließt sich auch der vom IQWiG ausgewählte medizinisch-fachlichen Berater (externer Sachverständiger) an, der gleichzeitig die Gesellschaft für Innere Medizin vertritt, aber nicht an der Erstellung des Dossiers beteiligt war. Der G-BA sollte unsere Argumente gegenüber dem Gutachten des IQWiGs zum Dossier des pU entsprechend würdigen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Peter Mertens (Magdeburg), Prof. Dr. Christoph Wanner (Würzburg und Oxford), Prof. Dr. Baptist Gallwitz (Tübingen) Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland (Aachen), Prof. Dr. Bernd Nowak (Frankfurt a.M.), Prof. Dr. Michael Böhm (Homburg/Saar), Prof. Dr. Ulrich Laufs (Leipzig), Prof. Dr. Nikolaus Marx (Aachen), Prof. Dr. Tilmann Sauerbruch (Bonn), Prof. Dr. Georg Ertl (Würzburg), PD Dr. Kurt Bestehorn (Zell)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-1446
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); Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz) [online]. 2022 [Zugriff: 19.08.2023]. URL: https://www.gba.de/downloads/40-268-8265/2022-02-17_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-713_TrG.pdf
3. Herrington W, Staplin N, Wanner C et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388:117-127
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(22): 2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
5. Packer M, Anker SD, Butler J et al. *N Engl J Med* 2020;383:1413-1424
6. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451-1461.
7. Packer M, Butler J, Zannad F et al Empagliflozin and Major Renal Outcomes in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;385:1531-1533

5.5 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	21.11.2023
Stellungnahme zu	Empagliflozin/Jardiance®
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1.11.2023 eine Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Empagliflozin (Jardiance®) von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG veröffentlicht [1].</p> <p>Empagliflozin ist im neuen Anwendungsgebiet zugelassen zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz (CKD) [2].</p> <p>Das Ziel des IQWiG Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei CKD, welche vom G-BA wie folgt definiert wurde:</p> <p>Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) [1].</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung auf Grundlage der EMPA-KIDNEY Studie sowie den ergänzend vorgelegten Daten zu Teilpopulationen der Studien EMPA-REF OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved Studien einen Zusatznutzen von Empagliflozin als nicht belegt [1].</p> <p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) ist mit Dapagliflozin (Forxiga®) in der Indikation der CKD vertreten, sodass AstraZeneca direkt von der Nutzenbewertung betroffen ist [3]. AstraZeneca möchte daher nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V Stellung zu der veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Empagliflozin (Jardiance®) nehmen [1].</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 1	<p><u>Zu Abschnitt 1.2 Verlauf des Projektes – Einbindung von externen Sachverständigen und Patientenorganisationen</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG beschreibt auf Seite 1 der Nutzenbewertung das Vorgehen zur Einbindung von externen Sachverständigen [1]:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p>AstraZeneca begrüßt, dass die Einbindung eines externen Sachverständigen erfolgt ist. Durch diese medizinisch-fachliche Einbindung wird sichergestellt, dass in der Nutzenbewertung der deutsche Versorgungskontext Berücksichtigung findet.</p> <p>Es ist jedoch in der Nutzenbewertung nicht ersichtlich, zu welchen spezifischen Themen die Einbindung des externen Sachverständigen erfolgt ist.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>AstraZeneca vertritt die Auffassung, dass eine transparente inhaltliche Darstellung des Ergebnisses der Diskussionen mit dem externen Sachverständigen in der Nutzenbewertung erfolgen sollte.</p> <p>Auf der Seite 1 der Nutzenbewertung heißt es weiter [1]:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p>Das IQWiG bindet bei der Berichterstellung (z.B. Dossierbewertung) direkt Betroffene (Patienten), indirekt Betroffene (Angehörige) sowie auch Patientenvertreter/-innen ein, um die Patientenperspektive mit in die Nutzenbewertung einfließen zu lassen [4].</p> <p>Diese Einbindung erfolgt durch die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den folgenden Themenbereichen: Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet und Erwartungen an eine neue Therapie.</p> <p>Grundsätzlich begrüßt AstraZeneca das Vorgehen des IQWiG, direkt und indirekt Betroffene sowie Patientenvertreter:innen einzubinden. Durch diese Einbindung kann der Behandlungsalltag in der Versorgung, in der das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt wird, realitätsnäher wiedergespiegelt werden. Eine Rückmeldung der angefragten Parteien erfolgte jedoch nicht.</p> <p>AstraZeneca vertritt die Auffassung, dass die Patientensicht bei diesem Anwendungsgebiet insbesondere vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs notwendig ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>AstraZeneca vertritt die Ansicht, dass eine obligatorische Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erfolgen muss. Das Ergebnis der Befragung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen sowie von externen Sachverständigen sollte für Außenstehende überprüfbar sein. Die Fragen des IQWiG, die Antworten und die möglicherweise zustande gekommenen Diskussionen sollten nachvollziehbar und transparent in der Nutzenbe-wertung veröffentlicht werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin (Niereninsuffizienz); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 09.11.2023]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-78>.
2. Europäische Arzneimittelagentur (EMA), Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels – Empagliflozin (Jardiance). 2023
3. Europäische Arzneimittelagentur (EMA), Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels – Dapagliflozin (Forxiga). 2023
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Fragebogen zur Beschreibung einer Erkrankung und deren Behandlung für Betroffene (Stand: 08/2021) - Beteiligung an der frühen Nutzenbewertung des IQWiG. 2021.

5.6 Stellungnahme des vfa

Datum	22.11.2023
Stellungnahme zu	Empagliflozin (Jardiance)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2023 eine Nutzenbewertung zu Empagliflozin (Jardiance) von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Empagliflozin im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) fest. Ergänzend verweist der G-BA darauf, dass in den vorliegenden Leitlinien sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimittel genannt werden. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an. Begründet wird dies mit der unzureichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Hier geht das IQWiG davon aus, dass diese angesichts der aktuellen Beschlusspraxis des G-BA auch den Einsatz von SGLT2-Inhibitoren (im Speziellen Dapagliflozin) umfasse. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen insb. aufgrund der Therapievorteile bei der Progression der Nierenerkrankung, dem Risiko für chronisches Nierenversagen, des Risikos für Gesamthospitalisierungen und für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.</p>	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherche-strategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.7 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	22.11.2023
Stellungnahme zu	Empagliflozin/Jardiance®
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH



Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Am 24. Juli 2023 wurde die Zulassung von Empagliflozin (Jardiance®) auf die Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) erweitert [1].</p> <p>Mit dem Dossier wurde als bewertungsrelevante Evidenz die Studie EMPA-KIDNEY vorgelegt (Hauptevidenz) und als supportive Evidenz die jeweiligen CKD-Teilpopulationen aus den bereits nutzenbewerteten Studien EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved [2].</p> <p>Die Ergebnisse der CKD-Teilpopulationen der supportiven Studien bestätigen den bereits in den jeweiligen Erstbewertungen festgestellten Zusatznutzen¹ [3–5]. Bereits auf Basis der bereits durchgeführten Nutzenbewertungen kann somit von einer hinreichenden Übertragbarkeit des Zusatznutzens der jeweiligen Gesamtpopulation auf Patienten mit CKD ausgegangen werden. Dies ist konsistent mit den Ergebnissen der EMPA-KIDNEY Studie, in der sich keine relevanten Effektmodifikationen für die Merkmale Herzinsuffizienz und Diabetesstatus zeigen. Eine Re-Bewertung der supportiv vorgelegten Evidenz trägt somit nicht zum zusätzlichen Erkenntnisgewinn bei.</p>	<p>Es wird auf die obigen Ausführungen zur Stellungnahme von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG verwiesen.</p>

1 Der mögliche Einfluss einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Studienergebnisse wurde bereits in den jeweiligen **Erstbewertungen** in entsprechenden Subgruppen-Analysen in den zugehörigen Dossiers untersucht. Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, definiert als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥ 45 – < 60 und < 45 ml/min/1,73 m² (EMPA-REG OUTCOME) bzw. < 60 ml/min/1,73 m² (EMPEROR-Studien) wurden keine relevanten Effektmodifikationen beobachtet und kein von der jeweiligen Gesamtpopulation abweichender Zusatznutzen festgestellt [3–5].

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Folgenden wird daher insbesondere auf die neue, als Hauptevidenz vorgelegte Studie EMPA-KIDNEY eingegangen.</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stellt in seiner Dossierbewertung fest, dass ein Zusatznutzen von Empagliflozin im Anwendungsgebiet der CKD nicht belegt sei [6]. Dies begründet das IQWiG damit, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) in den vorgelegten Studien nicht umgesetzt sei und keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt worden seien.</p> <p>Im Folgenden nimmt die Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend „Lilly“) zu der Dossierbewertung des IQWiG von Empagliflozin (Jardiance®) im neuen Anwendungsgebiet der chronischen Niereninsuffizienz Stellung und legt dar, dass insbesondere aus folgenden Gründen die Studie EMPA-KIDNEY äußerst relevant sowie geeignet für die Nutzenbewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet der CKD ist und ein Zusatznutzen belegt ist:</p> <ul style="list-style-type: none">• Mit der Studie EMPA-KIDNEY wird eine wesentliche versorgungsrelevante und praxisnahe Erweiterung der bisher verfügbaren Evidenz im Anwendungsgebiet der CKD erreicht. Die Ergebnisse der Studie EMPA-KIDNEY sind daher von besonderer therapeutischer Relevanz für die betroffenen Patienten.• Die Studie EMPA-KIDNEY wurde von der Oxford University in Kollaboration mit der Boehringer Ingelheim International GmbH nach höchsten medizinisch-wissenschaftlichen und ethischen Standards	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<p>geplant, durchgeführt und ausgewertet</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durch Studiendesign und Protokollvorgaben ist in EMPA-KIDNEY die optimierte Standardtherapie auch unter Berücksichtigung von SGLT2 (natriumabhängiger Glukose-Cotransporter2)-Inhibitoren umgesetzt. • In der verfahrensindividuellen Betrachtung können SGLT2-Inhibitoren (SGLT2i) auch aufgrund formaler Aspekte noch nicht wesentlicher Bestandteil der ZVT-Umsetzung für EMPA-KIDNEY sein. • Die Vorteile von Empagliflozin auf patientenrelevante Endpunkte erstrecken sich über das gesamte in EMPA-KIDNEY untersuchte Patientenkollektiv. <p>Tabelle 3: Inhaltsübersicht</p> <table border="1" data-bbox="165 938 1099 1343"> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 938 309 1038">1</td> <td data-bbox="309 938 1099 1038">Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1038 309 1139">1.1</td> <td data-bbox="309 1038 1099 1139">EMPA-KIDNEY stellt versorgungsrelevante praxisnahe neue Evidenz dar</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1139 309 1240">1.2</td> <td data-bbox="309 1139 1099 1240">Gabe von SGLT2-Inhibitoren in EMPA-KIDNEY grundsätzlich möglich</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1240 309 1343">1.3</td> <td data-bbox="309 1240 1099 1343">Stellenwert von SGLT2-Inhibitoren in der ZVT-Umsetzung ist verfahrensindividuell zu beurteilen</td> </tr> </tbody> </table>	1	Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme	1.1	EMPA-KIDNEY stellt versorgungsrelevante praxisnahe neue Evidenz dar	1.2	Gabe von SGLT2-Inhibitoren in EMPA-KIDNEY grundsätzlich möglich	1.3	Stellenwert von SGLT2-Inhibitoren in der ZVT-Umsetzung ist verfahrensindividuell zu beurteilen	
1	Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme								
1.1	EMPA-KIDNEY stellt versorgungsrelevante praxisnahe neue Evidenz dar								
1.2	Gabe von SGLT2-Inhibitoren in EMPA-KIDNEY grundsätzlich möglich								
1.3	Stellenwert von SGLT2-Inhibitoren in der ZVT-Umsetzung ist verfahrensindividuell zu beurteilen								

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1.4	Empagliflozin zeigt patientenrelevante Vorteile über das gesamte untersuchte Patientenkollektiv	
1.5	Fazit	
2	Eignung der Studie EMPA-KIDNEY für die Nutzenbewertung	
2.1	EMPA-KIDNEY stellt versorgungsrelevante praxisnahe neue Evidenz dar	
2.2	Besonderes Studiendesign zur optimalen Behandlung der Patienten in der Studie unter Berücksichtigung einer möglichen Indikation von SGLT2-Inhibitoren	
2.2.1	Vorgaben zur patientenindividuellen Behandlung der CKD und Komorbiditäten	
2.2.2	Vorgaben zur Berücksichtigung einer möglichen Indikation von SGLT2-Inhibitoren – sowohl zu Studienbeginn als auch im Studienverlauf	
2.3	Stellenwert von SGLT2-Inhibitoren in der ZVT-Umsetzung ist verfahrensindividuell zu beurteilen	
2.4	Empagliflozin zeigt patientenrelevante Vorteile über das gesamte untersuchte Patientenkollektiv	

Tabelle 4: Abkürzungsverzeichnis

Bedeutung	Abkürzung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz)
CVD	Cardiovascular Disease (kardiovaskuläre Erkrankung)
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
GmbH & Co. KG	Gesellschaft mit beschränkter Haftung & Compagnie Kommanditgesellschaft
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KI	Konfidenzintervall
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
RR	Risk Ratio (Relatives Risiko)	
SGLT2	Sodium-Glucose-linked Transporter 2 (natriumabhängiger Glukose-Cotransporter 2)	
SGLT2i	SGLT2-Inhibitor	
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)	
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2	
UACR	Urine Albumin-Creatinine Ratio (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis)	
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 1.9	<p>1 Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme</p> <p>Boehringer Ingelheim hat im Dossier zur frühen Nutzenbewertung als Hauptevidenz die bewertungsrelevante Studie EMPA-KIDNEY vorgelegt [2].</p> <p>Die Studie wurde unter akademischer Leitung der Oxford University in Kollaboration² mit der Boehringer Ingelheim International GmbH als Sponsor nach höchsten medizinisch-wissenschaftlichen und ethischen Standards geplant, durchgeführt und ausgewertet.</p> <p>Die Annahme des IQWiG, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie EMPA-KIDNEY nicht umgesetzt sei, da diese – in Analogie zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu Finerenon – auch den Einsatz von SGLT2-Inhibitoren (im Speziellen Dapagliflozin) umfasse, jedoch SGLT2-Inhibitoren in der vorgelegten Evidenz prinzipiell nicht erlaubt bzw. verboten gewesen seien, ist aus mehreren Gründen nicht zutreffend [6].</p>	

² Aus dem EMPA-KIDNEY Clinical Trial Protocol: "Responsibilities: The study was initiated by the University of Oxford and developed in a collaboration with Boehringer Ingelheim, which has provided funding for the trial. Boehringer Ingelheim, the sponsor of this trial, has delegated responsibility for the conduct, analysis and reporting of the trial to the University of Oxford." [2, 7].

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Folgenden legt die Lilly Deutschland GmbH dar, dass die Studie EMPA-KIDNEY in besonderem Maße geeignet ist, um für die vorliegende Fragestellung einen Zusatznutzen zu begründen.</p> <p>1.1 EMPA-KIDNEY stellt versorgungsrelevante praxisnahe neue Evidenz dar</p> <p>Die Studie EMPA-KIDNEY war auf die Generierung versorgungsrelevanter, neuer Evidenz im Anwendungsgebiet der CKD ausgerichtet. In die Studie wurde ein breites Patientenkollektiv mit CKD eingeschlossen. Dabei handelt es sich mehrheitlich um Patienten, die im Vergleich zur tatsächlichen Versorgungsrealität in bisherigen CKD-Studien entweder gar nicht untersucht wurden oder deutlich unterrepräsentiert waren. So ergab sich in der Studie EMPA-KIDNEY ein praxisnahes Patientenkollektiv über ein breites Albuminurie-Spektrum sowie mit einer versorgungsnahen Verteilung der CKD-Ätiologien und relevanten Komorbiditäten.</p> <p>Die EMPA-KIDNEY Studie führt somit zur Schließung bestehender Evidenzlücken und trägt wesentlich zur bisher verfügbaren Evidenz im Anwendungsgebiet der CKD bei.</p> <p>EMPA-KIDNEY weist gegenüber der anderen großen SGLT2i-Studie im Anwendungsgebiet, DAPA-CKD, eine breitere Population mit deutlich anderem Populationsschwerpunkt auf. Daher ergänzen die beiden Studien</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einander und bilden zusammen die neue Evidenz für SGLT2-Inhibitoren in der Indikation CKD.</p> <p>Entsprechend wartete die Kidney Disease – Improving Global Outcomes (KDIGO) die Ergebnisse der EMPA-KIDNEY ab, um auf Basis der aggregierten Evidenz zu Dapagliflozin und Empagliflozin neue Therapieempfehlungen für das aktuell geplante Leitlinien-Update abzuleiten (KDIGO - Public Review Draft [8]).</p> <p>Ausgehend hiervon erscheint ein Vergleich von Empagliflozin mit Dapagliflozin nicht angebracht, um den Nutzen der neuen Therapieoption zu bewerten.</p> <p>1.2 Gabe von SGLT2-Inhibitoren in EMPA-KIDNEY grundsätzlich möglich</p> <p>In der Studie EMPA-KIDNEY wurde durch spezifische Protokollvorgaben gewährleistet, dass die Patienten nach aktuellen Therapiestandards zum Management der CKD und relevanter Komorbiditäten behandelt werden. Darüber hinaus wurde durch das Studiendesign der EMPA-KIDNEY sichergestellt, dass ausschließlich Patienten aufgenommen wurden, die keiner Therapie mit SGLT2i bedurften. Im Studienverlauf war eine Behandlung mit SGLT2i innerhalb der Studie auch im Vergleichsarm jederzeit möglich:</p>	

- Einschluss von Patienten ohne SGLT2-Inhibitor-Bedarf

Es wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, die initial keine Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor benötigten.

- Ausschluss von Patienten mit belegter SGLT2-Inhibitor Evidenz

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) bei atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von $>60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ waren nicht für eine Teilnahme an der Studie EMPA-KIDNEY geeignet.

- Möglichkeit der Gabe von SGLT2-Inhibitoren innerhalb der Studie

Sollte im Verlauf der Studie eine Indikation zur Gabe von SGLT2i gestellt werden, so sah das Studienprotokoll vor, dass die Einnahme der Studienmedikation beendet und die Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren begonnen werden konnte. Die Patienten verblieben in der Studie und in den Dossier-Endpunktauswertungen.

C. Damit adressiert das Studiendesign in vorausschauender und besonderer Weise eine sich möglicherweise im Studienverlauf ergebende SGLT2i-Indikation.

Zu Beginn der Studie war sichergestellt, dass all die Patienten, welche einer Behandlung mit SGLT2i bedurften, gänzlich von der Teilnahme an der Studie ausgenommen waren. Die Studie beschränkte sich somit auf diejenigen Patienten ohne initialen SGLT2i-Bedarf. Von diesen begannen im Studienverlauf 3,0% der Patienten im Vergleichsarm eine Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor (Dossier Modul 4A [2]). Insgesamt wurde durch die Zielrichtung und das Studiendesign der Studie EMPA-KIDNEY der optimalen

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>patientenindividuellen Behandlung der Patienten auch unter Berücksichtigung von SGLT2-Inhibitoren umfassend Rechnung getragen.</p> <p>1.3 Stellenwert von SGLT2-Inhibitoren in der ZVT-Umsetzung ist verfahrensindividuell zu beurteilen</p> <p>Die unmittelbare Übertragung der ZVT-Anforderungen aus dem Finerenon-Verfahren erachtet Lilly aus mehreren Gründen als nicht sachgerecht. Zum einen sind relevante Analogievoraussetzungen nicht gegeben und zum anderen liegen weitere verfahrensspezifische Aspekte vor, weshalb SGLT2-Inhibitoren vorliegend noch nicht als wesentlicher Bestandteil der ZVT-Umsetzung gelten können:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Fehlen von Analogievoraussetzungen</u> Die Bewertungsmaßstäbe aus dem Finerenon-Beschluss können auf das vorliegende Verfahren nicht 1:1 übertragen werden. Die vorliegende Bewertungssituation unterscheidet sich maßgeblich von derjenigen Finerenons, insbesondere aufgrund der unterschiedlichen Wirkstoffklasse der zu bewertenden Substanzen, des Anwendungsgebietes und des Bewertungssettings. 	

- Verfahrensfairness und weitere verfahrensspezifische Aspekte

In einer erneuten Beratung³ wurde die bisherige ZVT durch den G-BA bestätigt (Beratungsgespräch 8. Februar 2023) [9]. Seither haben sich keine evidenzbezogenen Änderungen im Anwendungsgebiet der CKD ergeben, die eine Änderung der ZVT bedingen würden. Daher wäre eine ZVT-Änderung – insbesondere nach Dossiereinreichung – auch aus Gründen der Verfahrensfairness kritisch zu bewerten.

Auch der Umstand, dass die geplanten Leitlinien-Updates erst auf Basis der aggregierten Evidenz aus DAPA-CKD und EMPA-KIDNEY erstellt werden, weist darauf hin, dass SGLT2-Inhibitoren noch nicht als wesentlicher Bestandteil der ZVT gelten können.

Daher ist in der vorliegenden Bewertungssituation der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren basierend auf formalen Aspekten noch nicht zwingend zu fordern.

Aus diesen Gründen und um der Versorgungsrelevanz und dem besonderen Studiendesign der Studie EMPA-KIDNEY gerecht zu werden, ist die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie **verfahrensindividuell** zu prüfen.

1.4 Empagliflozin zeigt patientenrelevante Vorteile über das gesamte untersuchte Patientenkollektiv

Die Studienergebnisse der EMPA-KIDNEY belegen eindrücklich die prognoseverbessernde Wirksamkeit von Empagliflozin bei Patienten mit CKD gegenüber einer optimierten Standardtherapie. Konkret wird durch Empagliflozin insbesondere das Risiko für eine gravierende *Progression der*

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Nierenerkrankung</i> und das Risiko für chronisches <i>Nierenversagen</i> maßgeblich und signifikant verringert. Des Weiteren senkt die Behandlung mit Empagliflozin das Risiko für <i>Gesamthospitalisierungen</i> und für <i>schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i>.</p> <p>Die Studienergebnisse belegen die Vorteile von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie über das gesamte Spektrum der untersuchten Population und konsistent über unterschiedliche Endpunkte und Endpunktkategorien hinweg. Effektmodifikationen, die zu einer abweichenden Aussage zum Zusatznutzen führen, wurden nicht beobachtet.</p> <p>1.5 Fazit</p> <p>Zusammenfassend wird durch die nach höchsten medizinisch-wissenschaftlichen und ethischen Standards geplante und durchgeführte EMPA-KIDNEY Studie eine maßgebliche Erweiterung der bisher verfügbaren Evidenz zur Behandlung der CKD erreicht.</p> <p>Die Studie untersuchte ein für Deutschland versorgungsrelevantes und praxisnahes Patientenkollektiv. Durch das besondere Studiendesign wurde</p>	

3 Eine frühe Beratung zu Fragen zum Studiendesign, zu Endpunkten und der zweckmäßigen Vergleichstherapie fand am 29. Mai 2017 statt (Vorgangsnummer 2017-B-035). Am 8. Februar 2023 fand ein erneutes Beratungsgespräch statt (Vorgangsnummer 2022-B-318).

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die optimale patientenindividuelle Behandlung der CKD und relevanter Komorbiditäten – auch hinsichtlich der Therapie mit SGLT2-Inhibitoren – umfassend berücksichtigt. In EMPA-KIDNEY zeigen sich signifikant positive Effekte für patientenrelevante schwerwiegende Endpunkte über das gesamte untersuchte Spektrum der Patienten hinweg.</p> <p>Die Studie EMPA-KIDNEY ist daher in ihrer Gesamtheit in besonderem Maße für eine aussagekräftige Bewertung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet der CKD geeignet.</p>	
S. 1.9	<p>2 Eignung der Studie EMPA-KIDNEY für die Nutzenbewertung</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Dossierbewertung von Empagliflozin fest, dass ein Zusatznutzen von Empagliflozin im Anwendungsgebiet der CKD nicht belegt sei [6]. Dies begründet das IQWiG damit, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in den vorgelegten Studien nicht umgesetzt sei und keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt worden seien.</p> <p>Aus Sicht von Lilly ist die Studie EMPA-KIDNEY geeignet, um die vorliegende Fragestellung umfassend zu beantworten und einen Zusatznutzen abzuleiten. Dies wird im Folgenden im Detail begründet.</p> <p>2.1 EMPA-KIDNEY stellt versorgungsrelevante praxisnahe neue Evidenz dar</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Studie EMPA-KIDNEY wurde unter wissenschaftlicher Leitung der Oxford University in Kollaboration² mit Boehringer Ingelheim International GmbH nach höchsten medizinisch-wissenschaftlichen sowie ethischen Maßstäben konzipiert sowie durchgeführt und ausgewertet. Die Studie war auf die Generierung versorgungsrelevanter, neuer Evidenz im Anwendungsgebiet der CKD ausgerichtet.</p> <p><u>Untersuchung eines breiten CKD-Patientenkollektivs</u></p> <p>In die Studie EMPA-KIDNEY wurde ein breites Patientenkollektiv mit CKD eingeschlossen. Es handelte sich dabei mehrheitlich um Patienten, die im Vergleich zur Versorgungsrealität in bisherigen CKD-Studien entweder deutlich unterrepräsentiert waren oder gar nicht untersucht wurden. Dies waren insbesondere Patienten ohne oder mit leichtgradiger Albuminurie, Patienten mit sehr niedriger eGFR, sowie Patienten für die Arzneimittel zur Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) nicht indiziert oder unverträglich waren.</p> <p>Außerdem wurden Patienten, bei denen die Wirksamkeit von SGLT2-Inhibitoren bereits belegt war, bewusst von der Studie ausgeschlossen: Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung und bei einer eGFR von >60 ml/min/1,73 m² konnten insofern nicht an der Studie teilnehmen. Diese Population war</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bereits Teil eines Nutzenbewertungsverfahrens mit positivem Zusatznutzenbeschluss [4].</p> <p>Auf Basis der Patientencharakteristika zeigt sich in der Studie EMPA-KIDNEY ein versorgungsrelevantes und praxisnahes Patientenkollektiv über ein breites Albuminurie-Spektrum (A1-A3)⁴ sowie mit einer repräsentativen Verteilung der CKD-Ätiologien und relevanten Komorbiditäten.</p> <p><u>Unterschiede zur Studie DAPA-CKD</u></p> <p>Betrachtet man die beiden großen SGLT2-Inhibitor-Studien im Anwendungsgebiet der CKD, EMPA-KIDNEY und DAPA-CKD, so zeigt sich in EMPA-KIDNEY eine wesentlich breitere Population mit deutlich anderem Populationsschwerpunkt.</p> <p>Allein basierend auf den renalen Ein- und Ausschlusskriterien wären etwa 57% der Patienten der EMPA-KIDNEY-Studie nicht für eine Teilnahme an der Studie DAPA-CKD geeignet gewesen⁵. Aber auch die grundsätzlich geeigneten übrigen 43% der Patienten aus EMPA-KIDNEY weichen hinsichtlich wichtiger prognoserelevanter Patientencharakteristika deutlich</p>	

4 EMPA-KIDNEY Gesamtpopulation: Stadium A1 (<30 mg/g): 1.328 (20,1%) der Patienten; Stadium A2 (Mikroalbuminurie, ≥30 bis ≤300 mg/g): 1.864 (28,2%) der Patienten; Stadium A3 (Makroalbuminurie, >300 mg/g): 3.417 (51,7%) der Patienten; Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis (UACR) in der Gesamtpopulation im Median 329,35 mg/g

5 Patienten mit eGFR <25 oder >75 ml/min/1,73 m² oder mit UACR <200 oder >5000 mg/g

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von der Gesamtpopulation der DAPA-CKD-Studie ab⁶. So ist bei diesen Patienten aus EMPA-KIDNEY der Anteil mit Diabetes mellitus Typ 2 und/oder kardiovaskulären Erkrankungen (CVD) wesentlich geringer und die Patienten haben niedrigere Albuminurie-Werte als in DAPA-CKD.</p> <p>Ausgehend hiervon weisen die Patientenkollektive der beiden Studien EMPA-KIDNEY und DAPA-CKD insgesamt ein deutlich unterschiedliches kardiovaskuläres Risikoprofil auf⁷. Auch hinsichtlich weiterer Aspekte unterscheiden sich die beiden Studien. So konnten an der EMPA-KIDNEY Studie auch Patienten teilnehmen, für die eine Therapie mit RAAS-Hemmern nicht indiziert oder unverträglich war.</p> <p>Aufgrund der breiteren und unterschiedlichen Population ergänzt und erweitert die Studie EMPA-KIDNEY die Evidenz aus DAPA-CKD. Insofern wurden die entsprechenden Leitlinien basierend auf der Studie DAPA-CKD allein noch nicht aktualisiert [11, 12]. Erst die aggregierte Evidenz aus DAPA-CKD und EMPA-KIDNEY im Anwendungsgebiet CKD führt zu einer Planung eines Leitlinienupdates (KDIGO – Public Review Draft [8]).</p>	

6 Unterschiede zwischen den Patienten aus EMPA-KIDNEY (die aufgrund der renalen Kriterien in die DAPA-CKD Studie hätten eingeschlossen werden können) versus DAPA-CKD hinsichtlich wesentlicher prognoserelevanter Parameter: T2DM 38,4% vs 67,5%; CVD 19,7% vs 37,4%; T2DM + CVD 12,5% vs 29,8% (1.281 von 4.304 Patienten); Albuminurie (Median) 794,3 mg/g vs 949,3 mg/g [10].

7 Entsprechend zeigen sich teilweise unterschiedliche Ereignis-Inzidenzraten und Endpunkteffekte in EMPA-KIDNEY und DAPA-CKD. Bei Hinzunahme von Risikopatienten kann eine Annäherung an das kardiovaskuläre Risikoprofil erreicht und auch für Empagliflozin ein signifikanter Mortalitätsvorteil gezeigt werden (siehe Metaanalyse aus EMPA-KIDNEY und der CKD-Population aus EMPA-REG OUTCOME in Modul 4, Abschnitt 4.1) [2].

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenfassend wird deutlich, dass aufgrund der unterschiedlichen Studienpopulationen ein Vergleich der Wirkstoffe Empagliflozin und Dapagliflozin untereinander wenig sinnvoll erscheint gegenüber der aggregierten Betrachtung der Evidenz, um den Wert von SGLT2-Inhibitoren für die Therapie der CKD zu beurteilen [13].</p> <p>2.2 Besonderes Studiendesign zur optimalen Behandlung der Patienten in der Studie unter Berücksichtigung einer möglichen Indikation von SGLT2-Inhibitoren</p> <p>Das IQWiG stellt in der Dossierbewertung von Empagliflozin fest, dass in der vorgelegten Evidenz ein Einsatz von SGLT2-Inhibitoren nicht möglich gewesen sei [6].</p> <p>Konkret geht das IQWiG in seiner Nutzenbewertung davon aus, dass in der Studie EMPA-KIDNEY – mit Ausnahme der Studienmedikation im Interventionsarm – der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren prinzipiell nicht erlaubt bzw. verboten gewesen sei. Daher sei in der Studie keine Behandlung der CKD unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) im Sinne einer optimierten Standardtherapie entsprechend der ZVT ermöglicht worden.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Folgenden legt Lilly dar, dass dies nicht zutreffend ist: In der Studie EMPA-KIDNEY wurde die leitliniengerechte und angemessene patientenindividuelle Behandlung der CKD, der kardiovaskulären Risikofaktoren sowie anderer bei CKD häufiger Komorbiditäten durch das Studienprotokoll bestmöglich vorgegeben. Insbesondere wurde im Studiendesign auch die mögliche Indikation von SGLT2-Inhibitoren umfassend berücksichtigt, um auch diesbezüglich eine optimale Behandlung von Patienten zu gewährleisten.</p> <p>2.2.1 Vorgaben zur patientenindividuellen Behandlung der CKD und Komorbiditäten</p> <p>Wie im Dossier beschrieben, gab das Studienprotokoll [2, 7] den Prüfern vor, die Studienteilnehmer mit dem besten Therapiestandard gemäß lokalen, nationalen und internationalen Leitlinien zu behandeln. Dies schloss explizit das angemessene Management des Risikos der Progression der Nierenerkrankung und des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen ein, sowie die Behandlung anderer Komplikationen bzw. Komorbiditäten, die häufig im Zusammenhang mit einer CKD auftreten (z. B. Knochenstoffwechselstörungen, renale Anämie, metabolische Azidose) und beeinflussbarer Risikofaktoren, wie die Einstellung des Blutdrucks, die</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlung von Dyslipoproteinämie und die glykämische Kontrolle (bei Patienten mit Diabetes mellitus).</p> <p>Die gelungene Umsetzung zeigt sich anhand der guten Zielwerterreichung [2] und beispielsweise auch anhand des hohen Anteils an Patienten mit RAAS-Hemmung (im Studienverlauf 87,4% im Vergleichsarm) und GLP1 (Glucagon-like Peptide 1)-Rezeptoragonisten (im Studienverlauf erhielten im Vergleichsarm 19,0% der Patienten, die medikamentös antidiabetisch behandelt wurden, eine Therapie mit GLP1-Rezeptoragonisten) [2].</p> <p>2.2.2 Vorgaben zur Berücksichtigung einer möglichen Indikation von SGLT2-Inhibitoren – sowohl zu Studienbeginn als auch im Studienverlauf</p> <p><u>Besonderheiten des Studiendesigns der EMPA-KIDNEY Studie</u></p> <p><i>Einschluss von Patienten ohne SGLT2-Inhibitor-Bedarf</i></p> <p>Ein explizites Einschlusskriterium sah vor, dass nur Patienten für die Teilnahme an der Studie EMPA-KIDNEY geeignet sind, die bei Einschluss in die Studie keiner Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor bedurften. Dies war von den Prüfern explizit zu bestätigen.</p>	

Ausschluss von Patienten mit belegter SGLT2-Inhibitor Evidenz

Zusätzlich wurde über die **Ausschlusskriterien** gewährleistet, dass konkret Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung in der Anamnese und eGFR >60 ml/min/1,73 m² **nicht an der Studie teilnehmen** konnten. Hintergrund hierfür war, dass diese Patienten unter anderem in der Studie EMPA-REG OUTCOME bereits umfangreich untersucht worden waren⁸ [14].

Möglichkeit der Gabe von SGLT2-Inhibitoren innerhalb der Studie

In der Studie EMPA-KIDNEY gab es **keine Einschränkungen** der medikamentösen Therapien. Auch SGLT2-Inhibitoren konnten im Rahmen der Studie gegeben werden, falls sich im Studienverlauf eine neue Indikation für die Verschreibung von SGLT2-Inhibitoren ergab, beispielsweise als Teil des aktuellen Versorgungsstandards zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse. Um zu vermeiden, dass SGLT2-Inhibitoren zusätzlich zur Studienmedikation (und damit möglicherweise zusätzlich zu Empagliflozin) gegeben werden, sah das Protokoll vor, dass die Studienmedikation in diesem Falle abgesetzt und eine Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren begonnen werden sollte. Die Patienten verblieben weiter in der Studie und wurden in die im Dossier vorgelegten Endpunkt-Auswertungen eingeschlossen [2].

Zusammenfassend lässt sich festhalten: Zu Beginn der Studie war sichergestellt, dass all die Patienten, welche einer Behandlung mit SGLT2i bedurften, gänzlich von der Teilnahme an der Studie ausgenommen waren. Die Studie beschränkte sich somit auf diejenigen Patienten ohne initialen SGLT2-Bedarf. Von diesen begannen im Studienverlauf 3,0% der Patienten im Vergleichsarm eine Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor (Dossier Modul 4 [2]).

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Diskussion des Studiendesigns der EMPA-KIDNEY</u></p> <p>Durch die spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien wurde in der Studie EMPA-KIDNEY sichergestellt, dass ausschließlich Patienten in die Studie aufgenommen wurden, die keiner Therapie mit SGLT2i bedurften. Im Studienverlauf war eine Behandlung mit SGLT2i innerhalb der Studie möglich. Hierdurch setzt sich die EMPA-KIDNEY Studie von dem üblichen Vorgehen, Substanzen derselben Wirkstoffklasse zu verbieten, ab und generiert zugleich Evidenz der höchsten Evidenzstufe (Ib) im Rahmen einer grundsätzlich verblindeten Studie.</p> <p>Durch die vorausschauenden Protokollvorgaben adressiert das Studiendesign in besonderer Weise sowohl eine mögliche Neudiagnose mit SGLT2i-Indikation als auch eine Weiterentwicklung des Zulassungsstatus bzw. der Leitlinienempfehlungen im Rahmen einer mehrjährigen Studie⁹ in einer chronischen Erkrankung.</p> <p>Damit adressiert das Studiendesign zwei wichtige Forderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie: den zulassungskonformen und patientenindividuellen Einsatz der Arzneimittel:</p>	

⁸ Diese Patientenpopulation durchlief bereits die Nutzenbewertung und wurde mit einem beträchtlichem Zusatznutzen von Empagliflozin bewertet [4].

⁹ EMPA-KIDNEY Studienbeginn: 01.02.2019, Studienende: 05.07.2022

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Zulassungsstatus der weltweit auf dem Markt befindlichen SGLT2-Inhibitoren hat sich zu unterschiedlichen Zeitpunkten verändert. Daher ist bei einer sich im Studienverlauf neu ergebenden SGLT2i-Indikation die zulassungskonforme Auswahl der spezifischen Substanz durch den behandelnden Arzt für die Indikation konkret zu prüfen. Da es in der Studie EMPA-KIDNEY keine Einschränkungen hinsichtlich der Wahl des dann einzusetzenden SGLT2i gab, war der zulassungskonforme Einsatz möglich.</p> <p>Die „optimierte Standardtherapie“ sieht zudem einen patientenindividuellen Einsatz aller Wirkstoffe vor und zielt also insbesondere darauf, dass die erforderlichen Therapieoptionen im Rahmen der Studie eingesetzt werden können.</p> <p>Zusammenfassend wurde durch die Zielrichtung und das Design der Studie EMPA-KIDNEY das optimale Konzept gewählt, um eine mögliche Indikation von SGLT2-Inhibitoren in einer grundsätzlich verblindeten randomisierten kontrollierten Studie in einem realistischen Studiensetting zu adressieren.</p> <p>Durch den Fokus auf Patienten ohne initiale SGLT2i-Indikation und der Möglichkeit, im Studienverlauf bei Bedarf SGLT2i einzusetzen, wurde in der Studie EMPA-KIDNEY der optimalen patientenindividuellen und zulassungskonformen Behandlung der Patienten insbesondere auch unter Berücksichtigung von SGLT2-Inhibitoren umfassend Rechnung getragen.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Somit wurden die Anforderungen der „optimierten Standardtherapie“ bestmöglich umgesetzt. Die Studie EMPA-KIDNEY ist daher in besonderem Maße geeignet, um die Fragestellung der vorliegenden Bewertungssituation zu beantworten und einen Zusatznutzen abzuleiten.</p> <p>2.3 Stellenwert von SGLT2-Inhibitoren in der ZVT-Umsetzung ist verfahrensindividuell zu beurteilen</p> <p>Seiner Bewertung legt das IQWiG eine weitere Annahme zugrunde, nach der die Übertragung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus dem G-BA Verfahren zu Finerenon angemessen ist.</p> <p>Zur Interpretation der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht das IQWiG die Tragenden Gründe zum Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA vom 17. August 2023 zu Finerenon im Anwendungsgebiet der CKD bei Typ-2-Diabetes heran. Das IQWiG betrachtet dieses Anwendungsgebiet als analog zu der vorliegend bewertungsrelevanten Indikation und ergänzt die Wirkstoffe, die zur Behandlung der CKD eingesetzt werden sollen, um SGLT2-Inhibitoren (im Speziellen Dapagliflozin) [6].</p> <p>Die unmittelbare Übertragung der ZVT-Anforderungen aus dem Finerenon-Verfahren erachtet Lilly aus mehreren Gründen als nicht sachgerecht. Zum einen sind relevante Analogievoraussetzungen nicht gegeben und zum</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>anderen liegen weitere verfahrensspezifische Aspekte vor, weshalb SGLT2-Inhibitoren vorliegend noch nicht als wesentlicher Bestandteil der ZVT-Umsetzung gelten können:</p> <p><u>Fehlen von Analogievoraussetzungen</u></p> <p>Die vorliegende Bewertungssituation unterscheidet sich maßgeblich von derjenigen Finerenons, insbesondere hinsichtlich der folgenden Aspekte:</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>Unterschiedliche Wirkstoffklasse (Finerenon)</u> Finerenon kann in Kombination mit einem SGLT2i als Teil der optimierten Standardtherapie eingesetzt werden, wohingegen die Kombination von Empagliflozin und einem anderen SGLT2i (wie Dapagliflozin) nicht angezeigt ist. Da Finerenon einer anderen Wirkstoffklasse angehört als Empagliflozin, ist die Bewertungssituation nicht hinreichend vergleichbar, um die Feststellungen zu Finerenon auch für die Nutzenbewertung von Empagliflozin heranzuziehen. In diesem Sinne sieht auch § 6 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vor „für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten“. Dies ist auch im Hinblick auf die schnelle, sachgerechte und	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vergleichende Information des anwendenden Arztes aus den resultierenden Nutzenbewertungs-Beschlüssen relevant¹⁰.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Anwendungsgebiet und Bewertungssetting nicht vergleichbar</u> Finerenon ist lediglich zur Behandlung von Patienten mit CKD und Albuminurie in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen [15]. Hinsichtlich der Umsetzung der ZVT wird in der Finerenon-Bewertung insbesondere auf die Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten <i>oder</i> SGLT2i abgehoben, und damit auf die diabetesbezogene Behandlung. Diese hat in der Studie EMPA-KIDNEY aufgrund der maßgeblich unterschiedlichen Population¹¹ insgesamt einen wesentlich geringeren Stellenwert. <p>Die Übertragung der Bewertungsmaßstäbe aus dem Finerenon-Beschluss unterliegt daher deutlichen Limitationen.</p> 	

¹⁰ Diese Eindeutigkeit ist nicht nur bezüglich unterschiedlicher Zusatznutzen-Aussagen innerhalb einer Substanzklasse von Bedeutung. Auch die Vermeidung von unterschiedlichen Zusatznutzen-Aussagen, die sich aus der Re-Bewertung von Teilpopulationen für ein und dasselbe Arzneimittel trotz konsistenter Endpunktergebnisse ergeben können, wäre wünschenswert.

¹¹ Es konnten nur Patienten an der Studie EMPA-KIDNEY teilnehmen, die keiner Therapie mit SGLT2-Inhibitoren bedurften (siehe Abschnitt 2.1).

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Verfahrensfairness und weitere verfahrensspezifische Aspekte</u></p> <p>Zudem ist zu berücksichtigen, dass zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung am 28. Juli 2023 der G-BA-Beschluss zu Finerenon vom 17. August 2023 noch nicht vorlag. Die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung maßgebliche ZVT war diejenige, die in einer erneuten Beratung³ zur ZVT durch den G-BA Anfang dieses Jahres bestätigt wurde, welche im Dossier berücksichtigt hat. Seither haben sich keine evidenzbezogenen Änderungen im Anwendungsgebiet der CKD ergeben.</p> <p>Insofern ist eine – insbesondere nach Dossiereinreichung stattfindende – ZVT-Änderung und daraus folgende inhaltliche Nichtbewertung der vorgelegten Evidenz durch das IQWiG auch aus Gründen der Verfahrensfairness kritisch zu bewerten.</p> <p>Auch der Umstand, dass die geplanten Leitlinien-Updates erst auf Basis der aggregierten Evidenz aus DAPA-CKD und EMPA-KIDNEY erstellt werden, weist darauf hin, dass SGLT2-Inhibitoren noch nicht als wesentlicher Bestandteil der ZVT gelten können.</p> <p>Wäre ein umfangreicher Einsatz von SGLT2i/Dapagliflozin Ziel der ZVT-Umsetzung, so müsste dies auch direkt im Wortlaut der ZVT als „SGLT2-</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Inhibitor/Dapagliflozin zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie“ ausgedrückt werden.</p> <p>Daher ist in der vorliegenden Bewertungssituation der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren basierend auf formalen Aspekten noch nicht zwingend zu fordern.</p> <p>Aus diesen Gründen und um der Versorgungsrelevanz und dem besonderen Studiendesign der Studie EMPA-KIDNEY gerecht zu werden, ist die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie verfahrensindividuell zu prüfen.</p> <p>2.4 Empagliflozin zeigt patientenrelevante Vorteile über das gesamte untersuchte Patientenkollektiv</p> <p>Mit der Studie EMPA-KIDNEY wird eine wesentliche versorgungsrelevante Erweiterung der bisher verfügbaren Evidenz erreicht [13]. Die Ergebnisse der EMPA-KIDNEY Studie sind daher von besonderer therapeutischer Relevanz. Auf Basis der Studie wird erstmals eine Bewertung des Zusatznutzens über ein praxisnahes breites Spektrum von Patienten mit CKD ermöglicht.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Studienergebnisse belegen eindrücklich die prognoseverbessernde Wirksamkeit von Empagliflozin bei Patienten mit CKD gegenüber einer optimierten Standardtherapie allein.</p> <p>Konkret wird durch Empagliflozin insbesondere das Risiko für eine gravierende <i>Progression der Nierenerkrankung</i> und das Risiko für chronisches <i>Nierenversagen</i> maßgeblich und signifikant verringert. Des Weiteren senkt die Behandlung mit Empagliflozin das Risiko für <i>Gesamthospitalisierungen</i> und für <i>schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression der Nierenerkrankung¹²: Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)] 0,64 [0,54; 0,76]; p<0,0001 • Nierenversagen¹³: HR [95%-KI] 0,73 [0,63; 0,85]; p<0,0001 • Gesamthospitalisierungen¹⁴: <ul style="list-style-type: none"> – Hospitalisierungen jeglicher Ursache (inklusive wiederholter Hospitalisierungen): HR [95%-KI] 0,86 [0,78; 0,95]; p=0,0025 	

12 Zeit bis zum (ersten) Auftreten einer dauerhaften Dialyse/Nierentransplantation, einer anhaltenden eGFR <10 ml/min/1,73 m², einer anhaltenden Reduktion der eGFR um ≥50% oder von renalem Tod

13 Zeit bis zum ersten Auftreten einer dauerhaften Dialyse/Nierentransplantation oder einer anhaltenden eGFR <15 ml/min/1,73 m²

14 Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - Hospitalisierungen jeglicher Ursache (erste Hospitalisierung): HR [95%-KI] 0,91 [0,83; 0,99]; p=0,0328 • Gesamtrate SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse¹⁵: Relatives Risiko (RR) [95%-KI] 0,92 [0,86; 0,99]; p=0,0233 <p>Die Studienergebnisse belegen die Vorteile von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie über das gesamte Spektrum der untersuchten Population und konsistent über unterschiedliche Endpunkte und Endpunktkategorien hinweg. Es sind keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zu beobachten. Insbesondere wird die Evidenzlücke bei CKD-Patienten mit niedrigeren Albuminurie-Werten geschlossen, mit konsistenten Ergebnissen gegenüber der Gesamtpopulation¹⁶.</p> <p>Zusammenfassend ist die Studie EMPA-KIDNEY geeignet, um auf Basis der Gesamtpopulation einen Zusatznutzen von Empagliflozin für das Anwendungsgebiet der CKD abzuleiten.</p>	

15 SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse

16 Neue Analysen zum Schwellenwert von 200 (UACR <200; ≥200) zeigen konsistente Effekte ohne Effektmodifikation [16].

Literaturverzeichnis

1. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Jardiane®. Stand: Juli 2023; 2023.
2. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Empagliflozin (Jardiance®). Modul 4 A. Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6908/2023_07_28_Modul4A_Empagliflozin.pdf, aufgerufen am 14.11.2023.
3. 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, aufgerufen am 21.11.2023.
4. 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, aufgerufen am 14.11.2023.
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, aufgerufen am 21.11.2023.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Empagliflozin. (Niereninsuffizienz). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Projekt: A23-78 Version: 1.0 Stand: 30.10.2023 IQWiG-Berichte – Nr. 1670; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6910/2023-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin_D-960.pdf, aufgerufen am 14.11.2023.
7. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. EMPA-KIDNEY Trial Protocol. A multicentre international randomized parallel group double-blind placebo-controlled clinical trial of EMPAgliflozin once daily to assess cardio-renal outcomes in patients with chronic KIDNEY disease. Version 2.0. 2020-01-13; 2020.
8. KDIGO. KDIGO 2023 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Public review draft. July 2023; 2023. Verfügbar unter: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2023-CKD-Guideline-Public-Review-Draft_5-July-2023.pdf, aufgerufen am 14.11.2023.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-318: (inkl. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2022-B-318 Empagliflozin. Stand: Februar 2023); 2023.

10. Wheeler DC, Stefansson BV, Batiushin M, Bilchenko O, Cherney DZI, Chertow GM et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(10):1700–11. doi: 10.1093/ndt/gfaa234.
11. 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/053-048l_S3_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz__2021-01.pdf, aufgerufen am 14.11.2023.
12. 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.
13. Fernández-Fernandez B, Sarafidis P, Soler MJ, Ortiz A. EMPA-KIDNEY: expanding the range of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *Clin Kidney J* 2023; 16(8):1187–98. doi: 10.1093/ckj/sfad082.
14. 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.
15. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Kerendia® 10 mg/20 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2023; 2023.
16. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Auswertungen für die schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Empagliflozin (Jardiance®) zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz; 2023.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Empagliflozin

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. Dezember 2023

von 14:41 Uhr bis 15:35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH:**

Frau Dr. Elsässer

Frau Brunschier

Herr Dr. Ley

Herr Dr. Henschel

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN):**

Herr Prof. Dr. Wanner

Herr Prof. Dr. Mertens

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG):**

Herr Prof. Dr. Gallwitz

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung (DGK):**

Herr Prof. Dr. Böhm

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Sauerbruch

Herr Prof. Dr. Ertl

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Frau Dr. Caruso

Frau Dr. Plate

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Frau Dr. Knerr-Rupp

Herr Dr. Lüdtko

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Riemann

Herr Köhne

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Steubl

Herr Leser

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:41 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben wieder Montag, Anhörungstag. Entschuldigen Sie die Verspätung. Wir sind circa elf Minuten zu spät. Es ist schon die sechste Anhörung, insofern sind wir noch gut im Timing. Jetzt haben wir Empagliflozin, neues Anwendungsgebiet, hier chronische Niereninsuffizienz (CKD), über das wir uns unterhalten. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Oktober 2023, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, als Fachgesellschaften haben wir eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, der Deutschen Diabetes Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz- und Kreislauferkrankungen. Dann haben wir eine Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller, und als weitere pharmazeutische Unternehmen haben sich Bayer Vital GmbH, Novo Nordisk Pharma GmbH, AstraZeneca GmbH und Lilly Deutschland GmbH zu Wort gemeldet.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Boehringer Ingelheim müssten anwesend sein Frau Dr. Elsässer, Frau Brunschier, Herr Dr. Ley und Herr Dr. Henschel, für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie Herr Professor Dr. Wanner und Herr Professor Dr. Mertens, für die Deutsche Diabetes Gesellschaft Herr Professor Dr. Gallwitz und Herr Professor Dr. Müller-Wieland – er scheint noch zu fehlen –, für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung Herr Professor Dr. Böhm, für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin Herr Professor Dr. Sauerbruch

(**Herr Prof. Dr. Ertl, DGIM:** Er ist nicht da, aber Herr Ertl ist da.)

und Herr Professor Dr. Ertl, für Bayer Vital Frau Dr. Caruso und Frau Dr. Plate, für Novo Nordisk Pharma Frau Dr. Knerr-Rupp und Herr Dr. Lüdtker, für AstraZeneca Frau Dr. Riemann und Herr Köhne, für Lilly Deutschland Herr Dr. Steubl und Herr Leser – er hat abgesagt – und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das?

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Henschel, bitte.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Sehr geehrte Damen und Herren! Lassen Sie mich eine kurze Einführung geben. Zuerst möchte ich Ihnen meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen. Dabei ist heute Frau Esther Brunschier. Sie ist innerhalb des Bereichs Marktzugang Projektleitung und verantwortlich für das Dossier. Außerdem ist heute Frau Dr. Amelie Elsässer aus der Biostatistik Teil des Teams. Sie ist unsere Dossierstatistikerin für diese Indikation. Aus unserer medizinischen Fachabteilung sind Herr Dr. Dominik Stäubel und Herr Dr. Ludwin Ley anwesend. Herr Stäubel leitet bei Boehringer Ingelheim das globale Studienprogramm von Empagliflozin in der Niereninsuffizienz, und Herr Ley hat das Dossierprojekt aus medizinischer Perspektive begleitet. Ich heiße Andreas Henschel. Mein Team und ich sind bei Boehringer für die frühe Nutzenbewertung zuständig.

Heute möchten wir mit Ihnen über ein weiteres Anwendungsgebiet von Empagliflozin sprechen. Herr Hecken, Sie sagten es, im Juli hat die EMA die Zulassung für Empagliflozin auf Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ausgeweitet, die CKD. Sie

wissen es, Empagliflozin ist bereits für Typ-2-Diabetes und zwei Indikationen in der Herzinsuffizienz zugelassen. Bei diesen beiden Indikationen hat der G-BA einen Zusatznutzen vergeben. In der CKD steht mit Empagliflozin neben Dapagliflozin nun ein zweiter SGLT-2-Inhibitor zur Verfügung.

Die entsprechende Zulassungsstudie ist die EMPA-KIDNEY-Studie. Die EMPA-KIDNEY wurde unter wissenschaftlicher Leitung der Oxford University geplant und durchgeführt, das Ganze in Kooperation mit Boehringer Ingelheim und nach höchsten medizinisch-wissenschaftlichen und ethischen Standards. Die EMPA-KIDNEY-Studie hat die Evidenz für Patienten mit CKD nicht nur bestätigt, sie hat die Evidenz vor allem um relevante Erkenntnisse zu weiteren Patientenpopulationen erweitert.

Lassen Sie uns nun einen kurzen Blick auf die Erkrankung und die Evidenz der Studie werfen: Dazu würde ich gerne das Wort an Frau Brunschier abgeben, wenn Sie erlauben, Herr Vorsitzender.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne.

Frau Brunschier (Boehringer): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Sehr geehrte Damen und Herren! Als erstes möchte ich kurz auf die Erkrankung eingehen. Die chronische Niereninsuffizienz ist eine komplexe Erkrankung mit unterschiedlichen Ursachen. Allen Patienten ist der pathologische Nierenfunktionsverlust gemeinsam. Davon merken die Patienten erst einmal nicht direkt etwas. Da die Niere aber zentral für viele Organsysteme ist, kommt es bei den Patienten schon bald zu den unterschiedlichsten Komplikationen, die zunehmend zu Krankenhauseinweisungen führen. Wenn der Verlust der Nierenfunktion nicht aufgehalten werden kann, treten die Patienten früher oder später in das Endstadium der Erkrankung ein, das endgültige Nierenversagen.

Das Nierenversagen ist ein irreversibler, lebensverändernder Zustand, der es für die Patienten unmöglich macht, ihr bisheriges Leben fortzuführen. Für die meisten bedeutet es Dialyse und damit anhaltende, schwerwiegende Morbidität. Deshalb ist es das Wichtigste für die Patienten, den Nierenfunktionsverlust aufzuhalten, Hospitalisierungen zu vermeiden und das Fortschreiten der Erkrankung bis zum Nierenversagen zu verhindern. Das wird mit Empagliflozin erreicht. Die Studienergebnisse zeigen, die Progression der Nierenerkrankung wird relevant verlangsamt, Krankenhauseinweisungen werden signifikant verringert und das Risiko für Nierenversagen deutlich um fast 30 Prozent reduziert. Die Vorteile erstrecken sich über die gesamte Patientenpopulation, die untersucht wurde, und das ist eine Besonderheit der bewertungsrelevanten Studie EMPA-KIDNEY.

In der Studie wurde ein breites Patientenkollektiv mit CKD eingeschlossen und damit mehrheitlich Patienten, die bisher in Studien unterrepräsentiert waren oder gar nicht untersucht worden sind. Damit schließt die Studie EMPA-KIDNEY eine Evidenzlücke und liefert insbesondere neue versorgungsrelevante Evidenz im Anwendungsgebiet der chronischen Nierenerkrankung. EMPA-KIDNEY bestätigt und erweitert die bisher verfügbare Evidenz zu SGLT-2-Inhibitoren. Entsprechend wird im Leitlinienentwurf der KDIGO die neue Therapieempfehlung auf Basis der aggregierten Evidenz von Dapagliflozin und Empagliflozin abgeleitet. An dem Stellenwert von SGLT-2-Inhibitoren in der CKD und an der tatsächlichen Versorgungssituation hat die Evidenz aus EMPA-KIDNEY damit einen wesentlichen Anteil.

Lassen Sie uns noch kurz auf die Nutzenbewertung des IQWiG eingehen und dazu möchte ich gerne an meinen Kollegen, Herrn Henschel, zurückgeben, wenn Sie gestatten, Herr Vorsitzender.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne,

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Vielen Dank. Wie erwähnt, möchte ich etwas näher auf die Nutzenbewertung eingehen. Das IQWiG leitet aus den Tragenden Gründen von Finerenon ab, dass SGLT-2-Inhibitoren auch Teil der Vergleichstherapie in diesem Verfahren heute sein sollen. Es stellt fest, dass die EMPA-KIDNEY-Studie nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist,

da die zVT nicht umgesetzt sei. Warum ist das so? Das IQWiG nimmt an, dass SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm nicht erlaubt gewesen sind. Das trifft allerdings nicht zu.

Wie sah der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren in der Studie aus? Zur Einordnung möchte ich dafür einen kurzen Blick auf das Studiendesign werfen. Im Studienprotokoll wurde über die Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt, dass Patienten mit SGLT-2-Inhibitorbedarf nicht an der Studie teilnehmen durften. Außerdem waren Patienten explizit ausgeschlossen, für die mit der EMPA-REG OUTCOME-Studie der Nutzen schon klar belegt war. Der Einschluss dieser Patienten wäre auch forschungsethisch schwierig gewesen. Diese beiden gerade erwähnten Punkte beziehen sich nun auf den Studienbeginn.

Damit komme ich zum noch wichtigeren Punkt, denn in der EMPA-KIDNEY-Studie war es im Verlauf auch im Vergleichsarm erlaubt SGLT-2-Inhibitoren zu geben. Nicht erlaubt war, hier kommt möglicherweise die Annahme des IQWiG her, lediglich die gleichzeitige Gabe der Studienmedikation und eines weiteren SGLT-2-Inhibitors. Eine Doppelgabe von zwei Substanzen der gleichen Wirkstoffklasse wollte man natürlich vermeiden. Das heißt, bei Bedarf für SGLT-2-Inhibitoren wurde die Studienmedikation abgesetzt, und der Patient konnte direkt mit einer Substanz dieser Wirkstoffklasse behandelt werden, entsprechend auch im Vergleichsarm. Diese Patienten wurden dann in der Studie weiter beobachtet und entsprechend im Dossier ausgewertet. Es waren drei Prozent der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Es gab also keinerlei Einschränkungen bei der Therapie in dieser Studie.

Ich habe abschließend noch einen allgemeinen Punkt zur zVT: Wir wurden vom G-BA zu diesem Verfahren zweimal beraten, einmal 2017 vor Beginn der Studie und Anfang dieses Jahres. Die Niederschrift dazu ist entsprechend von Mitte März. Da spielte Dapagliflozin als Teil der Vergleichstherapie beim G-BA noch keine Rolle. Bis zur Einreichung des Dossiers, das war Ende Juli, hatte sich an den Grundlagen der zVT aus unserer Sicht nichts geändert. Die Evidenzgrundlage ist identisch. Wir denken deshalb, dass die EMPA-KIDNEY-Studie nach wie vor für die Nutzenbewertung geeignet ist. Deshalb sollte sie unbedingt aus unserer Sicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Lassen Sie mich kurz zusammenfassen: In der CKD belastet ein Nierenversagen die Patienten bis ans Ende ihres Lebens. In der EMPA-KIDNEY-Studie sehen wir eine beeindruckende Reduktion des Nierenversagens um nahezu 30 Prozent. Außerdem erweitert die EMPA-KIDNEY-Studie die bislang verfügbare Evidenz und das versorgungsrelevant und praxisnah. Die Ergebnisse der Studie, Frau Brunschier hat es erwähnt, schließen eine bestehende Evidenzlücke. Das Design der Studie wurde unter Federführung der Oxford University extra so konzipiert, dass die Therapie individuell für die Patienten optimiert werden konnte, insbesondere unter Berücksichtigung potenzieller Veränderungen in der Therapie, die sich über die Zeit ergeben können.

Die Möglichkeit der Gabe von SGLT-2-Inhibitoren im Studienverlauf habe ich gerade erwähnt. Insgesamt ist die EMPA-KIDNEY-Studie somit sehr gut geeignet, einen Zusatznutzen zu belegen. Nun freuen wir uns auf die Diskussion mit Ihnen. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Ich schaue in die Runde. Wer möchte eine Frage stellen? – Frau Bickel von der KBV. Bitte schön.

Frau Bickel: Vielen Dank. Sie haben gerade erwähnt, dass Sie eine Evidenzlücke schließen, weil Sie sagen, in der EMPA-KIDNEY und in der DAPA-CKD sind andere Patienten eingeschlossen gewesen. Könnten Sie uns die Unterschiede ein Stück weit näherbringen? Dann würde ich gerne noch erfahren, wann Sie die Patienten für die Studie rekrutiert haben. Wie war der Zulassungsstand von Dapagliflozin in der Zeit? Danach habe ich noch eine Frage an die Kliniker. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Wer macht das vom pU? Herr Henschel, bitte.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Den ersten Teil zu dem Vergleich der Studien würde gerne Frau Brunschier übernehmen, und ich ergänze dann zur Laufzeit der Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Frau Brunschier, bitte.

Frau Brunschier (Boehringer): Was die beiden Studien EMPA-KIDNEY und DAPA-CKD angeht, ist es so, dass zum Beispiel die renalen Einschlusskriterien abweichend sind, sodass wir da schon ein anderes Spektrum eingeschlossen haben, was die eGFR angeht, aber auch die Albuminurie. Wir hatten in der EMPA-KIDNEY die Möglichkeit, Patienten einzuschließen, die Normoalbuminurie und Mikroalbuminurie hatten. Ein wesentlicher Unterschied ist, dass wir die Hintergrundtherapie mit RAS-Inhibitoren als weniger starke Voraussetzung hatten. Die Patienten sollten, wenn das für sie indiziert war und infrage kam, auf jeden Fall mit RAS-Inhibitoren behandelt werden. Das sollte zum Studieneingang geprüft werden. Aber wir haben auch Patienten zugelassen, für die eine Therapie mit RAS-Inhibitoren nicht indiziert oder unverträglich war und einen etwas größeren Anteil dieser Patienten in unserer Studie untersucht.

Das Dritte ist: Wir haben hier ein anderes Muster der Grunderkrankungen und Komorbiditäten, für das wir eine sehr gute Übereinstimmung auch in der Praxis sehen, sodass wir eine sehr praxisnahe Zusammensetzung dieser Grunderkrankungen und Komorbiditäten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Hentschel zum anderen Aspekt.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Ja, vielen Dank. Ich möchte mich noch zu der Laufzeit äußern. Es war so, dass die EMPA-KIDNEY zwei Jahre nach der Dapagliflozin-Studie begonnen hat. Beide Studien dauerten etwa dreieinhalb Jahre. Die mediane Beobachtungszeit lag bei 24 Monaten. Lassen Sie mich das kurz einordnen: Damit ist es quasi eine Langzeitstudie, wie es sich der G-BA eigentlich wünscht. Vielleicht mit Blick auf die Vergleichstherapie: In dreieinhalb Jahren Langzeitstudie kann viel passieren. Deshalb, ich habe es erwähnt, wurde die Studie so von der Oxford University und Boehringer zusammen geplant, dass sie gerade mit Änderungen der Therapie umgehen konnte, die sich in dieser Laufzeit ergeben können. Deshalb war es gerade erlaubt, SGLT-2-Inhibitoren zu geben.

Vielleicht noch zur Einordnung: Die Zulassung von Dapagliflozin war zweieinhalb Jahre nach Beginn der EMPA-KIDNEY-Studie. Wir haben hier quasi zwei Langzeitstudien der gleichen Wirkstoffklasse, die sich über einen maßgeblichen Zeitraum überschneiden. Eines möchte ich vielleicht noch festhalten: Wenn ich das richtig verstanden habe, wäre die zVT, die das IQWiG jetzt annimmt, so etwas wie ein Treatment-Switch oder ein partieller Treatment-Switch, quasi ein Behandlungswechsel hin zu einer anderen Substanz aus der gleichen Wirkstoffklasse, und das in einer laufenden Studie. Ich habe bislang immer verstanden, dass man das methodisch gerade nicht möchte. Das möchte ich dazu noch ergänzen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, zweiter Teil Ihrer Frage.

Frau Bickel: Ich würde gerne noch eine Frage an die Kliniker stellen. Wir haben das Finerenon-Verfahren gehabt. Das waren Patienten mit Diabetes und Niereninsuffizienz. Hier ist sowohl das Zulassungsgebiet von Empagliflozin als auch das von Dapagliflozin ein anderes. Es ist nicht auf Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 beschränkt. Ich würde gerne fragen: Was ist aus Ihrer Sicht der Stellenwert in der Behandlung der Niereninsuffizienz, nicht die SGLT-2-Inhibitoren bei Diabetes, sondern bei den anderen Patienten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mertens hat sich als erster gemeldet. Sie haben das Wort, Herr Professor Mertens.

Herr Prof. Dr. Mertens (DGfN): Auch die DAPA-CKD-Studie hat bei einem großen Teil der Patienten mit IgA Nephropathie gezeigt, dass wir die Progression verlangsamen können. Aus unserer Sicht ist das wirklich nicht auf dieses eine Medikament beschränkt, sondern das ist ein Klasseneffekt. Wenn wir diese Medikamente geben, sehen wir relativ schnell eine

Veränderung der Belastung der Nieren und im Langzeitverlauf unter Dapagliflozin wie unter Empagliflozin den gleichen kurzfristigen Abfall der Nierenfunktion, der sich aber dann über einen langen Zeitraum stabilisiert, wie wir es bislang beobachten konnten. Wir sehen aus der Nephrologie einen solchen Effekt bislang bei keiner anderen Medikation. Das muss man auch einmal unterstreichen. Nachdem wir über viele Jahre keine Medikation hatten, die einen ähnlich protektiven Effekt hat, sticht das heraus. Bei Finerenon ist der Effekt deutlich geringer gewesen. Ich möchte das jetzt nicht werten, aber aus meiner Sicht sind diese Gliflozine für alle untersuchten Nierenkrankheiten mit einem außerordentlichen großen Vorteil behaftet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mertens. – Bevor ich an Herrn Müller-Wieland und an Frau Preukschat weitergebe: Ich habe Ihre Ausführungen gerade so verstanden, dass man eigentlich davon ausgehen kann, dass es nach derzeitigem Stand, Dezember 2023, nicht mehr akzeptabel wäre, ohne diese Wirkstoffklasse zu behandeln.

Herr Prof. Dr. Mertens (DGfN): Ja, das sehe ich so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Herr Professor Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich möchte den Punkt ergänzen und dann an Herrn Wanner übergeben. Ein wesentlicher Unterschied in der Patientenpopulation und in den beiden Studien neben den Nierenwerten, die gerade hervorgehoben worden sind, ist – das möchte ich betonen –, dass 54 Prozent der eingeschlossenen Patienten bei EMPA-KIDNEY keinen Diabetes hatten, und das war bei DAPA-CKD nur bei einem Drittel, nämlich 33 Prozent der Menschen, der Fall. Das heißt, gerade für die Frage der Bedeutung für die Menschen mit Nephropathie ohne Diabetes mellitus ist die EMPA-KIDNEY eine deutlich größere Studienpopulation, neben den sicherlich breiteren Einschlusskriterien, was die Nierenfunktion angeht.

Noch einmal: Bei DAPA-CKD mussten alle Patienten eine UACR, also eine Albuminausscheidung von über 200 bis sogar 5.000 haben. Das war bei EMPA-KIDNEY zumindest bei denen mit einer eGFR < 45 nicht der Fall. Aber jetzt an den Nephrologen, Herrn Wanner.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wanner, bitte.

Herr Prof. Dr. Wanner (DGfN): Eigentlich hat Herr Professor Müller-Wieland genau mein Argument als Antwort an Frau Preukschat weitergegeben. Wir haben das Studienprotokoll bzw. ich und Oxford zusammen bei Boehringer eingereicht. Wir wollten eine wissenschaftliche Studie machen. Die Frage der Non-Inferiority-Studie, ein Vergleich mit Dapagliflozin, konnte kein Thema sein, weil Dapagliflozin erst viel später bei laufender EMPA-KIDNEY-Studie das Ergebnis brachte. Es ist eine wissenschaftliche Studie. Boehringer hat das Sponsorship übernommen. Wir haben eine breite Population. Das waren überwiegend Nicht-Diabetiker. Alle Arten von nicht-diabetischen Nierenerkrankungen wurden eingeschlossen, und aufgrund des Mechanismus, den Professor Mertens erklärt hat, wirkt ein SGLT-2-Hemmer breit bei allen Nierenerkrankungen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wanner. – Jetzt zurück zu Frau Preukschat.

Frau Preukschat: Ich würde gerne einige grundsätzliche Dinge sagen. Die ursprüngliche Frage kam von Frau Bickel. Ich weiß nicht, ob die jetzt aus Ihrer Sicht beantwortet ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich kann sie auch zuerst nehmen, weil sie sich noch einmal gemeldet hat. – Frau Bickel, haben Sie eine Nachfrage dazu? Dann würde ich Sie vorziehen. Wenn Sie einen anderen Themenkomplex haben, würde ich Frau Preukschat nehmen.

Frau Bickel: Vielen Dank. Habe ich das von den Klinikern richtig verstanden, dass die Studie Empagliflozin aus Ihrer Sicht einen weiteren Erkenntnisgewinn bringt, weil sie andere Patienten einschließt als die von Dapagliflozin, einen geringeren Anteil von Diabetikern, dafür

andere Ätiologien der Nierenerkrankungen? Habe ich das richtig verstanden? Vielleicht können Sie mir das noch einmal bestätigen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wanner.

Herr Prof. Dr. Wanner (DGfN): Zum Beispiel hat die EMPA-KIDNEY 807 Patienten mit IgA-Nephritis, eine Form der Glomerulonephritis, eingeschlossen. In der DAPA-CKD waren nur 276 Patienten. Die größte IgA-Nephritis-Studie war in EMPA-KIDNEY eingebettet. Darüber hinaus wurde die eGFR auf 20 Milliliter pro Minute abgesenkt. Das war die Entwicklung über die wenigen Jahre Dapagliflozin. DAPA-CKD hat 25 Milliliter pro Minute. Das sehen die Leitlinien als gleichbedeutend und setzen den Wert auf 20 fest, obwohl sich die Zulassungen ein wenig unterscheiden. Also: ein breiteres Kollektiv, Glomerulonephritis, fokalsegmentale, hypertensive Nierenerkrankungen in wesentlich größerem Umfang, mehr als 3.500 Patienten und eine Absenkung der eGFR auf 20 sind die wesentlichen Unterschiede. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wanner. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Dann Frau Preukschat, bitte.

Frau Preukschat: Danke schön. Ich würde gerne vorab einige grundsätzlichen Dinge sagen. Es ist aus wissenschaftlicher Sicht zu begrüßen, dass in der Studie EMPA-KIDNEY Patientinnen und Patienten aus einem breiteren Kollektiv und auch Patientinnen und Patienten ohne Albuminurie, das heißt, mit einer UACR unter 200, untersucht und dadurch bestehende Evidenzlücken aus der Studie DAPA-CKD geschlossen wurden. Das sehen wir absolut auch so. Es ist jedoch so, dass der G-BA und wir damals in unserer Nutzenbewertung auf Basis der Studien DAPA-CKD und DAPA-HF grundsätzlich für alle Patienten und Patientinnen mit CKD einen Zusatznutzen ausgesprochen haben. Das war auch die Frage von Frau Bickel vorhin. In der Anhörung zu Finerenon wurde nochmals bestätigt, dass das jetzt in der Versorgung angekommen ist. Ich zitiere: „Derzeit sollen alle Nierenkranken mit und ohne Typ-2-Diabetes ab 2021 Dapagliflozin erhalten.“ Das war Anlass für die Änderung der zVT und auch Anlass für die zVT, die wir jetzt für die Bewertung herangezogen haben.

Folglich ist Dapagliflozin ein gewichtiger Teil des derzeitigen Therapiestandards und damit zum Beispiel auch für Patienten mit einer CKD ohne Albuminurie. Daraus folgt, dass wir eine Studie brauchen, wenn wir die wissenschaftliche Frage, die sich in der Versorgung heute stellt, beantworten wollen, in der SGLT-2-Inhibitoren, also Dapagliflozin, im Vergleichsarm umfangreich eingesetzt werden können und wurden, genauso wie beispielsweise die ACE-Hemmer. Das ist in der EMPA-KIDNEY-Studie nicht erfolgt.

Man kann sich um die genauen Formulierungen streiten, was erlaubt war und was nicht. Fakt ist, dass nur wenige Prozente, ob es ein Prozent oder drei sind, in der Studie tatsächlich einen SGLT-2-Hemmer erhalten haben. Somit ist diese Studie für unsere heutige Fragestellung nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Noch eine Nebenbemerkung zu diesen Patienten ohne Albuminurie: Wie gesagt, das ist eine Evidenzlücke. Man muss aber auch fair sein. Wenn man sich die Daten anschaut, sieht man, dass die Effekte in dieser Gruppe deutlich kleiner und nicht statistisch signifikant sind. Das heißt, wir haben Patienten mit einem anderen Basisrisiko für die renalen Endpunkte. Das nur noch einmal für die wissenschaftliche Diskussion als Anmerkung.

Ein letzter Punkt: In den Stellungnahmen wurde angemerkt, dass das IQWiG vielleicht einen indirekten Vergleich von Empagliflozin und Dapagliflozin hätte durchführen sollen. Dazu die Erklärung: Das ist die Aufgabe des pU. Das IQWiG bewertet indirekte Vergleiche, sofern sie vorgelegt werden. Das ist eine optionale Option. Das ist hier nicht erfolgt. Daran würde sich die Frage, die ich noch habe, an die Kliniker anschließen. Wie entscheiden Sie derzeit in der Praxis, welchen Wirkstoff Sie einsetzen? Empagliflozin oder Dapagliflozin? – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Wer möchte? Ich sehe die Hände teilweise nicht. Besser ist es, im Chat ein Kreuz zu machen. Ich habe Sie gesehen, Herr Henschel, aber ich nehme zuerst die Kliniker. Herr Professor Mertens.

Herr Prof. Dr. Mertens (DGfN): In der Praxis nimmt man die Gliflozine als „äquipotent“ an. So kann ich sagen, wir machen keinen Unterschied. Wir geben sie bei Herzinsuffizienz, bei Diabetes und bei Niereninsuffizienz. Wir haben lange bei der nationalen Versorgungsleitlinie diskutiert, ob es ein Klasseneffekt ist oder ob man einem Medikament den Vorzug geben sollte. Aufgrund aller Daten, die es bislang publiziert gibt, gibt es nicht einen, der heraussticht, sondern es ist ein Klasseneffekt der Medikamente. So kann ich sagen, dass es bei uns so ist, dass es nicht einen Vorzug für ein Gliflozin bei den Indikationen gibt, die wir bisher besprochen haben.

Was bisher noch nicht besprochen, aber meiner Ansicht nach durch die Studie EMPA-KIDNEY richtig betont wurde, ist, dass die Nieren nicht nur im langfristigen Verlauf deutlich besser abschneiden, sondern vor allen Dingen auch akute Nierenschädigungen wesentlich seltener auftreten. Das ist in der EMPA-KIDNEY-Studie, soweit ich weiß, besonders herausgekommen. Das ist etwas, was ich als Nephrologe extrem wichtig finde; denn wir sehen, dass das nicht ein langer Abfall ist, sondern häufig gibt es diese kurzen Einschlüsse der Nierenfunktion und dann stabilisiert sie sich. Aber diese kurzen Einschlüsse sind die Ereignisse, die für die Patienten besonders schlimm sind. In der EMPA-KIDNEY ist zum Beispiel sehr gut herausgekommen, dass das protektiv wirkt. Das ist für uns zusätzlich zu den anderen genannten Nachrichten eine der positivsten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mertens. – Herr Professor Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Zwei Aspekte dazu: Frau Preukschat, vielen Dank für die Darlegung. Ich glaube, es bezweifelt vonseiten der Fachgesellschaften niemand, dass das IQWiG die Frage, die ihm gestellt worden ist, formal richtig beantwortet hat. Nur die Kernfrage, weshalb wir hier zusammensitzen, ist, ob es aus medizinischen Aspekten der Versorgung dem Ganzen so nahe kommt, dass wir in Anbetracht der Versorgung die richtige Entscheidung treffen. Das bedeutet zweierlei, einmal die nephrologischen Leitlinien – dafür sind die Nephrologen jetzt in der Runde –, aber auch die Diabetologen nennen grundsätzlich SGL-2-Hemmer als Empfehlung und stellen Empagliflozin und Dapagliflozin nebeneinander, bzw. wenn wir SGLT-2-Hemmer als Klasse nehmen, dann steht immer klar im Text, bei einer Abbildung in der Legende oder sonst im Text der Leitlinien, dass man die Substanz verwenden sollte, für die entsprechende Kardio- bzw. in diesem Fall renale Endpunkte gezeigt sind. Für Deutschland ist das nur bei DAPA-CKD und EMPA-KIDNEY.

Die Problematik der Vergleichstherapie in der Studie für das IQWiG ist: Es war eine ergebnisoffene Studie. Ich gehe jetzt nicht darauf ein, dass DAPA-CKD keine Patienten ohne Albuminurie hatte, das habe ich schon erwähnt. Aber der beträchtliche Zusatznutzen bei der DAPA-CKD-Studie ist letztlich für die Niere festgelegt worden. Ich meine das war am 17. Februar 2022. Die Studie EMPA-KIDNEY wurde am 5. Juli 2022 beendet. Das sind fünf Monate. Alle gängigen Leitlinien 2023 erwähnen beide Substanzen. Wir machen aus medizinischen Gründen keinen Unterschied für diese beiden Substanzen. Deshalb ist es schon relevant, wenn man feststellt, es gibt keinen Zusatznutzen zur Vergleichstherapie. Dann ist die Frage: Es gibt keinen Zusatznutzen, weil man es nicht beurteilt hat oder beurteilen konnte oder wollte? Für uns ist wichtig, was im nächsten Schritt in der Versorgung verstanden wird.

Ich gehe jetzt nicht auf Arzteinformationssysteme ein. Formal müsste man sagen, DAPA-CKD ist da und EMPA-KIDNEY, man muss die Studie beurteilen und stellt fest, dass es keinen, ich sage es einmal, vielleicht klinisch relevanten Unterschied zwischen beiden Substanzen gegeben hat. Aber das ist sowohl in der Kommunikation für die Versorgung und unser Anliegen, dass das bei den Patienten ankommt, wie eventuell auch in dem zweiten Teil des

AMNOG-Verfahrens, über das wir jetzt nicht reden, das dann letztlich der Anker ist, berücksichtigt werden sollte. Das ist unser Dilemma.

Häufig nehmen wir es zumindest so wahr, dass, wenn dort steht, es gibt kein Zusatznutzen, das nicht immer kommuniziert wird, weil man formal die Studie nicht bewertet hat und dass es in der Kommunikation als Negativum ankommt. Wenn man sagt, man hat DAPA-CKD, es gibt keine Daten für einen Zusatznutzen, aber es gibt die Studie, und wenn man die Studie betrachtet – zumindest machen wir es von den Fachgesellschaften – und die Leitlinien, kommt es zu einer gleichwertigen Empfehlung. Das ist unser Thema, das wir gerne in den folgenden Verfahren wiedersehen und wiederfinden würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Müller-Wieland. – Herr Henschel, Sie haben sich gemeldet.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Bei Frau Preukschat waren, glaube ich, noch einige Punkte offen, zu denen wir uns äußern möchten. Einmal würde sich Herr Ley zum Thema der Zulassung äußern und danach Frau Brunschier zu den Ergebnissen der Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne, danke.

Herr Dr. Ley (Boehringer): Guten Tag zusammen! Ich möchte kurz zur Evidenz und zur Zulassung von Dapagliflozin sprechen. Wir haben, glaube ich, hinlänglich diskutiert, dass die DAPA-CKD-Studie durchaus nur ein selektiertes Patientenkollektiv untersucht hat, Stichwort Patienten mit einer Makroalbuminurie. Insgesamt hatten die Patienten im Durchschnitt 1 Gramm Proteinurie. Das ist wirklich ein deutliches Risiko für die Nieren, aber auch für das kardiovaskuläre System. Auch der große Anteil von Diabetes-Patienten in der DAPA-CKD-Studie mit über 60 Prozent ist zu nennen. Wie muss man die Zulassung von Dapagliflozin verstehen? Ja, sie haben auch Patienten untersucht, die unabhängig vom Diabetes-Status generell eine chronische Niereninsuffizienz hatten. Aber die Zulassung muss schon im Kontext mit der bestehenden Evidenz gesehen werden, die in der 5.1-Section entsprechend dargelegt ist. Da bezieht sich das Label auf die DAPA-CKD-Studie, die nur eine Teilpopulation von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eingeschlossen hat.

An einer Stelle ist explizit erwähnt, dass es für Dapagliflozin bei Patienten ohne Albuminurie keine Evidenz gibt. Das wird in dem Label explizit erwähnt. Insofern ist es, glaube ich, klar, dass sich die Zulassung nicht generell auf Patienten mit CKD bezieht, sondern entsprechend der Evidenz im Label spezifiziert und eingeschränkt wird.

Zu dem anderen Punkt möchte ich gerne Frau Esther Brunschier bitten, kurz zu der Effektgröße in den Patienten relevanten Outcomes in Patienten mit geringer oder kleiner Albuminurie Stellung zu nehmen. Wir sehen durchaus patientenrelevante Effekte auch in dieser Population, die im Dossier dargestellt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke Herr Ley. – Frau Brunschier, bitte. Dann Frau Preukschat.

Frau Brunschier (Boehringer): Ich möchte kurz das von Herrn Ley Gesagte aufnehmen, dass wir darauf aufbauend sehen, dass die CKD-Leitlinien aktuell noch keine Empfehlung für SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung der CKD enthalten. Das heißt, die geplanten Updates, die das enthalten sollen, beziehen sich im Wesentlichen auf die Evidenz aus der EMPA-KIDNEY selbst. Das heißt, wir haben eine Situation, dass wir ohne diese Evidenz nicht zu dieser Leitlinien-Empfehlung, die als 1 A-Empfehlung geplant ist, kommen würden, wenn wir die EMPA-KIDNEY herausnehmen würden. Das heißt, an der Versorgungssituation, wie sie sich derzeit darstellt, hat die Evidenz aus der EMPA-KIDNEY einen wesentlichen Anteil.

Bei diesem wesentlichen Anteil, der ein breiteres Patientenkollektiv abdeckt, komme ich jetzt zu den Ergebnissen. Wir haben mit der schriftlichen Stellungnahme zusätzliche Auswertungen vorgelegt, die genau dieses Patientenkollektiv hinsichtlich der Albuminurie untersuchen,

damit wir uns den Cut-Off, der zum Beispiel aus der DAPA-CKD kommt, noch einmal anschauen.

Bei dem 200-er Cut-Off haben wir einmal Patienten < 200 und dann die mit 200 Milligramm pro Gramm oder größer in der UACR. Wir sehen sehr konsistente Effekte. Wir haben uns die vier wichtigsten dossierrelevanten Endpunkte angeschaut, aus denen wir aufgrund der Signifikanz der Effekte einen Zusatznutzen ableiten können. Das sind die Progression der Nierenerkrankungen, das Nierenversagen, die Gesamthospitalisierung mit der Operationalisierung Zeit bis zur ersten Hospitalisierung und die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unter Ausschluss der erkrankungsbezogenen Ereignisse. Wir sehen für alle vier schwerwiegenden Endpunkte konsistente Effekte, keine Effektmodifikationen und für die Gesamthospitalisierung sogar in der Gruppe mit Albuminurie < 200 signifikante Effekte, genauso wie für die schwerwiegenden Ereignisse in der Gesamtrate unter Ausschluss der erkrankungsbezogenen Ereignisse.

Aus diesem Grund sehen wir sehr deutliche Ergebnisse, dass auch diese Patienten relevant und signifikant von der Behandlung mit Empagliflozin profitieren. Wie gesagt, das Novum ist, dass diese Patienten eingeschlossen sind und diese Endpunkteffekte gezeigt und belegt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Brunschier. – Jetzt habe ich noch einmal Frau Preukschat und dann Frau Bickel. Frau Preukschat, bitte.

Frau Preukschat: Danke schön. Mit meiner Aussage, dass wir in der Gruppe der Patienten ohne Albuminurie keinen signifikanten Effekt haben, habe ich mich auf den Endpunkt Time to First Occurrence of end-stage kidney disease or sustained decline, den eGFR bezogen, die Sie im Anhang dargestellt haben. Da sieht man deutlich das vollkommen andere Basisrisiko in dieser Gruppe für diese Endpunkte und bezogen auf diesen aus meiner Sicht wichtigen Endpunkt einen nicht signifikanten Effekt.

Noch eine Anmerkung zu dem Thema, wofür Dapagliflozin zugelassen ist: Dapagliflozin ist eindeutig auch für die Patienten ohne Albuminurie zugelassen. Deshalb war diese Patientengruppe auch Teil der Nutzenbewertung zu Dapagliflozin. Wir haben als Unsicherheit sowohl in unserer Bewertung als auch in den Tragenden Gründen des G-BA adressiert, dass keine Patienten und Patientinnen mit Albuminurie eingeschlossen waren. Wir haben aber keine Gruppe aufgemacht, von der wir gesagt haben, wir glauben, das ist so ein relevanter Effektmodifikator, wir betrachten diese Gruppe alleine und haben gesagt, für die Gruppe ist der Zusatznutzen nicht belegt. Dann würden wir heute die Diskussion anders führen. Das noch einmal dazu.

Noch ein Kommentar zu den Ausführungen von Herrn Müller-Wieland: Ich verstehe dieses Kommunikationsproblem. Wir müssen bei der Kommunikation an allen Stellen aufpassen, dass immer klar ist, gegenüber welcher Vergleichstherapie der Zusatznutzen ausgesprochen wurde. Da stimme ich Ihnen zu. Das führt in diesen Themenfeldern, in denen wir ein sehr dynamisches Geschehen haben und die zVT anpassen müssen, um beim Stand der aktuellen medizinischen Erkenntnisse zu bleiben und mithalten zu können, verständlicherweise zu Problemen. Da ist eine eindeutige Kommunikation an den verschiedenen Stellen auf jeden Fall wichtig. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Vielen Dank. Ich habe eine Nachfrage zu den Leitlinien, weil Frau Brunschier gerade erwähnt hat, dass die Aktualisierung der Leitlinie zumindest für die nicht diabetesbedingte Nephropathie noch nicht vorliegt. Vielleicht könnten die Kliniker etwas dazu sagen, warum das noch nicht der Fall und wann damit zu rechnen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Professor Wanner.

Herr Prof. Dr. Wanner (DGfN): Die Leitlinie wurde von KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes, jetzt überarbeitet und ist für April 2024 in Kidney International angekündigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar. – Herr Professor Müller-Wieland, das gleiche?

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Genau, dann ziehe ich das zurück.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. Frau Bickel, klare Antwort?

Frau Bickel: Was war denn der Grund? Für die diabetische Nephropathie gab es schon die Aktualisierung. Was ist der Grund, dass man das so viel später macht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wanner.

Herr Prof. Dr. Wanner (DGfN): Die Ereignisse zu neuen Daten überschlagen sich. Die KDIGO hat das erste Mal zum Management of CKD bei Typ 2 Diabetes im Jahr 2020 die Leitlinie herausgegeben. 2022 wurden die Leitlinien überarbeitet, wobei aber nur Finerenon als neue Substanz mit den großen Studien hineinkam und EMPA-KIDNEY mit dem großen überwiegenden Anteil von nicht-diabetischen Erkrankungen, wo man jetzt auf CKD kam, wurde in der dritten Phase überarbeitet. Da die Überarbeitungen immer einige Monate dauern, das geht dann durchs public review, ist es erst für 2024 angekündigt. Schneller ging es wohl nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wanner. – Herr Henschel.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Ich würde gerne noch etwas zu den Möglichkeiten von Vergleichen sagen, weil Frau Preukschat das Thema indirekte Vergleiche erwähnt hat. Wir haben mit der EMPA-KIDNEY-Studie einen Vergleich von etwas SGLT-2-Inhibitor patientenindividuell gegen 100 Prozent Empagliflozin im Interventionsarm. Die Hintergrundtherapie ist vergleichbar. Falls man einen sehr hohen Anteil von SGLT-2-Inhibitoren in der zVT erwarten würde, wäre die EMPA-KIDNEY nicht für einen direkten Vergleich verwendbar. Das verstehe ich so, und es ist auch kein sehr hoher Anteil gegeben. Dennoch ist die Vergleichssituation in diesem Verfahren etwas besonders.

Warum? Eine Änderung der zVT haben wir schon gesehen, das ist nicht neu, nach Dossiereinreichung eher selten, aber das gab es auch schon. Änderungen bei der zVT einer gleichen Substanzklasse haben wir auch schon gesehen, das ist ebenfalls nicht neu. Auch patientenindividuelle Komponenten in der zVT sehen wir immer wieder. Was ist dann das Besondere? Das Besondere ist hier aus unserer Sicht die Kombination dieser Punkte. Hier wird eine neue Vergleichstherapie nicht einer alten hinzugefügt wie man das manchmal sieht, dann wäre ein direkter Vergleich noch gegen die alte zVT machbar.

Die neue zVT ersetzt hier aber auch keine alte Therapie. Für diesen Vergleich müsste die zVT dann Dapagliflozin lauten. Hier wird eine neue Komponente einer alten Vergleichstherapie patientenindividuell hinzugefügt, quasi in Teilen beigemischt, und das bei Substanzen der gleichen Wirkstoffklasse, und, ich habe es erwähnt, bei parallel gelaufenen Langzeitstudien. Dann ergibt sich die Situation, man könnte nicht einmal einen indirekten Vergleich durchführen. Es gibt nämlich keine Vergleichsstudie mit Dapagliflozin, die die Kriterien der zVT erfüllt. Dapagliflozin hat zu Recht, das haben wir gerade gehört, einen Zusatznutzen bekommen, aber mit einer Studie mit 100 Prozent Dapagliflozin im Vergleichsarm. Eine Studie, die patientenindividuell Dapagliflozin einsetzt, ist uns zumindest nicht bekannt.

Daraus ergibt sich mit den Langzeitstudien aus unserer Sicht ein Dilemma. Ich habe den Treatment Switch schon erwähnt. Dieses Dilemma wird dadurch verstärkt, dass wir weder einen direkten noch einen indirekten Vergleich machen könnten, und das aus Prinzip, weil es die zVT nicht zulässt. Es war mir wichtig, das festzuhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich nehme das einfach zur Kenntnis. Ich möchte das jetzt nicht diskutieren. Angesichts der erwähnten, auch in Leitlinien künstlich zum Ausdruck gekommenen Gleichwertigkeit von DAPA und EMPA, würde ich mir die Frage stellen:

Was wäre passiert, wenn wir mit irgendeinem alten Hündchen als zVT weitergelaufen wären? Da wären dieselben Fachgesellschaften, die heute in einer gewissen Betroffenheit hier sitzen, wobei Herr Müller-Wieland ausdrücklich sagt, er will nur, dass es am Ende nicht schlechter rüberkommt – Das war eine relativ klare Aussage. Dann hätten wir vielleicht andere Diskussionen. Ich erinnere mich an frühere Zeiten. Das ist der Fluch der frühen Geburt, dass man schon zwölf oder 13 Jahre AMNOG macht und wir beschimpft wurden, dass die zVT nicht angepasst wurden. DAPA musste man umsetzen. Das ist ganz logisch. Dass das zu methodischen Problemen führt, ist auch klar. Der entscheidende Punkt ist: Wie bekommt man es am Ende über die Rampe, ohne dass in der klinischen Praxis der Eindruck entsteht, EMPA sei schlechter als DAPA, sage ich einfach einmal für mich. Das ist der Punkt. – Jetzt habe ich Herrn Mertens, der sich gemeldet hat. Herr Professor Mertens.

Herr Prof. Dr. Mertens (DGfN): Ich würde dazu einen kurzen Kommentar geben, dass wir immer wieder darüber sprechen, dass unterschiedliche Kollektive von Patienten eingeschlossen wurden. In der Fachgesellschaft wird wohl sehr stark betont, wie unterschiedlich die Risikokonstellationen für Nierenkrankheiten sind, da diese Medikamentenklasse auch für die Herzinsuffizienz extrem wichtig ist. Meine Sorge ist, gerade wenn man das falsch rüber bringt, dass die Patienten und vor allem die niedergelassenen Ärzte komplett verwirrt sind, was sie wann geben sollen. Wir haben von den Studienlagen her das Gefühl, dass sie gleich wirken. Wir geben sie synonym.

Aber wenn wir sagen, der eine hat mehr Herzinsuffizienz, der andere hat mehr Niereninsuffizienz und die Studienlage gleich ist, aber unterschiedliche Bewertungen kommen, halte ich das für einen Schaden, den man sich kaum vorstellen kann, gerade weil ich glaube, dass es keine Evidenz von DAPA-CKD für Niedrig-Proteinurie-Patienten gibt. Diese Diskussion könnte zu mehr Schaden führen, als dass sie den Patienten und den Ärzten nützt.

Das möchte ich noch einmal nach vorne bringen. Wir geben in einem Showcase ein Beispiel, das in der Versorgung ein katastrophales Bild abgibt. Ich kann aus meiner Sicht nur sagen, alle Kollegen, die ich kenne, und ich selbst setzen es gleichartig ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mertens. – Herr Rasch, vfa.

Herr Dr. Rasch (vfa): Vielen Dank. Meine Anmerkung geht in Richtung dessen, was Herr Henschel und Sie, Herr Professor Hecken, gesagt haben. Es ist hier zusätzlich unglücklich, weil diese Definition einer optimierten Standardtherapie bei solchen Studien ein schwer antizipierbares Ziel darstellt. Auch die Zielerfüllung ist von außen schwer antizipierbar. Es gleicht manchmal einem Moving Target in Bezug auf die Interpretation bei der Bewertung. Eine Langzeitstudie wird mit einem sich verändernden Standard prozessual irgendwo zum Nachteil. Das sind Fragestellungen, die an sich nicht neu sind, die wir hier diskutieren. Das haben Sie auch angemerkt.

Aber es ist besonders unglücklich, wenn eine ganze Wirkstoffklasse selbst zum Standard wird. Dann gibt es diese Verschiebung, und formal gibt es dann keine Möglichkeit mehr für den Zusatznutzennachweis. Das führt zu unterschiedlichen Zusatznutzennachweisen, einmal mit, einmal ohne Zusatznutzen. Aber es gibt auf der anderen Seite kein klares nachvollziehbares Bekenntnis im AMNOG hin zur neuen zweckmäßigen Vergleichstherapie, hin zu den neuen Wirkstoffklasse, SGLT-2-Inhibitoren als neuen Standard. Das ist dann doppelt unglücklich. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch, wobei wir das durch die Änderungen der zVT eigentlich antizipiert haben. Vor diesem Hintergrund haben wir die Situation. Das ist logisch, das haben wir hundertmal gehabt. Der erste hat den Vorteil, dass er sich gegen die alten Hündchen vergleicht. Entschuldigung, wenn ich das jetzt so sage. Dann hast du eine Supertherapie, die sich durchsetzt, eine neue Wirkstoffklasse, die wird sehr schnell zum Versorgungsstandard. Ein anderer hat auch eine längere Studie laufen. Dann stehst du vor der Frage: Bewertest du das noch gegenüber dem alten Therapiestandard? Das

würde in der Praxis auch verwirren, weil jeder sagen würde, das ist doch überhaupt nicht mehr der Therapiestandard, oder bewertest du es gegenüber dem neuen? Gegenüber dem neuen gibt es keine direkt vergleichenden Daten. Das ist etwas, was wir hier schon fünfzehnmal oder hundertmal hatten. Deshalb ist das am Ende eine Frage, wie man es rüber bekommt. Wenn ich höre, was in den Leitlinien angedacht ist, scheint das auch in diese Richtung zu gehen.

Ich habe jetzt keine weiteren Anmerkungen, Fragen, Bemerkungen, Kritikpunkte mehr. Dann würde ich Ihnen, Herr Henschel, wenn Sie es wünschen, das letzte Wort geben.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Lassen Sie mich noch einen Punkt ergänzen: Ich glaube, das Neue ist hier tatsächlich, zumindest haben wir das festgestellt, dass die neue Therapie „nur“ patientenindividuell hinzugefügt wird. Es ist nicht so, dass ein indirekter Vergleich gegen 100 Prozent Dapagliflozin gefordert werden würde.

Lassen Sie mich kurz die gemeinsame Diskussion zusammenfassen: Ich glaube, Hauptpunkte der Diskussion waren sicherlich die Fragen zur Umsetzung der zVT und zur Eignung der Studie. Darauf möchte ich kurz eingehen. Wurde die zVT in der EMPA-KIDNEY Studie adäquat umgesetzt? Wir sind der Meinung, ja. Auch in der vorhandenen zVT ist unsere Studie verwertbar, weil die zVT umgesetzt worden ist; denn die Studie wurde so konzipiert, dass die Therapie individuell auf die Patienten abgestimmt werden konnte. Patienten, für die bereits Evidenz bestand, wurden von vornherein ausgeschlossen. Patienten, die im Verlauf der Studie SGLT-2-Inhibitoren brauchten, konnten diese bekommen. Es gab keine Einschränkung in der Therapie.

Die zweite Frage ist: Ist die Studie geeignet, einen Zusatznutzen abzuleiten? Auch hier ist unsere Antwort ein klares Ja. Es handelt sich um eine Langzeitstudie mit hoher methodischer Qualität. Bei der Vermeidung von Nierenversagen sehen wir eine Reduktion um nahezu 30 Prozent. Die Studie ergänzt die bislang vorhandene Evidenz, vor allem mit Blick auf Versorgungsrelevanz und Praxisnähe. Damit schließen wir, wie beschrieben, eine Evidenzlücke. Auch die Leitlinien spiegeln das so wider.

Alles in allem ist die EMPA-KIDNEY Studie hervorragend geeignet, einen Zusatznutzen von Empagliflozin abzuleiten. Damit herzlichen Dank für die Diskussion und Ihnen alles Gute.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an die klinischen Experten, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich wägen, was hier diskutiert worden ist. Damit schließe ich diese Anhörung, wünsche Ihnen, die uns jetzt verlassen – ich glaube, Herr Professor Ertl, Sie bleiben noch zur nächsten Anhörung – einen schönen Tag und falls wir uns nicht mehr sehen, frohe Weihnachten, einen guten Rutsch, und irgendwann im nächsten Jahr ist die nächste Anhörung. Dann müssen wir uns wieder über die Fragen der Neuzeit unterhalten. Aber wir freuen uns über jede Innovation, die es gibt. Wenn es überall so dynamisch wäre wie hier und man Wirkstoffklasseneffekte hätte, von denen man sagen kann, das ist schon beachtlich, dann ginge es uns allen in vielen anderen Therapiegebieten besser. In diesem Sinne schließe ich diese Anhörung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 15:35 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2022-B-318 Empagliflozin

Stand: Februar 2023

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Empagliflozin Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Aufgrund der Vielschichtigkeit des vorliegenden Anwendungsgebietes und in dem Zusammenhang stehenden Komorbiditäten (sowohl Ursache als auch Folge der Erkrankung) kommen grundsätzlich Arzneimittel zur Behandlung: - des Diabetes mellitus, - der Hypertonie, - der Dyslipoproteinämien und - der Anämie, unter Berücksichtigung der Eignung der Wirkstoffe für die entsprechenden Indikationen für Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Frage.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<i>Nicht angezeigt</i>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Dapagliflozin (Beschluss nach §35a SGB V vom 17.02.2022)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Empagliflozin A10BK03 Jardiance®	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsantrag</u> Jardiance ist angezeigt zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz bei Erwachsenen
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>	
<p><i>Es kommen grundsätzlich Arzneimittel zur Behandlung verschiedener Grunderkrankungen in Frage z.B:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - des Diabetes mellitus, - der Hypertonie, - der Dyslipoproteinämien und - der Anämie <p><i>Aufgrund der Vielschichtigkeit des Anwendungsgebietes und in dem Zusammenhang stehenden Komorbiditäten (sowohl Ursache als auch Folge der Erkrankung) wird auf eine vollständige Darstellung der Anwendungsgebiete aller Wirkstoffe verzichtet.</i></p> <p><i>Lediglich die für die Behandlung der Nierenerkrankung zugelassenen ACE – Hemmer und Angiotensin-II- Rezeptorblocker werden dargestellt.</i></p>	
ACE-Hemmer	
Ramipril C09AA05 z.B. Ramipril AbZ (generisch)	[...] <p>Behandlung von Nierenerkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beginnende glomeruläre diabetische Nephropathie mit Mikroalbuminurie. • Manifeste glomeruläre diabetische Nephropathie mit Makroproteinurie bei Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor (siehe Abschnitt 5.1). • Manifeste glomeruläre nicht diabetische Nephropathie mit Makroproteinurie ≥ 3 g/Tag (siehe Abschnitt 5.1).
Captopril C 09 A A 01 z.B.	[...] <p>Diabetische Nephropathie bei Typ-I-Diabetikern</p> <ul style="list-style-type: none"> • Captopril AbZ ist indiziert zur Behandlung einer diabetischen Nephropathie mit Makroproteinurie bei Typ-I-Diabetikern.(Siehe

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Captopril AbZ (generisch)	Abschnitt 5.1)
Lisinopril C 09 A A 03 z.B. Lisinopril AbZ (generisch)	[...] Nierenkomplikationen bei Diabetes mellitus Behandlung von Nierenerkrankungen bei Bluthochdruck-Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und beginnender Nephropathie (siehe Abschnitt 5.1).
Angiotensin-II-Rezeptorblocker	
Losartan C09CA01 z.B. Losartan AbZ (generisch)	[...] Behandlung einer Nierenerkrankung bei erwachsenen Patienten mit Hypertonie und Typ-2-Diabetes mellitus mit einer Proteinurie $\geq 0,5$ g/Tag als Teil einer antihypertensiven Behandlung (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).
Irbesartan C09CA04z.B. Irbesartan AbZ (generisch)	[...] Zur Behandlung der Nierenerkrankung bei erwachsenen Patienten mit Hypertonie und Typ 2 Diabetes mellitus als Teil einer antihypertensiven Behandlung
Aldosteronantagonisten	
Finerenon C03DA05 Kerendia®	Kerendia wird angewendet zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen.
SGLT2-Inhibitoren	
Dapagliflozin A10BK01 Forxiga®	[...] <u>Chronische Niereninsuffizienz</u> Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2022-B-318 (Empagliflozin)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 19. Januar 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	18
Referenzen.....	21

Abkürzungsverzeichnis

ARB	angiotensin-receptor blocker
ACE	angiotensin-converting enzyme
ACEi	angiotensin-converting enzyme inhibitor
ACR	albumine creatinine ratio
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CKD	Chronische Niereninsuffizienz
ECRI	ECRI Guidelines Trust
eGFR	estimated glomerular filtration rate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KDIGO	Kidney Disease - Improving Global Outcome
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RAS	Renin-angiotensin system
RASi	Renin-angiotensin system inhibitor
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SGLT2	sodium dependent glucose cotransporter 2
T2D	type 2 diabetes
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz bei Erwachsenen.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Chronische Niereninsuffizienz* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 13.12.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1985 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Keine relevanten Publikationen identifiziert

3.2 Systematische Reviews

Keine relevanten Publikationen identifiziert

3.3 Leitlinien

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2021 [4].

Chronic kidney disease: assessment and management.

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline covers care and treatment for people with, or at risk of, chronic kidney disease (CKD). It aims to prevent or delay the progression, and reduce the risk of complications and cardiovascular disease. It also covers managing anaemia and hyperphosphataemia associated with CKD.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- up to Sept 2020

LoE

- The committee is presented with GRADE tables, GRADE-CERQual tables or (if GRADE or GRADE-CERQual is not used) evidence statements. These describe the number, type and quality of the studies for each review question and provide an overall rating of confidence (high, moderate, low or very low) in estimates of effect for each outcome (or each review finding, for qualitative reviews).

GoR

- NICE reflects the strength of the recommendation in the wording. NICE uses 'offer' (or words such as 'measure', 'advise', or 'refer') to reflect a strong recommendation, usually where there is clear evidence of benefit. NICE uses 'consider' to reflect a recommendation for which the evidence of benefit is less certain.

Sonstige methodische Hinweise

- Published August 2021: This guideline updates and replaces NICE guidelines CG182 (published July 2014), NG8 (published June 2015), CG157 (published March 2013) and NICE evidence summary ESNM51.(new recommendations are marked [2021])
- Last update November 2021: We reviewed the evidence on SGLT2 inhibitors for adults with type 2 diabetes and chronic kidney disease. We made new recommendations, and removed the original recommendation 1.6.7 from this guideline.

Empfehlungen

Pharmacotherapy for hypertension

1.6.5 Offer an angiotensin-receptor blocker (ARB) or an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor (titrated to the highest licensed dose that the person can tolerate) to adults, children and young people with CKD who have hypertension and an ACR over 30 mg/mmol (ACR category A3 or above). **[2021]**

Pharmacotherapy for CKD in adults, children, and young people with related persistent proteinuria

1.6.6 For adults with CKD and diabetes (type 1 or type 2) offer an ARB or an ACE inhibitor (titrated to the highest licensed dose that the person can tolerate) if ACR is 3 mg/mmol or more. **[2021]**

1.6.7 For guidance on SGLT2 inhibitors for adults with CKD and type 2 diabetes, see chronic kidney disease in NICE's guideline on type 2 diabetes in adults (NG28) [2021]:

NG28 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/Recommendations#chronic-kidney-disease>):

1.8.16 For adults with CKD and type 2 diabetes, offer an ARB or an ACE inhibitor (titrated to the highest licensed dose that the person can tolerate) if albumin-to-creatinine ratio (ACR) is 3 mg/mmol or more, as recommended in the section on pharmacotherapy for CKD in adults, children, and young people with related persistent proteinuria in the NICE guideline on chronic kidney disease. **[2021]**

1.8.17 For adults with type 2 diabetes and CKD who are taking an ARB or an ACE inhibitor (titrated to the highest licensed dose that they can tolerate), offer an SGLT2 inhibitor (in addition to the ARB or ACE inhibitor) if:

- ACR is over 30 mg/mmol and
- they meet the criteria in the marketing authorisation (including relevant estimated glomerular filtration rate [eGFR] thresholds).

[2021]

1.8.18 For adults with type 2 diabetes and CKD who are taking an ARB or an ACE inhibitor (titrated to the highest licensed dose that they can tolerate), consider an SGLT2 inhibitor (in addition to the ARB or ACE inhibitor) if:

- ACR is between 3 and 30 mg/mmol and
- they meet the criteria in the marketing authorisation (including relevant eGFR thresholds).

[2021]

In November 2021, not all SGLT2 inhibitors were licensed for this indication.

1.6.8 For guidance on dapagliflozin for adults with CKD, with or without type 2 diabetes, see NICE's technology appraisal guidance on dapagliflozin for treating chronic kidney disease (TA775). **[2022]**:

TA775 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta775>):

1.1 Dapagliflozin is recommended as an option for treating CKD in adults. It is recommended only if:

- it is an add-on to optimised standard care including the highest tolerated licensed dose of ACE inhibitors or ARBs, unless these are contraindicated, and
- people have an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of 25 ml/min/1.73 m² to 75 ml/min/1.73 m² at the start of treatment and:
 - have type 2 diabetes or
 - have a urine albumin-to-creatinine ratio (uACR) of 22.6 mg/mmol or more.

1.6.9 For adults with CKD but without diabetes:

refer for nephrology assessment and offer an ARB or an ACE inhibitor (titrated to the highest licensed dose that they can tolerate), if ACR is 70 mg/mmol or more **[2021]**

1.6.10 For children and young people with CKD and diabetes (type 1 or 2), offer an ARB or an ACE inhibitor (titrated to the highest licensed dose that they can tolerate) if ACR is 3 mg/mmol or more. **[2021]**

1.6.11 For children and young people with CKD but without diabetes:

offer an ARB or an ACE inhibitor if ACR (titrated to the highest licensed dose that they can tolerate) is 70 mg/mol or more **[2021]**

Renin–angiotensin system antagonists

1.6.13 Do not offer a combination of renin–angiotensin system antagonists to adults with CKD. **[2014]**

1.6.16 Do not routinely offer a renin–angiotensin system antagonist to adults with CKD if their pretreatment serum potassium concentration is greater than 5.0 mmol/litre. **[2008, amended 2014]**

1.6.17 If an adult cannot use renin–angiotensin system antagonists because of hyperkalaemia:

- assess for and treat any other factors that promote hyperkalaemia and
- recheck serum potassium concentration. **[2008]**

1.6.19 Stop renin–angiotensin system antagonists in adults if the serum potassium concentration increases to 6.0 mmol/litre or more and other medicines known to promote hyperkalaemia have been discontinued. **[2008]**

1.6.20 For recommendations on hyperkalaemia treatment in adults with categories G3b to G5 chronic kidney disease, see NICE's technology appraisals on sodium zirconium cyclosilicate and patiromer. **[2021]**

Statins für adults

1.6.24 Follow the recommendations in NICE's guideline on cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification for the use of statins in adults with CKD. [2014]

Oral antiplatelets and anticoagulants for adults

1.6.25 Offer antiplatelet medicines to adults with CKD for the secondary prevention of cardiovascular disease, but be aware of the increased risk of bleeding. [2014]

1.6.26 For guidance on oral anticoagulants for people with CKD, see NICE's guidelines on atrial fibrillation (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng196>) and venous thromboembolic diseases (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng158>). [2014, amended 2021]

Department of Veterans Affairs (VA) and Department of Defense (DoD), 2019 [1].

VA/DoD clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease, version 4.0

Zielsetzung/Fragestellung

This CPG is intended to provide healthcare providers with a framework by which to evaluate, treat, and manage the individual needs and preferences of patients at risk for chronic kidney disease (CKD), thereby leading to improved clinical outcomes.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Überprüfung der Aktualität: Verfahren unklar

Recherche/Suchzeitraum:

- Ausführliche Suchstrategie dargelegt, Suche: November 2018

LoE

- GRADE

GoR

strength of each recommendation: "Strong" or "Weak"

"Strong" recommendation generally indicates a high confidence in the quality of the available scientific evidence, a clear difference in magnitude between the benefits and harms of an intervention, similar patient or provider values and preferences, and understood influence of other implications (e.g., resource use, feasibility). If the Work Group has less confidence after the assessment across these domains and believes that additional evidence may change the recommendation, it generally assigns a "Weak" recommendation. It is important to note that the GRADE terminology used to indicate the assessment across the four domains (i.e., "Strong" versus "Weak") should not be confused with the clinical importance of the recommendation. A "Weak" recommendation may still be important to the clinical care of a patient with CKD.

Empfehlungen

Pharmacologic Management of CKD and Associated Conditions

Topic	Sub-topic	#	Recommendation	Strength ^a	Category ^b
Pharmacologic Management of CKD and Associated Conditions	Diabetes Medications	16.	We suggest offering metformin as a first-line therapy for the treatment of type 2 diabetes in patients with stage 1 to 3 chronic kidney disease to reduce all-cause mortality.	Weak for	Reviewed, New-added
		17.	We recommend offering sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors as an option for add-on therapy for the treatment of type 2 diabetes in patients with stage 1 to 3 chronic kidney disease to reduce chronic kidney disease progression and the risk of cardiovascular events.	Strong for	Reviewed, New-added
		18.	We suggest offering liraglutide or dulaglutide (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) as an option for add-on therapy for the treatment of type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease to reduce chronic kidney disease progression.	Weak for	Reviewed, New-added
		19.	In patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes, there is insufficient evidence to recommend for or against the use of thiazolidinediones or dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to decrease progression of chronic kidney disease or mortality.	Neither for nor against	Reviewed, New-added
Pharmacologic Management of CKD and Associated Conditions (continued)	Hypertension Medications	20.	We suggest intensive blood pressure management (insufficient evidence to recommend a specific target) beyond a target of less than 140/90 mmHg, to reduce mortality in patients with estimated glomerular filtration rate below 60 mL/minute/1.73 m ² .	Weak for	Reviewed, New-added
		21.	In patients with non-diabetic chronic kidney disease, hypertension, and albuminuria, we recommend the use of an angiotensin-converting enzyme inhibitor to prevent progression of chronic kidney disease. Angiotensin II receptor blockers may be substituted for patients with an angiotensin-converting enzyme-inhibitor-induced cough.	Strong for	Not reviewed, Not changed
		22.	In patients with chronic kidney disease, diabetes, hypertension, and albuminuria, we recommend the use of an angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blockers to slow the progression of chronic kidney disease, unless there is documentation of intolerance.	Strong for	Not reviewed, Amended
		23.	We recommend against the use of combination renin-angiotensin-aldosterone system blockade (an angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker, or an angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker with a direct renin inhibitor) in patients with chronic kidney disease.	Strong against	Not reviewed, Not changed
	Anemia Medications	24.	We suggest initiation of oral iron therapy to support iron requirements in patients with chronic kidney disease.	Weak for	Not reviewed, Amended
		25.	We recommend against initiating erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease for the purpose of achieving a hemoglobin target above 11.5 g/dL due to increased risk of stroke and hypertension.	Strong against	Not reviewed, Amended
		26.	We recommend against initiating erythropoiesis-stimulating agents at a hemoglobin level greater than 10 g/dL.	Strong against	Not reviewed, Not changed

Pharmacolo	Bone Health Medications	27.	We suggest against offering calcitriol or active vitamin D analogs to patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease and elevated parathyroid hormone levels.	Weak against	Not reviewed, Amended
		28.	We suggest against offering calcimimetics to patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease and elevated parathyroid hormone levels.	Weak against	Not reviewed, Amended
		29.	There is insufficient evidence to recommend for or against the use of phosphate binders to reduce mortality, progression of chronic kidney disease, or major cardiovascular outcomes in patients with stage 2 to 5 chronic kidney disease.	Neither for nor against	Reviewed, New-replaced
Pharmacologic Mgmt. of CKD (cont.)	Other Medications to Slow CKD Progression	30.	We suggest the use of sodium bicarbonate supplementation in patients with chronic kidney disease and metabolic acidosis to slow the progression of chronic kidney disease.	Weak for	Not reviewed, Amended
		31.	In patients with chronic kidney disease and asymptomatic hyperuricemia, there is insufficient evidence to recommend for or against the use of urate-lowering therapy for the purpose of slowing progression of chronic kidney disease.	Neither for nor against	Reviewed, New-added
		32.	In patients at risk for rapidly progressing autosomal dominant polycystic kidney disease, we suggest offering tolvaptan in consultation with a nephrologist to slow decline in estimated glomerular filtration rate.	Weak for	Reviewed, New-added

UK Kidney Association (UKKA), 2021 [5].

UK Kidney Association Clinical Practice Guideline: Sodium-Glucose Co-transporter-2 (SGLT-2) Inhibition in Adults with Kidney Disease

Zielsetzung/Fragestellung

We aimed to:

- (i) Provide guidance on use of SGLT-2 inhibitors in people with CKD, focusing on the potential to modify risk of kidney disease progression; and
- (ii) Support safe implementation of SGLT-2 inhibitors into clinical practice in people with CKD.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse: Verfahren unklar
- externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- a search of MEDLINE and Embase bibliographic databases via OVID from inception to 16th February 2021 was performed (and updated on 28th August 2021).

LoE/GoR

Table 1.2: UK Kidney Association's grading system for recommendations' strength and evidence quality

Level of evidence	Evidence quality
<ul style="list-style-type: none"> Grade 1 recommendation is a strong recommendation to do (or not do) something, where the benefits clearly outweigh the risks (or vice versa) for most, if not all patients (i.e. recommendations) Grade 2 recommendation is a weaker recommendation, where the risks and benefits are more closely balanced or are more uncertain (i.e. suggestions) 	<ul style="list-style-type: none"> Grade A evidence means high-quality evidence that comes from consistent results from well-performed randomized controlled trials, or overwhelming evidence of some other sort. Grade B evidence means moderate-quality evidence from randomized trials that suffer from serious flaws in conduct, inconsistency, indirectness, imprecise estimates, reporting bias, or some combination of these limitations, or from other study designs with special strength. Grade C evidence means low-quality evidence from observational studies, or from controlled trials with several very serious limitations. Grade D evidence is based only on case studies or expert opinion.

Sonstige methodische Hinweise

In order to support both use and implementation, we therefore provide four types of Recommendation.

Recommendations for:

- (i) Use (who should be offered SGLT-2 inhibition)
- (ii) Implementation (how should SGLT-2 inhibition be used)
- (iii) Research (what are areas of ongoing clinical uncertainty)
- (iv) Audit (can you demonstrate effective implementation)

Empfehlungen

RECOMMENDATIONS FOR USE IN PEOPLE WITH AN eGFR ≥ 25 mL/min/1.73m²

Section 2		Grade
PEOPLE WITH TYPE 2 DM		
1.	We recommend initiating SGLT-2 inhibition* in those with: (a) uACR of ≥ 25 mg/mmol attributed to diabetic nephropathy (b) Established coronary disease or stable symptomatic heart failure (irrespective of ejection fraction).	1A
2.	We recommend initiating SGLT-2 inhibition in those with a uACR of ≥ 25 mg/mmol attributable to a non-diabetic cause [‡]	1B
3.	We suggest initiating SGLT-2 inhibition to modify cardiovascular risk in those with an eGFR 25-60 mL/min/1.73m ² and uACR < 25 mg/mmol, recognising effects on glycaemic control will be limited.	2B
Section 3		
PEOPLE WITHOUT DM		
1.	We recommend initiating SGLT-2 inhibition* in those with stable symptomatic heart failure (irrespective of ejection fraction).	1A
2.	We recommend initiating SGLT-2 inhibition* in those with a uACR of ≥ 25 mg/mmol, excluding people with polycystic kidney disease or on immunological therapy for renal disease. [‡]	1B
*See section 4 for summary of indications/licensed uses		
‡ DAPA-CKD provides the key clinical evidence and excluded people with a kidney transplant, polycystic kidney disease, lupus nephritis, ANCA-associated vasculitis, and those receiving immunological therapy for renal disease in the last 6 months.		

RECOMMENDATIONS FOR IMPLEMENTATION

Sections 2 & 3		PEOPLE WITH OR WITHOUT DM (excluding TYPE 1)	Grade
1.	We recommend using SGLT-2 inhibitors with demonstrated efficacy for their given indications.*		1A
2.	We recommend using clinically appropriate single agent RAS blockade in combination with SGLT-2 inhibition, wherever RAS blockade is indicated and tolerated.		1A
3.	We suggest following NICE guidelines on screening for albuminuria (NICE NG203): a single uACR of ≥ 70 mg/mmol or a confirmed measurement between 25-69 mg/mmol fulfil recommendations for use of SGLT-2 inhibition based on albuminuria.		2C
4.	We suggest using uACR to assess for sufficient proteinuria to guide SGLT-2 inhibitor use: reagent strips and protein:creatinine ratio should generally not be used (NICE NG203). We recognise that more pragmatic approaches to identifying risk of kidney disease progression may be necessary whilst local access to uACR measurement is improved.		2C
5.	We suggest that when used to slow kidney disease progression or heart failure risk, SGLT-2 inhibition can be continued until the need for dialysis or kidney transplantation arises.		2B
6.	We suggest that co-prescription of SGLT-2 inhibition with MRA can be considered, where each are individually indicated.		2B
7.	We suggest the beneficial effects of SGLT-2 inhibition on renal outcomes in people with type 2 DM are likely to be a class effect, but there is insufficient data in people without DM to be conclusive.		2B
8.	We suggest the beneficial effects of SGLT-2 inhibition on heart failure are likely to be a class effect, irrespective of the presence or absence of DM.		2B
Section 5a		DIABETIC KETOACIDOSIS	Grade
2.	We recommend that people with type 2 DM at greater risk of DKA (defined in Table 5a.1) should have SGLT-2 inhibitors initiated with caution after discussion with the diabetes team.		1C
3.	We recommend SGLT-2 inhibitors are discontinued when a patient develops DKA.		1A
Section 5d		PERIPHERAL VASCULAR DISEASE AND AMPUTATION RISK	
1.	We suggest avoiding initiation of SGLT-2 inhibitors in the presence of active foot disease (infection, ulceration and ischaemia) and withholding treatment in those who develop foot complications whilst taking an SGLT-2 inhibitor.		2B
Section 7a		PEOPLE WITH TYPE 1 DM	
1.	We recommend that SGLT-2 inhibitors be initiated in people with type 1 DM, only under the strict direction of the diabetes team.		1C
2.	We suggest considering referring people with type 1 DM to the specialist diabetes team, for consideration of an SGLT-2 inhibitor, if they have an eGFR ≥ 25 mL/min/1.73m ² and an uACR ≥ 25 mg/mmol attributable to diabetic nephropathy despite being on maximum tolerated		2D

KDIGO, 2022 [3].

Kidney Disease - Improving Global Outcome

KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease.

Zielsetzung/Fragestellung

to update the evidence-based clinical practice guideline for the monitoring, prevention of

disease progression, and treatment in patients with diabetes and CKD published in 2020

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse: keine Angaben
- externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Überprüfung der Aktualität: keine Angaben

Recherche/Suchzeitraum:

- literature searches last conducted in December 2021, and updated in February 2022.

LoE/GoR

- The overall quality of the evidence related to each critical and important outcome was assessed using the GRADE approach (Die zugrunde liegende Evidenz ist für jede Empfehlung in Summary of Findings tables abgebildet.)
- The strength of a recommendation is graded as strong or weak

Grade	Implications		
	Patients	Clinicians	Policy
Level 1, strong "We recommend"	Most people in your situation would want the recommended course of action, and only a small proportion would not.	Most patients should receive the recommended course of action.	The recommendation can be evaluated as a candidate for developing a policy or a performance measure.
Level 2, weak "We suggest"	The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not.	Different choices will be appropriate for different patients. Each patient needs help to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences.	The recommendation is likely to require substantial debate and involvement of stakeholders before policy can be determined.

Grade	Quality of evidence	Meaning
A	High	We are confident that the true effect is close to the estimate of the effect.
B	Moderate	The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
C	Low	The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
D	Very low	The estimate of effect is very uncertain, and often it will be far from the true effect.

Sonstige methodische Hinweise

In addition to graded recommendations, KDIGO guidelines now include "practice points" to help clinicians better evaluate and implement the guidance from the expert Work Group. Practice points are consensus statements about a specific aspect of care and supplement recommendations for which a larger quality of evidence was identified. These were developed when no formal systematic evidence review was undertaken, or if there was insufficient evidence to provide a graded recommendation. Practice points represent the expert judgment of the guideline Work Group, but they may be based on limited evidence

Empfehlungen

Chapter 1: Comprehensive care in patients with diabetes and CKD

1.2 Renin-angiotensin system (RAS) blockade

Recommendation 1.2.1:

We recommend that treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) or an angiotensin II receptor blocker (ARB) be initiated in patients with diabetes, hypertension, and albuminuria, and that these medications be titrated to the highest approved dose that is tolerated (1B).

- Practice Point 1.2.1: For patients with diabetes, albuminuria, and normal blood pressure, treatment with an ACEi or ARB may be considered.
- Practice Point 1.2.2: Monitor for changes in blood pressure, serum creatinine, and serum potassium within 2–4 weeks of initiation or increase in the dose of an ACEi or ARB
- Practice Point 1.2.3: Continue ACEi or ARB therapy unless serum creatinine rises by more than 30% within 4 weeks following initiation of treatment or an increase in dose.
- Practice Point 1.2.4: Advise contraception in women who are receiving ACEi or ARB therapy and discontinue these agents in women who are considering pregnancy or who become pregnant.
- Practice Point 1.2.5: Hyperkalemia associated with the use of an ACEi or ARB can often be managed by measures to reduce serum potassium levels rather than decreasing the dose or stopping the ACEi or ARB immediately
- Practice Point 1.2.6: Reduce the dose or discontinue ACEi or ARB therapy in the setting of either symptomatic hypotension or uncontrolled hyperkalemia despite the medical treatment outlined in Practice Point 1.2.5, or to reduce uremic symptoms while treating kidney failure (estimated glomerular filtration rate [eGFR] <15 ml/min per 1.73 m²).
- Practice Point 1.2.7: Use only one agent at a time to block the RAS. The combination of an ACEi with an ARB, or the combination of an ACEi or ARB with a direct renin inhibitor, is potentially harmful

1.3. Sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i)

Recommendation 1.3.1:

We recommend treating patients with type 2 diabetes (T2D), CKD, and an eGFR ≥ 20 ml/min per 1.73 m² with an SGLT2i (1A).

- Practice Point 1.3.1: The recommendation for SGLT2i is for kidney and cardiovascular protection and SGLT2i have been shown to have safety and benefit in CKD patients, even for those without T2D. Thus, if patients are already being treated with other glucose-lowering agents, an SGLT2i can be added to the current treatment regimen
- Practice Point 1.3.2: The choice of an SGLT2i should prioritize agents with documented kidney or cardiovascular benefits and take eGFR into account.
- Practice Point 1.3.3: It is reasonable to withhold SGLT2i during times of prolonged fasting, surgery, or critical medical illness (when patients may be at greater risk for ketosis).
- Practice Point 1.3.4: If a patient is at risk for hypovolemia, consider decreasing thiazide or loop diuretic dosages before commencement of SGLT2i treatment, advise patients about symptoms of volume depletion and low blood pressure, and follow up on volume status after drug initiation.
- Practice Point 1.3.5: A reversible decrease in the eGFR with commencement of SGLT2i treatment may occur and is generally not an indication to discontinue therapy.
- Practice Point 1.3.6: Once an SGLT2i is initiated, it is reasonable to continue an SGLT2i even if the eGFR falls below 20 ml/min per 1.73 m², unless it is not tolerated or kidney replacement therapy is initiated.

- Practice Point 1.3.7: SGLT2i have not been adequately studied in kidney transplant recipients, who may benefit from SGLT2i treatment, but are immunosuppressed and potentially at increased risk for infections; therefore, the recommendation to use SGLT2i does not apply to kidney transplant recipients (see Recommendation 1.3.1).

1.4. Mineralocorticoid receptor antagonists (MRA)

Recommendation 1.4.1:

We suggest a nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist with proven kidney or cardiovascular benefit for patients with T2D, an eGFR ≥ 25 ml/min per 1.73 m², normal serum potassium concentration, and albuminuria (≥ 30 mg/g [≥ 3 mg/mmol]) despite maximum tolerated dose of RAS inhibitor (RASi) (2A).

- Practice Point 1.4.1: Nonsteroidal MRA are most appropriate for patients with T2D who are at high risk of CKD progression and cardiovascular events, as demonstrated by persistent albuminuria despite other standard-of-care therapies.
- Practice Point 1.4.2: A nonsteroidal MRA can be added to a RASi and an SGLT2i for treatment of T2D and CKD.
- Practice Point 1.4.3: To mitigate risk of hyperkalemia, select patients with consistently normal serum potassium concentration and monitor serum potassium regularly after initiation of a nonsteroidal MRA.
- Practice Point 1.4.4: The choice of a nonsteroidal MRA should prioritize agents with documented kidney or cardiovascular benefits.
- Practice Point 1.4.5: A steroidal MRA should be used for treatment of heart failure, hyperaldosteronism, or refractory hypertension, but may cause hyperkalemia

Empfehlungen zu „Glucose-lowering therapies in patients with T2D and CKD“ (Chapter 4) hier nicht dargestellt.

KDIGO, 2021 [2].

Kidney Disease - Improving Global Outcome

KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease

Zielsetzung/Fragestellung

to update the evidence-based clinical practice guideline for the management of BP in patients with CKD.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse: keine Angaben
- externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- literature searches last conducted in October 2018, supplemented with additional evidence through September 2019. The search was updated in April 2020

LoE/GoR

- The overall quality of the evidence related to each critical and important outcome was assessed using the GRADE approach (Die zugrunde liegende Evidenz ist für jede Empfehlung in Summary of Findings tables abgebildet.)
- The strength of a recommendation is graded as strong or weak

Grade	Implications		
	Patients	Clinicians	Policy
Level 1, strong "We recommend"	Most people in your situation would want the recommended course of action, and only a small proportion would not.	Most patients should receive the recommended course of action.	The recommendation can be evaluated as a candidate for developing a policy or a performance measure.
Level 2, weak "We suggest"	The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not.	Different choices will be appropriate for different patients. Each patient needs help to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences.	The recommendation is likely to require substantial debate and involvement of stakeholders before policy can be determined.

Grade	Quality of evidence	Meaning
A	High	We are confident that the true effect is close to the estimate of the effect.
B	Moderate	The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
C	Low	The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
D	Very low	The estimate of effect is very uncertain, and often it will be far from the true effect.

Sonstige methodische Hinweise

In addition to graded recommendations, KDIGO guidelines now include "practice points" to help clinicians better evaluate and implement the guidance from the expert Work Group. Practice points are consensus statements about a specific aspect of care and supplement recommendations for which a larger quality of evidence was identified. These were developed when no formal systematic evidence review was undertaken, or if there was insufficient evidence to provide a graded recommendation. Practice points represent the expert judgment of the guideline Work Group, but they may be based on limited evidence

Empfehlungen

Chapter 3: Blood pressure management in patients with CKD, with or without diabetes, not receiving dialysis

3.2 Treatment with antihypertensive drugs, including RAS inhibitors (RASi)

Recommendation 3.2.1:

We recommend starting renin-angiotensin-system inhibitors (RASi) (angiotensin-converting enzyme inhibitor [ACEi] or angiotensin II receptor blocker [ARB]) for people with high BP, CKD, and severely increased albuminuria (G1–G4, A3) without diabetes (1B).

Recommendation 3.2.2:

We suggest starting RASi (ACEi or ARB) for people with high BP, CKD, and moderately increased albuminuria (G1–G4, A2) without diabetes (2C).

Recommendation 3.2.3:

We recommend starting RASi (ACEi or ARB) for people with high BP, CKD, and moderately-to-severely increased albuminuria (G1–G4, A2 and A3) with diabetes (1B).

- Practice Point 3.2.1: It may be reasonable to treat people with high BP, CKD, and no albuminuria, with or without diabetes, with RASi (ACEi or ARB).
- Practice Point 3.2.2: RASi (ACEi or ARB) should be administered using the highest approved dose that is tolerated to achieve the benefits described because the proven benefits were achieved in trials using these doses.
- Practice Point 3.2.3: Changes in BP, serum creatinine, and serum potassium should be checked within 2-4 weeks of initiation or increase in the dose of a RASi, depending on the current GFR and serum potassium.
- Practice Point 3.2.4: Hyperkalemia associated with use of RASi can often be managed by measures to reduce the serum potassium levels rather than decreasing the dose or stopping RASi.
- Practice Point 3.2.5: Continue ACEi or ARB therapy unless serum creatinine rises by more than 30% within 4 weeks following initiation of treatment or an increase in dose.
- Practice Point 3.2.6: Consider reducing the dose or discontinuing ACEi or ARB in the setting of either symptomatic hypotension or uncontrolled hyperkalemia despite medical treatment, or to reduce uremic symptoms while treating kidney failure (estimated glomerular filtration rate [eGFR] <15 ml/min per 1.73 m²).
- Practice Point 3.2.7: Mineralocorticoid receptor antagonists are effective for management of refractory hypertension but may cause hyperkalemia or a reversible decline in kidney function, particularly among patients with low eGFR.

3. Role of dual therapy with RASi

Recommendation 3.3.1: We recommend avoiding any combination of ACEi, ARB, and direct renin inhibitor (DRI) therapy in patients with CKD, with or without diabetes (1B).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2022) am 09.12.2022

#	Suchfrage
1	[mh "Renal Insufficiency, Chronic"]
2	(CKD OR CKF OR CRD OR ESRD OR ESKD):ti,ab,kw
3	(renal OR kidney* OR nephrol*):ti,ab,kw
4	(disease* OR fail* OR insufficien* OR impair* OR damage*):ti,ab,kw
5	(chronic* OR end-stage OR endstage):ti,ab,kw
6	#3 AND #4 AND #5
7	#1 OR #2 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date from Dec 2017 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 09.12.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	"renal insufficiency, chronic/therapy"[majr]
2	CKD[ti] OR CRD[ti] OR ESRD[ti] OR ESKD[ti]
3	chronic*[tiab] OR end-stage[tiab] OR endstage[tiab]
4	"Kidney disease*"[tiab] OR "Kidney fail*"[tiab] OR "Kidney insufficien*"[tiab] OR "Kidney impair*"[tiab] OR "Kidney damage*"[tiab] OR "renal disease*"[tiab] OR "renal fail*"[tiab] OR "renal insufficien*"[tiab] OR "renal impair*"[tiab] OR "renal damage*"[tiab]
5	#3 AND #4
6	(#5) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
7	(#2 OR #6) NOT medline[sb]
8	#1 OR #7
9	(#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health

#	Suchfrage
	technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))))))))
10	(#9) AND ("2017/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 09.12.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	"renal insufficiency, chronic"[majr]
2	CKD[ti] OR CRD[ti] OR ESRD[ti] OR ESKD[ti]
3	kidney*[ti] OR renal*[ti] OR nephrol*[ti]
4	disease*[ti] OR fail*[ti] OR insufficien*[ti] OR impair*[ti] OR damage*[ti]
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5

#	Suchfrage
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2017/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 13.12.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Department of Veterans Affairs (VA), Department of Defense (DoD).** VA/DoD clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease, version 4.0 [online]. Washington DC (USA): VA/DoD; 2019. [Zugriff: 13.12.2022]. URL: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/ckd/VADoDCKDCPGFinal5082142020.pdf>.
 2. **Kidney Disease Improving Global Outcomes.** KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2021;99(3s):S1-87.
 3. **Kidney Disease Improving Global Outcomes.** KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2022;102(5s):S1-127.
 4. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Chronic kidney disease: assessment and management [online]. 24.11.2021. London (GBR): NICE; 2021. [Zugriff: 13.12.2021]. (Clinical guideline; Band NG 203). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203/resources/chronic-kidney-disease-assessment-and-management-pdf-66143713055173>.
 5. **UK Kidney Association (UKKA).** UK Kidney Association clinical practice guideline: sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibition in adults with kidney disease [online]. Bristol (GBR): UKKA; 2021. [Zugriff: 13.12.2022]. URL: https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/UKKA%20guideline_SGLT2i%20in%20adults%20with%20kidney%20disease%20v1%2020.10.21.pdf.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2022-B-318**

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer, Dezernat 1 „Ärztliche Versorgung und Arzneimittel“, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin
(www.akdae.de); Stand: 10.01.2023

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz bei Erwachsenen

Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Etwa zwei Millionen Patienten im Erwachsenenalter leiden in Deutschland unter einer eingeschränkten Nierenfunktion (eGFR < 60 ml/min) (1). Knapp zwei Drittel der Nierenerkrankungen des Stadiums 3 und 4 (eGFR 30–60 ml/min) von Patienten, die in nephrologischen Praxen betreut werden, sind ursächlich auf Diabetes (30 %) und Hochdruck (33 %) zurückzuführen (2). 42 % dieser Patienten haben als Komorbidität einen Diabetes, d. h. liegt eine Zuckerkrankheit vor, ist sie nicht automatisch immer Ursache des Nierenleidens. Darüber hinaus gibt es 9 % Glomerulonephritiden, 6 % tubulointerstitielle Erkrankungen, 4 % erbliche Erkrankungen (z. B. Zystennierenerkrankungen) und 17 % verteilen sich auf verschiedene andere Ursachen. 85 % aller Patienten mit CKD 3 und 4 leiden unter einem Hochdruck.

Zur Grundbehandlung aller Nierenerkrankungen gehört eine gute Einstellung des Bluthochdrucks (3). Man stellt diese Patienten genau wie andere Hypertoniker mit Kalziumantagonisten und/oder ACE-Hemmern/AT₁-Antagonisten ein. Besteht eine Proteinurie > 300 mg/g Kreatinin werden bevorzugt ACE-Hemmer/AT₁-Antagonisten verwendet. Im Allgemeinen gilt: Je größer die Proteinurie, desto schlechter die Prognose der Nierenerkrankung. Außerdem versucht man die Proteinurie zu senken, da man hofft, dann auch die Nierenfunktion besser zu schützen. Je größer die Proteinurie ist, desto stärker wird man versuchen den Blutdruck zu senken; auf jeden Fall < 140/90 mmHg – die neuen KDIGO-Leitlinien fordern sogar Blutdruckzielwerte < 120/80 mmHg, bis auf wenige Ausnahmen (4). Als Grund hierfür wird allerdings nicht ein besserer Schutz der Nierenfunktion durch die niedrigeren Zielwerte genannt, sondern eine Verbesserung des kardialen Schutzes und des Überlebens. Diese gesenkten Zielwerte werden durchaus auch unter Nephrologen kontrovers beurteilt. Der Entwurf der NVL-Hypertonie (5) mit einem Zielkorridor für die Patienten unter Berücksichtigung verschiedener Erkrankungen, Polypharmazie, Wünschen des Patienten usw. wird der Versorgungsrealität eher gerecht.

Die NICE-Leitlinien (6) für CKD-Patienten fordern für Patienten mit Proteinurie einen Zielblutdruck < 130/80 mmHg. Diesem Vorschlag wird man sich eher anschließen können als den neuen KDIGO-Leitlinien.

Weiterhin werden Kochsalzrestriktion, moderate Eiweißrestriktion bei einer eGFR < 30 ml/min, Nikotinkarenz und Absetzen nephrotoxischer Medikation empfohlen (z. B. NSAR). Gerade bei diätetischen Vorgaben sowie der Nikotinkarenz ist die Therapietreue im Alltag äußerst gering.

Neuer Standard zur Behandlung der Niereninsuffizienz zusätzlich zu einer Therapie mit ACE-Hemmern/AT₁-Antagonisten werden zurzeit die SGLT-2-Inhibitoren. Evidenz besteht sicherlich für Dapagliflozin in der Indikation chronische Niereninsuffizienz (eGFR > 25 ml/min), erhöhter Albumin-Kreatinin-Ratio und Typ-2-Diabetes zusätzlich zu einer Standardtherapie mit ACE-Hemmern/AT₁-Antagonisten (7). Nach Ansicht der AkdÄ ist dies ein Klasseneffekt und nicht an einen speziellen SGLT-2-Inhibitor gebunden. Weiterhin sind diese Medikamente auch auf dem Weg, für andere Nierenerkrankungen zur Standardtherapie zu werden (8-10). Beim Typ-1-Diabetes sind sie wegen des erhöhten Risikos für euglykämische diabetische Ketoazidosen allerdings nicht einsetzbar.

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer, Dezernat 1 „Ärztliche Versorgung und Arzneimittel“, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin
(www.akdae.de); Stand: 10.01.2023

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz bei Erwachsenen

Finerenon, ein Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist, wird bei diabetischer Nephropathie zusätzlich zu einer Standardtherapie zurzeit ins Gespräch gebracht (11;12). Es bleibt abzuwarten, wie sich der Stellenwert dieser Substanz entwickelt. Das Hyperkaliämierisiko wird bei diabetischen Patienten, die ohnehin zu einem hyporeninämischen Hypoaldosteronismus neigen, eine Niereninsuffizienz haben und zusätzlich weitere kaliumerhöhende Medikamente erhalten, als ein wesentlicher limitierender Faktor eingeschätzt. Für Niereninsuffizienz allgemein scheinen Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten keine Option zu sein (13).

Auf die Behandlung von Folgeerkrankungen der Niereninsuffizienz (renale Anämie, sekundärer Hyperparathyreoidismus und metabolische Azidose) wird im Rahmen dieser Ausführungen verzichtet, da die Nierenfunktion selbst von diesen Therapien zumeist nicht oder – wenn überhaupt – dann nur gering beeinflusst wird.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von chronischer Niereninsuffizienz, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Neben der o. g. Standardtherapie für Nierenerkrankungen, die in der Behandlung des Hochdrucks mit ACE-Hemmern und AT₁-Antagonisten zusammengefasst werden kann, bleiben ca. 10–15 % Patienten, die keinen Bluthochdruck haben und bei denen dann teilweise in Analogie ACE-Hemmer/AT₁-Antagonisten versucht werden, solange dies toleriert wird (orthostatische Hypotonie). Unterschiedliche Grunderkrankungen bedingen aber noch zusätzliche Therapien. Als Beispiel wurde oben schon die Gabe von SGLT-2-Inhibitoren bei diabetischer Nephropathie genannt. Bei den unterschiedlichen Glomerulonephritiden werden zusätzlich je nach Art der Glomerulonephritis komplizierte immunsuppressive Regime verabreicht, die den Krankheitsverlauf positiv wie negativ (Infektionen) erheblich beeinflussen können (14). Bei Patienten mit Zystennierenerkrankung und rascher Progression wird Tolvaptan eingesetzt und beeinflusst die Nierenfunktion wahrscheinlich zumindest gering (15).

Literatur

1. Girndt M; Trocchi P; Scheidt-Nave C et al.: The prevalence of renal failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008–2011 (DEGS1). Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 85-91.
2. Reichel H, Zee J, Tu C 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: 803-810.
3. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013; 3: 1-150.
4. KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. Kidney Int 2021; 99: S1-S87.

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer, Dezernat 1 „Ärztliche Versorgung und Arzneimittel“, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin
(www.akdae.de); Stand: 10.01.2023

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz bei Erwachsenen

5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Hypertonie. Konsultationsfassung: <https://www.leitlinien.de/themen/hypertonie/konsultation/konsultationsfassung.pdf> (letzter Zugriff: 6. Januar 2023). AWMF-Register-Nummer: nvl-009, Version 1.0, 2022.
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Chronic kidney disease: assessment and management: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203> (letzter Zugriff: 6. Januar 2023). NICE Guideline 203, November 2021.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Dapagliflozin for treating chronic kidney disease: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta775> (letzter Zugriff: 6. Januar 2023). NICE Technology Appraisal Guidance 775, März 2022.
8. Herrington WG, Staplin N, Wanner C et al.: EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2022; 10.1056/NEJMoa220423.
9. Mc Causland FR, Claggett BL, Vaduganathan M et al.: Dapagliflozin and kidney outcomes in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: a prespecified analysis of the deliver randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2022; e224210.
10. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al.: Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-1446.
11. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD et al.: Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 2219-2229.
12. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R et al.: Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385: 2252-2263.
13. Chung EYM, Strippoli GFM: Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of CKD: editorial summary of a cochrane review." *Am J Kidney Dis* 2021; 77: 810-812.
14. KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int* 2021; 100: S1-S276.
15. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O et al.: Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1930-1942.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2022-B-318**

Kontaktdaten

Fachgesellschaft DGFN: Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

Fachgesellschaft DEGAM: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz bei Erwachsenen

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die Frage lässt sich so pauschal nicht beantworten. Die Antwort bezieht sich primär auf „unspezifische Nierenkrankheiten (CKD)“ und kann nicht für spezifische Nierenkrankheiten, wie spezifische Glomerulonephritiden gelten, die z.B. eine immunsuppressive Therapie notwendig machen.

Der Großteil der Menschen mit einer Nierenfunktionseinschränkung sind ältere Menschen und eine sichere Abgrenzung von physiologischer Abnahme der Nierenfunktion von einer krankhaft bedingten Nierenfunktion ist nicht immer sicher möglich. Die meisten Menschen werden ausschließlich hausärztlich versorgt und das Risiko einer Progression zu einer terminalen Nierenkrankheit ist meist gering. Die eGFR ist nur ein Aspekt der Nierenerkrankung. Für die Beurteilung ist auch Beurteilung der Proteinurie notwendig (KDIGO 2012, DEGAM / DGfN 2019, NICE 2021). Die Abschätzung der Proteinurie mittels Albumin-Kreatinin-Ration im Urin (uACR) wird aber in Deutschland zu selten durchgeführt (Weckmann et al. 2022). Das wäre aber notwendig für eine Risikoabschätzung einer Progression und wurde auch in allen Studien zu SGLT-Hemmern in Bezug auf Nierenfunktion durchgeführt. Das KDIGO-Risikomodell ist in Praxis nur eingeschränkt geeignet, weil es nicht altersstratifiziert ist und 5 verschiedener Risiken zusammenfasst. Besser geeignet ist die sog. Kidney Failure Risk Equation (KFRE) <https://kidneyfailurerisk.com/>, die von neueren Leitlinien (NICE 2021) empfohlen wird. Sie erlaubt eine altersadjustierte Schätzung. Dieser Aspekt wird hier hervorgehoben, weil Behandlungsentscheidungen, Blutdruckziele und ggfs. HbA1c Ziel wichtig ist. Des Weiteren ist er wichtig, wenn die Übertragbarkeit der Studien auf die Population in der Hausarztpraxis betrachtet wird.

Wesentliche therapeutische Empfehlungen sind:

- **Blutdruckkontrolle** falls erhöht, bevorzugt mit ACEI, Blutdruckziel systolisch < 140 mmHg, sowie individuelle Anpassung nach Alter (eher höher) oder Proteinurie (eher niedriger) (DEGAM / DGfN 2019, NICE 2021). Dazu wird auch auf die Konsultationsfassung der NVL Hypertonie 2022 <https://www.leitlinien.de/themen/hypertonie> verwiesen. Im Bereich Blutdruckziel gibt es auch Fachgesellschaften die neuerdings niedrigere Blutdruckwerte (< 120 mmHg) empfohlen (KDIGO Hypertension 2021).
- Bei **CKD und Diabetes Typ 2** werden keine von der NVL Diabetes 2021 <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes> abweichenden HbA1c-Zielwerte empfohlen. Es gibt keinen Nutznachweis für niedrigerer Zielwerte für Menschen mit CKD und Diabetes (Ruospo et al. 2017). Die NVL empfiehlt individualisierte HbA1c Ziele, wobei Alter und Lebenserwartung eine entscheidende Rolle spielen. Ist eine Medikamentöse Therapie für das Erreichen des individuellen Ziels notwendig wurde bisher Metformin angepasst an die Nierenfunktion als Erstlinienmedikation empfohlen. Die aktualisierte NVL-Diabetes Typ 2 empfiehlt jetzt Metformin oder einen SGLT2-Hemmer als Erstlinienmedikation. KDIGO-Diabetes 2020 empfiehlt wenn möglich bei Menschen mit Diabetes und CKD einen SGLT2-Hemmer bis zu einer eGFR ≥ 20. Das widerspricht der derzeitigen Zulassung in Deutschland für die Indikation Diabetes und für die Indikation CKD. Empagliflozin soll bei einer eGFR < 60 ml/min nicht begonnen werden und bei einer eGFR < 45 ml/min abgesetzt werden. In Studien zu CKD wurde es bis zu einer eGFR ≥ 20 eingesetzt (EMPA-Kidney Studie). Empagliflozin ist in Deutschland noch nicht für die Indikation CKD zugelassen (https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/jardiance-article-20-procedure-annex-i-iii_de.pdf). Hingegen ist aber in Deutschland Dapagliflozin (Dapa-CKD Studie) für die Indikation Diabetes und CKD zugelassen bis zu einer eGFR > 25 ml/min (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_de.pdf).

<p>Kontaktdaten</p> <p><i>Fachgesellschaft DGFN: Deutsche Gesellschaft für Nephrologie</i></p> <p><i>Fachgesellschaft DEGAM: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin</i></p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz bei Erwachsenen</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Bisher gibt es keine offizielle deutsche Empfehlungen für SGLT2-Hemmer bei CKD ohne Diabetes. Der Nutzen von SGLT2-Hemmern wurde in Studien in Hochrisikopopulationen mit einer eGFR meist unter 60 ml/min und einer Proteinurie A2-A3 (200 -300mg/g uACR) (Nuffield Dept. Lancet 2022) untersucht. Eine Empfehlung wird beim Update der KDIGO Leitlinie und der DEGAM / DGfN Leitlinie erwartet, Die Übertragbarkeit der Effekte in den Studien in den innerhalb weniger Jahre bis zu über 10% der Patienten die Studienendpunkte erreichten auf die hausärztliche versorgte Population ist eingeschränkt. SGLT2-Hemmer werden für die Indikation CKD in Deutschland noch eher zurückhaltend eingesetzt. Für die Indikation Herzinsuffizienz die häufig mit CKD assoziiert ist, nimmt die Verordnung stark zu. • Anpassen und vermeiden nephrotoxischer Medikation wird von allen Leitlinien empfohlen und ist eine Aufgabe aller an der Versorgung beteiligten Ärzte. • Eine neue Therapieoption bei CKD und Diabetes mit nachweislicher Verbesserung renaler Endpunkte ist Finerenon ein nicht-steroidaler Aldosteronantagonist (Rossing P et al. 2022). Dies ist in Deutschland aber noch kein Standard. Die KDIGO Diabetes 2020 macht hier aber schon Empfehlungen. <p>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von chronischer Niereninsuffizienz, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</p> <p>Wie oben ausgeführt ist für die Behandlungsentscheidung bei CKD, wenn keine spezifische Nierenkrankheit vorliegt, die eGFR, die uACR, das Alter und bestimmte Komorbiditäten, insbesondere Diabetes und Herzinsuffizienz. Im Moment wird für die Risikoabschätzung in Deutschland noch das KDIGO-Model empfohlen (DEGAM / DGfN 2019). Ein Wechsel zu KFRE ist möglich (NICE 2021).</p> <p>Verwendete Literatur</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. DEGAM und DGfN S3-Leitlinie Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis. 2019 https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/053-048.html 2. KDIGO CKD Evaluation and Management. 2012 https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/ 3. KDIGO Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2020;98:S1–S115 4. KDIGO CKD Blood Pressure in CKD. 2021 https://kdigo.org/guidelines/blood-pressure-in-ckd/ 5. NICE guideline [NG203] Chronic kidney disease: assessment and management. 2021 https://www.nice.org.uk/guidance/ng203 6. Weckmann G, Wirkner J, Kasbohm E, Zimak C, Haase A, Chenot JF, Schmidt CO, Stracke S. Monitoring and management of chronic kidney disease in ambulatory care - analysis of clinical and claims data from a population-based study. BMC Health Serv Res. 2022 Nov 9;22(1):1330de 7. Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Diabetes Care. Published online October 3, 2022. 8. Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, De Cosmo S, Pacilli A, Lamacchia O, Cignarelli M, Fioretto P, Vecchio M, Craig JC, Strippoli GF. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jun 8;6(6):CD010137. doi: 10.1002/14651858.CD010137.pub2 9. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. Lancet. 2022 Nov 19;400(10365):1788-1801. 10. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2020;383:1436– 1446. 11. Rossing P, Anker SD, Filippatos G, et al., FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Investigators. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes by sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor treatment: The FIDELITY Analysis. Diabetes Care. Published online August 15, 2022.

Kontaktdaten

Fachgesellschaft DGFN: Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

Fachgesellschaft DEGAM: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz bei Erwachsenen