



(20244) JARDIANCE, Boehringer-Ingelheim (Schweiz) GmbH

Erweiterung der Limitierung von JARDIANCE (CKD) per 1. Februar 2025

1 Zulassung Swissmedic

Für JARDIANCE wurde von Swissmedic zusätzlich zu den bereits zugelassenen Indikationen per 7. September 2023 die folgende Indikation zugelassen:

„Chronische Nierenerkrankung (CKD)“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

JARDIANCE (Empagliflozin) ist ein reversibler, stark wirksamer und selektiver kompetitiver SGLT2-Inhibitor (SGLT2-I), welcher einen kardio-renalen Nutzen mit sich bringen kann.

SGLT-2 (Natrium/Glukose-Cotransporter 2) wird vorwiegend in der Niere exprimiert. Es ist als wichtigster Transporter für die Rückresorption der Glukose aus dem glomerulären Filtrat in den Blutkreislauf verantwortlich. Folglich reduziert Empagliflozin insulinunabhängig die renale Glukose-Rückresorption. Es kommt zu einer erhöhten Ausscheidung von Glucose über den Urin. Die durch diesen Mechanismus über den Urin ausgeschiedene Menge an Glukose ist abhängig von der Blutzuckerkonzentration sowie der glomerulären Filtrationsrate.

Standard of Care

Die häufigsten Ursachen der terminalen Niereinsuffizienz sind: Diabetes mellitus (30 – 35%), vaskuläre Nephropathie (durch arterielle Hypertonie/Arteriosklerose, 15 – 20%) und Glomerulonephritiden (15 – 20%)¹. Die zugrunde liegende Erkrankung der CKD sollte entsprechend behandelt werden. Bei proteinurischen Patienten, unabhängig der Behandlung der Grunderkrankung, konzentriert sich die Behandlung auf ACE-Inhibitoren oder ARB und das Erreichen des Zielblutdruckes. Zusätzlich kann von einer Behandlung mit SGLT2-I profitiert werden².

Studienlage

Die Zulassungsinhaberin hat 2 Phase III Studien eingereicht:

- Zulassungsstudie «EMPA-KIDNEY» in der Indikation CKD. Die EMPA-KIDNEY-Studie untersuchte die kardioresalen Vorteile von Empagliflozin bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD)
- Studie «EMPA-REG-OUTCOME». Die EMPA-REG OUTCOME-Studie untersuchte den kardiovaskulären Nutzen von Empagliflozin, einem SGLT-2-Inhibitor, bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und bestehender kardiovaskulärer Erkrankung

¹ Karow et al, Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2018

² Rosenberg et al., Overview of the management of chronic kidney disease in adults, Literature review current through: Apr 2023, UpToDate

Studie 1

„EMPA-KIDNEY“ (NCT03594110)

Herrington et. al., Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease, N Engl J Med 2023;388:117-27.

Design

Internationale, randomisierte, parallel-armige, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studie.

Ziel: Die Auswirkungen der Behandlung mit Empagliflozin bei 6609 von Patienten mit CKD zu bewerten.

Der Grossteil der eingeschlossenen Patienten wurde zu Studienbeginn mit RAAS-Inhibitoren behandelt (85,2 % ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker).

Es wurden insgesamt 3304 bzw. 3305 Patienten randomisiert mit Empagliflozin 10 mg bzw. Placebo behandelt und über eine mediane Dauer von 24,3 Monaten beobachtet. Zu Studienbeginn betrug die mittlere eGFR 37,3 ml/min/1,73 m² (~78% mit einer eGFR < 45 ml/min/1,73 m²). Das mediane UACR betrug 329 mg/g. Siehe Tabelle 1.

Die Hauptursachen chronischer Nierenerkrankung waren diabetische Nephropathie/diabetische Nierenerkrankung (31 %), Glomerulopathie (25 %), hypertensive/renovaskuläre Erkrankung (22 %).

44.49% in der Empagliflozin-Gruppe und 44.36% in der Placebo-Gruppe hatten DM2.

Estimated GFR [‡]		
Mean — ml/min/1.73 m ²	37.4±14.5	37.3±14.4
Distribution — no. (%)		
<30 ml/min/1.73 m ²	1131 (34.2)	1151 (34.8)
≥30 to <45 ml/min/1.73 m ²	1467 (44.4)	1461 (44.2)
≥45 ml/min/1.73 m ²	706 (21.4)	693 (21.0)
Urinary albumin-to-creatinine ratio ^{§**}		
Geometric mean (95% CI)	219 (205–234)	226 (211–242)
Median (IQR)	331 (46–1061)	327 (54–1074)
Distribution — no. (%)		
<30	665 (20.1)	663 (20.1)
≥30 to ≤300	927 (28.1)	937 (28.4)
>300	1712 (51.8)	1705 (51.6)

Tabelle 1: Verteilung der Studienpopulation in der Ausgangslage bezüglich eGFR und UACR. Tabelle aus der EMPA-KIDNEY Studie.

Es handelte sich bei der EMPA-KIDNEY-Studie um eine ereignisgesteuerte Studie, die bis zum Auftreten von 1070 Ereignissen des primären Endpunkts geplant war.

Die Studie wurde auf Empfehlung des unabhängigen Data Monitoring Committee zum Zeitpunkt der präspezifizierten Interimsanalyse nach 624 (das entspricht 58% von den geplanten 1070 Ereignissen) aufgrund der deutlichen Wirksamkeit gemäss den präspezifizierten Abbruchkriterien vorzeitig gestoppt. Bis zur letzten finalen Visite im Juli 2022 waren 990 Ereignisse des primären Endpunkts erreicht, was 92% der geplanten 1070 Ereignisse entspricht.

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Erwachsene Patienten
- Nachweis einer chronischen Nierenerkrankung mit dem Risiko eines Fortschreitens der Nierenerkrankung, die mindestens 3 Monate vor und zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs festgestellt wurde
- eGFR (CKD-EPI³) ≥20 bis <45 ml/min/1,73 m²
oder
eGFR (CKD-EPI) ≥45 bis <90 ml/min/1,73 m² mit einer urinary albumin to creatinine ratio (UACR) ≥200 mg/g
- Behandlung mit ACE-I oder ARB, es sei denn, eine solche Behandlung wird nicht vertragen oder ist nicht angezeigt

³ Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel

Ausschlusskriterien:

- Patienten mit einer polyzystischen Nierenerkrankung oder St. n. Nierentransplantation
- Dialyse

Folgende Grafik zeigt die eingeschlossene Population der EMPA-KIDNEY Studie.

Es waren auch Patienten eingeschlossen, welche der A1 und A2 Kategorie der KDIGO angehörten. Patienten mit oder ohne Diabetes wurden in der Studie miteingeschlossen.

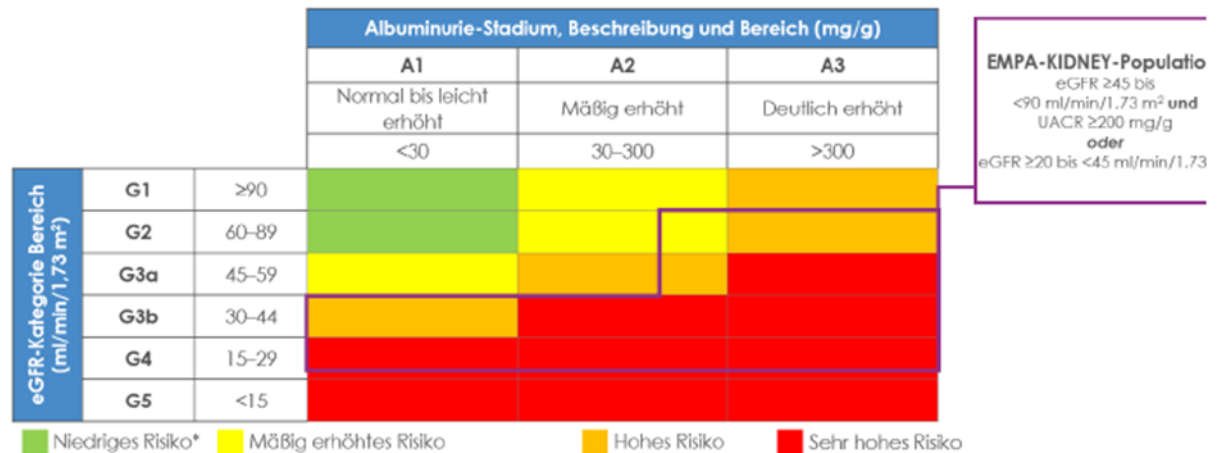


Abbildung 1: eingeschlossene Population der EMPA-KIDNEY Studie (lila Umrandung)

Intervention

In der Studie waren insgesamt 6609 Patienten (N=3'304), Placebo (N=3'305) eingeschlossen.

Jardiance 10mg oder Placebo wurde jeweils zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten einmal täglich verabreicht.

Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war ein Co-primärer Endpunkt aus **dem Fortschreiten der Nierenerkrankung** (definiert als CKD im Endstadium, ein anhaltender Rückgang der eGFR auf <10 ml pro Minute pro 1,73 m², eine anhaltende Abnahme der eGFR von ≥40% gegenüber dem Ausgangswert oder Tod aufgrund von Nierenerkrankungen) **oder Tod aufgrund von kardiovaskulären Ursachen.**

Resultat:

Nach 2 Jahren Follow-up (median) traten bei 432 von 3304 Patienten (**13,1%**) in der Empagliflozin-Gruppe und bei 558 von 3305 Patienten (**16,9%**) in der Placebogruppe ein Fortschreiten der Nierenerkrankung oder Tod durch kardiovaskuläre Ursachen auf (HR: 0.72; 95% CI, 0.64 to 0.82; P<0.001). NNT Empagliflozin: 26.3 (mediane Behandlungsdauer 24.3 Monate)

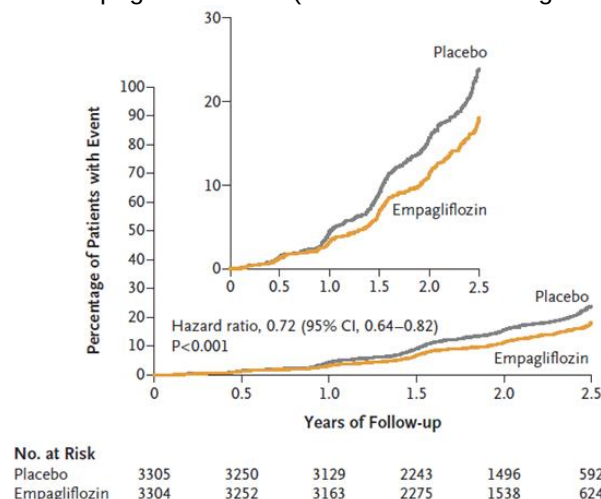


Abbildung 2: Resultat primärer Endpunkt EMPA-KIDNEY Studie

Gleiches Resultat in tabellarischer Form:

Outcome	Empagliflozin (N = 3304)		Placebo (N = 3305)		Hazard Ratio (95% CI)*	P Value
	no. (%)	no. of events/100 patient-yr	no. (%)	no. of events/100 patient-yr		
Primary outcome: progression of kidney disease or death from cardiovascular causes	432 (13.1)	6.85	558 (16.9)	8.96	0.72 (0.64–0.82)	<0.001

Tabelle 2: Resultat primärer Endpunkt EMPA KIDNEY Studie

Sekundäre Endpunkte

Die 3 wichtigsten sekundären Endpunkte waren:

- Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz oder Tod aus kardiovaskulären Gründen,
- Krankenhausaufenthalt aus beliebiger Ursache (einschl. des ersten und aller folgenden Aufenthalte)
- Tod aus beliebiger Ursache.

Weitere sekundäre Endpunkte waren das Fortschreiten der Nierenerkrankung, Tod durch kardiovaskuläre Ursachen und eine Kombination aus end-stage-kidney-disease oder Tod durch kardiovaskuläre Ursachen.

Resultate

Outcome	Empagliflozin (N = 3304)		Placebo (N = 3305)		Hazard Ratio (95% CI)*	P Value
		<i>no. of events/100 patient-yr</i>		<i>no. of events/100 patient-yr</i>		
	<i>no. (%)</i>		<i>no. (%)</i>			
Key secondary outcomes†						
Hospitalization for heart failure or death from cardiovascular causes	131 (4.0)	2.04	152 (4.6)	2.37	0.84 (0.67–1.07)	0.15
Hospitalization for any cause‡	—	24.8	—	29.2	0.86 (0.78–0.95)	0.003
Death from any cause	148 (4.5)	2.28	167 (5.1)	2.58	0.87 (0.70–1.08)	0.21
Other secondary outcomes						
Progression of kidney disease	384 (11.6)	6.09	504 (15.2)	8.09	0.71 (0.62–0.81)	
Death from cardiovascular causes	59 (1.8)	0.91	69 (2.1)	1.06	0.84 (0.60–1.19)	
End-stage kidney disease or death from cardiovascular causes§	163 (4.9)	2.54	217 (6.6)	3.40	0.73 (0.59–0.89)	

Tabelle 3: Resultate EMPA-KIDNEY Studie sekundäre Endpunkte

Fazit

Aus der Fachinformation:

«Empagliflozin war Placebo bezüglich der Reduzierung Senkung des Risikos des primären zusammengesetzten Endpunktes aus Progression der Nierenerkrankung oder kardiovaskulärem Tod Placebo überlegen. In einer vordefinierten Analyse reduzierte die Behandlung mit Empagliflozin das Risiko von terminaler Niereninsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod im Vergleich zu Placebo um 27 % (HR 0,73, 95%-KI 0,59 bis 0,89, nomineller $p = 0,0023$). Zusätzlich reduzierte Empagliflozin das Risiko von Hospitalisierung unabhängig von der Ursache signifikant (erstmalige und wiederholte).»

Studie 2

„EMPA-REG-OUTCOME“ NCT01131676

Zinman et al., Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2015;373:2117-28.

Design

Randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III Studie.

Ziel der Studie: Beurteilen des Effektes bei Erwachsenen mit DM2, die ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, von einmal täglich oral verabreichten Empagliflozin (10 mg oder 25 mg) vs. Placebo.

Es wurde die Auswirkung von Empagliflozin mit einer Hintergrundtherapie auf kardiovaskuläre «Events» untersucht.

Teilnahmeberechtigte Patienten wurden 1:1:1 randomisiert.

Die Studie wurde so lange fortgesetzt, bis bei mindestens 691 Patienten ein primäres Ergebnis festgestellt wurde.

Einschlusskriterien:

Eingeschlossen werden konnten Patienten ab 18 Jahren mit diagnostiziertem Typ 2 Diabetes einem Body Mass Index geringer als 45 und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von mindestens 30ml / Minute pro 1.73 m² Körperoberfläche. Der HbA1c Wert musste in den Wochen vor Randomisierung ohne Blutzucker senkender Therapie zwischen mindestens 7.0% und maximal 9.0% oder bei Patienten mit stabiler blutzuckersenkender Therapie zwischen mindestens 7.0% und maximal 10.0% liegen. Alle Patienten hatten eine oder mehrere diagnostizierten kardiovaskuläre Co-Erkrankungen.

Relevante Ausschlusskriterien:

- eGFR <30 ml/min/1,73 m² beim Screening oder während der Einführungsphase

Intervention

Patienten/innen, die an DM2 leiden und ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, bekamen 1x täglich Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg oder Placebo verabreicht.

Primärer Endpunkt

Der kombinierte Endpunkt bestand aus dem Auftreten eines Ereignisses aus:

- Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis,
- nicht tödlicher Myokardinfarkt (ausgeschlossen wurden stille Myokardinfarkte)
- nicht tödlicher Schlaganfall

Resultat:

Der primäre kombinierte Endpunkt bestehend aus Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall, trat in der der kombinierten Empagliflozin Gruppe (10 mg plus 25 mg Dosierung) mit 490 von insgesamt 4687 Patienten mit **10.5%** signifikant seltener auf als in der Placebo Gruppe. Dort traten bei den eingeschlossenen 2333 Patienten 282 Ereignisse auf. Dies entspricht **12.1%** der Patienten welche in die Placebo Gruppe aufgenommen wurden. (HR in the empagliflozin group, 0.86; 95.02% confidence interval [CI], 0.74 to 0.99; P<0.001 for noninferiority and P = 0.04 for superiority).

Sekundärer Endpunkt

Das wichtigste sekundäre Ergebnis war eine Kombination aus dem primären Ergebnis plus Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris.

Resultat:

Der sekundäre Endpunkt trat bei 599 von 4687 Patienten (12,8 %) in der Empagliflozin-Gruppe und 333 von 2333 Patienten (14,3 %) in der Placebogruppe auf (hazard ratio, 0.89; 95% CI, 0.78 to 1.01; P<0.001 for noninferiority and P = 0.08 for superiority).

Renale Ergebnisse

Eine neu auftretende oder fortschreitende Nephropathie trat bei 525 von 4124 Patienten (12,7 %) in der Empagliflozin-Gruppe und bei 388 von 2061 (18,8 %) in der Placebo-Gruppe auf (Hazard Ratio in der Empagliflozin-Gruppe, 0,61; 95 % Konfidenzintervall, 0,53 bis 0,70; P<0,001). **Eine Verdoppelung des Serumkreatininspiegels trat bei 70 von 4645 Patienten (1,5 %) in der Empagliflozin-Gruppe und bei 60 von 2323 (2,6 %) in der Placebo-Gruppe auf, was eine signifikante, relative Risikoreduktion von 44 % bedeutet. Eine Nierenersatztherapie wurde bei 13 von 4687 Patienten (0,3 %) in der Empagliflozin-Gruppe und bei 14 von 2333 Patienten (0,6 %) in der Placebo-**

Gruppe eingeleitet, was ein um 55 % signifikantes geringeres relatives Risiko in der Empagliflozin-Gruppe bedeutet. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die Häufigkeit einer Albuminurie.

Sicherheit / Verträglichkeit

Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war in der Empagliflozin- und der Placebogruppe vergleichbar.

Medizinische Leitlinien

Schweiz, Schweizerische Gesellschaft für Nephrologie, 2021

Abbildung 3 zeigt die Klassifikation der CKD anhand eGFR und Albuminurie-Status.

CKD wird klassifiziert anhand:				Albuminurie-Stadium Beschreibung und Ausmass		
				A1	A2	A3
eGFR Kategorien (ml/min/1.73m ²) Beschreibung und Ausmass	G1	normal oder hoch	≥ 90	1 falls CKD	behandeln 1	überweisen 2
	G2	leichtgradig eingeschränkt	60 - 89	1 falls CKD	behandeln 1	überweisen 2
	G3a	gering bis mässiggradig eingeschränkt	45 - 59	behandeln 1	behandeln 2	überweisen 3
	G3b	mässig- bis hochgradig eingeschränkt	30 - 44	behandeln 2	behandeln 3	überweisen 3
	G4	hochgradig eingeschränkt	15 - 29	überweisen 3	überweisen 3	überweisen 4+
	G5	Nierenversagen	≤ 15	überweisen 4+	überweisen 4+	überweisen 4+

Abbildung 3: Eine CKD wird basierend auf Ursache, eGFR und Albuminurie-Kategorie klassifiziert

In der Richtlinie der Schweizerischen Gesellschaft für Nephrologie SGN-SSN wird die Therapie mit einem für die CKD zugelassenen SGLT2-Hemmer empfohlen, wenn die eGFR bei ≥ 25 ml/min ist und keine Kontraindikation vorliegt:

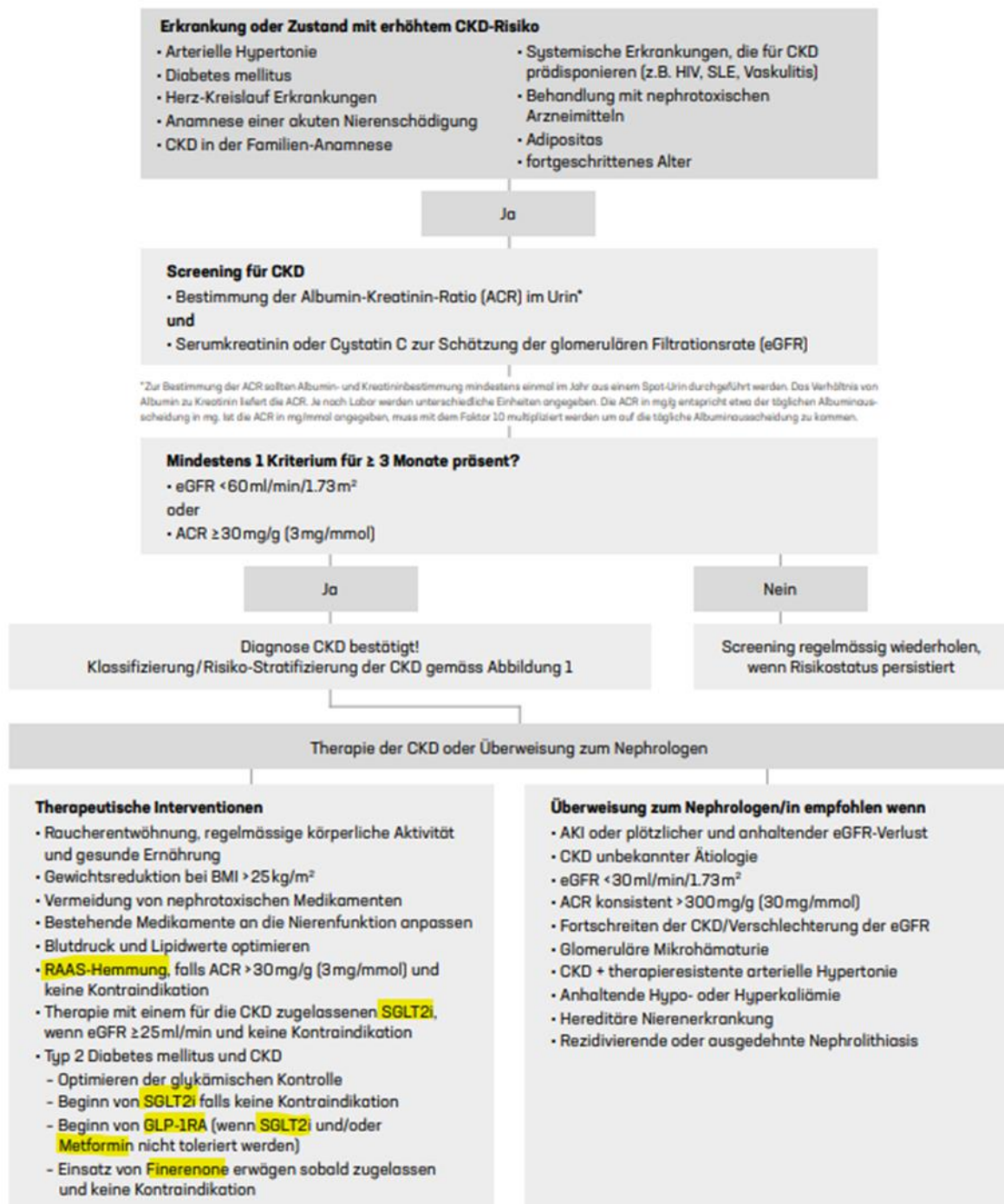


Abbildung 4: Vorgeschlagener Algorithmus zum Screening, zur Risiko-Stratifizierung und Behandlung von Personen mit Risiko für oder mit CKD und Empfehlung wann eine Überweisung zum Nephrologen erfolgen soll.

Antihypertensive Therapie im Stadium G3 (Stufentherapie)	
Stufe 1	ACE-I oder ARB Langfristig haben Patienten unter RAAS-Blockade einen Überlebensvorteil wegen verlangsamtem Verlust der Nierenfunktion. Das gleiche gilt übrigens auch für die SGLT-2-Hemmer – auch unabhängig davon, ob ein Diabetes mellitus vorliegt oder nicht: Kurzfristig funktioneller Anstieg des Serum-Kreatinins, aber langfristig nephro-/kardioprotektive Wirkung sowie Reduktion der kardiovaskulären Mortalität.
Stufe 2 (zusätzlich zu Stufe 1)	1. Wahl: Thiazide oder Thiazid-ähnliche Substanzen (HCT, Chlorthalidon, Indapamid) 2. Wahl, bzw. Stadium G4-G5 oder starken Ödemen: Schleifendiuretika (1. Wahl Torasemid)
Stufe 3 (zusätzlich zu Stufe 2)	Ca-Antagonist (Dihydropyridine: Nifedipin, Amlodipin, Lecarnidipin)
Stufe 3 (zusätzlich zu Stufe 3)	1. Wahl: Betablocker Bei Kontraindikation für Betablocker: Alphablocker (Doxazosin oder Alpha-Agonisten)

Antihypertensive Therapie im Stadium G4
Ersatz Thiazid durch Schleifendiuretikum (oder Kombination) RAAS-Blocker: Nicht absetzen, evtl. in Kombination mit Kaliumbinder

Einsatz von Diuretika bei CKD	
Allgemein	Diuretika verstärken Wirkung von ACE-I / ARB
Empfehlungen	Thiazide und Thiazid-ähnliche Diuretika (HCT, Indapamid, Chlorthalidon, Metolazon) wirken entgegen einer verbreiteten Annahme auch bei eGFR von < 30 ml/min (Stadium G4–G5).
	Schleifendiuretika (Torasemid, Furosemid) sind ab eGFR < 30 ml/min (Stadium G4–G5) oft sinnvoll. Bei Hypertonie, Herzinsuffizienz oder Ödemen schon früher.
	Die kombinierte Therapie mit Thiaziden und Schleifendiuretika ('sequenzielle Tubulusblockade') ist wesentlich potenter als jene der Monosubstanzen. Sie ist auch bei GFR < 30 ml/min sinnvoll und kann bei Hyperkaliämie – v. a. bei Diabetikern – hilfreich sein
	Aldosteronantagonisten (z. B. Spironolacton) möglich, aber gefährlich, v. a. bei einer Dosis > 25 mg tgl. bzgl. Induktion einer schweren Hyperkaliämie > 6,0 mmol/l
	Diuretika an der Dialyse → maximale Dosis Torasemid bis 200 mg zum Erhalt der Restdiurese; wird vom Nephrologen bestimmt.

Typ-2-Diabetes bei CKD	
Allgemein	Zielwert: Je nach Umständen (Lebenserwartung, Erkrankungsdauer, vaskuläre Komplikationen) HbA1c individuell 6,5 bis < 8 %
	SGLT-2-Inhibitoren: Empagliflozin (Jardiance®), Canagliflozin (Invokana®) und Dapagliflozin (Forxiga®) reduzieren die Progression der CKD bei Diabetikern ab Stadium G2. Es besteht eine überwältigende Evidenz, bei allen Diabetikern mit CKD SGLT-2 zu verschreiben (vgl. auch KDIGO 2022).

	• Neu: SGLT-2-Inhibitoren sollen bei einer GFR ≥ 20 ml/min begonnen werden (bislang ist dies jedoch nur für Empagliflozin getestet). Fällt die GFR im Laufe der Zeit < 20 ml/min ab, kann die Behandlung fortgesetzt werden (ausser bei Auftreten von NW oder bei Einleitung einer Nierentransplantation). Wichtig: Bei Patienten, bei denen das Risiko einer Hypovolämie besteht, soll vor Therapiebeginn ggfls. die Dosis von Schleifendiuretika oder Thiaziden reduziert werden. Patienten sollen über die Symptome eines Volumenmangels unterrichtet werden. Ebenfalls sollen die Patienten über das Risiko einer euglykämischen diabetischen Ketoazidose aufgeklärt werden. • Bei Patienten, die trotz Behandlung mit ACE-Hemmer und SGLT2-Inhibitor eine Albuminurie ≥ 30 mg/d aufweisen, soll gemäss Limitatio zur Senkung des Progressionsrisikos Finessen (22) gegeben werden. <u>Limitatio</u> ◦ Serumkaliumspiegel ≤ 5 mmol/l ◦ Chronische Nierenerkrankung seit mindestens 3 Monaten ◦ eGFR von 25–59 ml/min/1,73m² und ein Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin von > 30 mg/g oder eGFR von 25–75 ml/min/1,73m² und ein Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin von > 300 mg/g ◦ Vorbehandlung mit einer maximal verträglichen zugelassenen Dosis eines ACE-Hemmers oder eines AT-Blockers, in Kombination mit SGLT2-Inhibitoren nur bei Patienten mit eGFR von 25–59 ml/min/1,73m² und einen Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin von > 300 mg/g. Seit 05/2024 ist auch eine erste Evidenz für die nephroprotektive Wirkung von Semaglutid bei Patienten mit DM und CKD vorhanden
CKD-Stadium G3	Ab einer eGFR < 45 ml/min Metformin-Dosis reduzieren, regelmässige Kreatinin-Kontrollen
CKD-Stadium G4	Es sind nur noch erlaubt: DPP-4-Hemmer, GLP-1-Agonisten und Insulin; unter den SGLT2-Hemmern hat nur Canagliflozin (Invokana®) eine Indikation bis 15 ml/min bzw. bis zur Dialysepflichtigkeit.

International, KDIGO Guidelines, Clinical Practice Guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease, Volume99, Issue 3S, March 2021

Chapter 3: Blood pressure management in patients with CKD, with or without diabetes, not receiving dialysis	
Recommendation 3.1.1:	We suggest that adults with high BP and CKD be treated with a target systolic blood pressure (SBP) of < 120 mm Hg, when tolerated, using standardized office BP measurement (2B).
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).

Recommendation 3.3.1:	<i>We recommend avoiding any combination of ACEi, ARB, and direct renin inhibitor (DRI) therapy in patients with CKD, with or without diabetes (1B).</i>
Research recommendations	SGLT2 inhibitors have major CV, kidney, and survival benefits among patients with CKD. In addition to reducing BP, they cause an early, acute fall in GFR, a pattern that is also observed in intensive SBP lowering. The effects of these drugs, in combination with intensive BP-lowering therapy on CV outcomes, all-cause mortality, cognition, as well as acute and chronic changes in kidney function, require further examination.

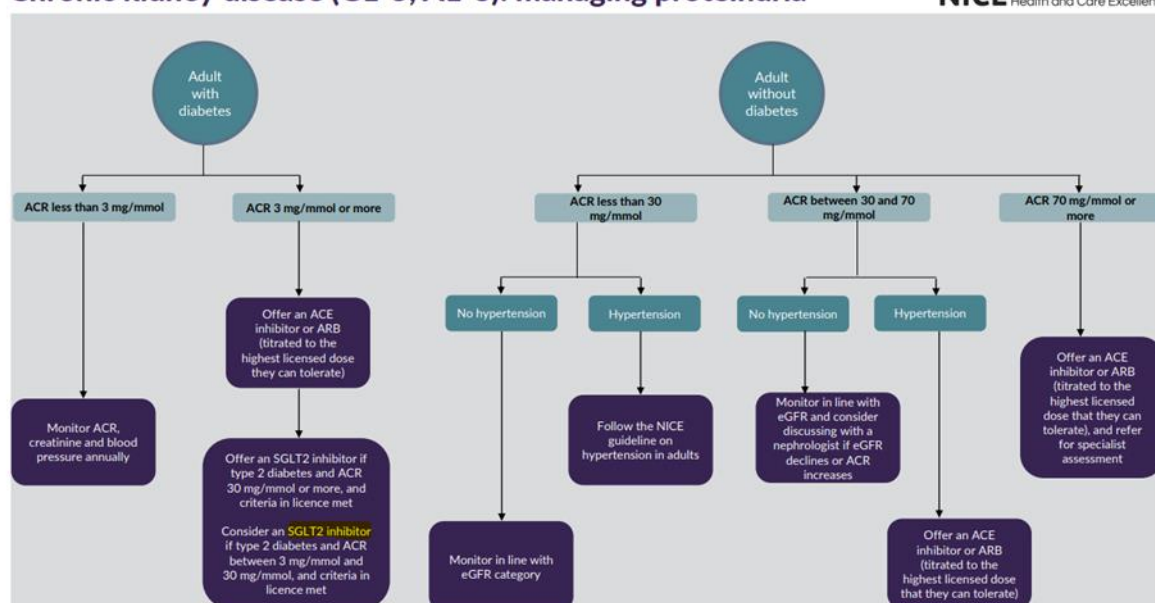
International, KDIGO Guidelines, Clinical Practice Guideline for diabetes management in chronic kidney disease, Volume 102, Issue 5S, November 2022

Chapter 4: Glucose-lowering therapies in patients with T2D and CKD	
Recommendation 4.1.1	<i>We recommend treating patients with T2D, CKD, and an eGFR ≥ 30 ml/min per 1.73 m^2 with metformin (1B).</i>
Recommendation 4.2.1:	<i>In patients with T2D and CKD who have not achieved individualized glycemic targets despite use of metformin and SGLT2i treatment, or who are unable to use those medications, we recommend a long-acting GLP-1 RA (1B).</i>

UK, NICE Guideline, 2021

Chronic kidney disease (G1-5, A1-3): managing proteinuria

NICE National Institute for Health and Care Excellence



© NICE 2021. All rights reserved. Subject to [Notice of rights](#).

Literature review, Perkovic et al., Treatment of diabetic kidney disease, UpToDate, October 2023

[...] At two years, **empagliflozin** reduced the incidence of ESKD (3.3 versus 4.8 percent), the incidence of a sustained decline in eGFR to $<10 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (3.5 versus 5.1 percent), and the incidence of a sustained decrease in eGFR of 40 percent or more (10.9 versus 14.3 percent). The risks of all-cause mortality (4.5 versus 5.1 percent) and nonfatal cardiovascular events (4.3 versus 4.6 percent) were similar between the groups. Effects were similar in patients with and without diabetes and regardless of the eGFR at the start of the study. The **benefit from empagliflozin** was larger in patients with albumin-to-creatinine ratio $\geq 300 \text{ mg/g}$ and substantially less in patients with lower albumin excretion [...].

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Es liegen keine direkt vergleichenden Studienresultate mit den bisher in dieser Indikation eingesetzten Standardtherapien oder anderen SGLT2-Inhibitoren vor. Empagliflozin wurde als Ergänzung zur individuell optimierten Standardtherapie mit RAS-Inhibitoren eingesetzt.

Die pivotalen Studien von Dapagliflozin und Empagliflozin sind nicht direkt miteinander vergleichbar, jedoch sind die Endpunkte und die Studienpopulation ähnlich.

NNT zur Verhinderung des primären Endpunktes⁴ von Dapagliflozin: 18.9 (mediane Behandlungsdauer: 28.5 Monate).

NNT zur Verhinderung des primären Endpunktes⁵ von Empagliflozin: 26.3 (mediane Behandlungsdauer 24.3 Monate).

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit gemäss BAG

Wirksamkeitsdaten zeigen, dass Empagliflozin ein Fortschreiten der Nierenerkrankung oder Tod durch kardiovaskuläre Ursachen signifikant zu senken vermag.

Der Behandlungseffekt wurde unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache der CKD in einem breiten Spektrum von eGFR bis hinunter zu 20 ml/min/1,73 m² bei Patienten mit und ohne Diabetes nachgewiesen.

Die Sicherheitsdaten sind im Allgemeinen ähnlich wie das bisher bekannte Sicherheitsprofil von Empagliflozin.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

JARDIANCE wird in der Dosisstärke 10 mg in Packungen zu entweder 30 oder 90 Stück angeboten. Die empfohlene Dosis von JARDIANCE zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung beträgt 10 mg einmal täglich. In den beiden Studien wurde unter anderem eine Dosis von 10 mg/d verwendet. Damit reicht eine Packung für 30 bzw. 90 Tage.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic: Keine Angaben

EMA, CHMP extension of indication variation assessment report, Discussion on clinical efficacy

"It could be questioned whether current data would sufficiently justify treatment across the full range of the CKD population as currently proposed in the extension of indication. The full range of the CKD population was not included in the study, but was limited to those with a eGFR 20 to 45 mL/min/1.73m², or eGFR 45- 90 mL/min/1.73m² and albuminuria ≥200 mg/g. The possibility of extrapolation to patients possibly at lower risk of renal disease progression did not seem directly apparent from current trial. However, further evidence was provided by the Applicant during the procedure and following the assessment of all available data the CHMP considered it reasonable to accept the broader CKD indication."

"However, as for other SGLT2 inhibitors, data on an eGFR <20 mL/min/1.73m² are very limited and therefore initiation of empagliflozin in this lower eGFR range population is not supported."

"In general, efficacy for a beneficial effect on renal disease progression of empagliflozin has been demonstrated, although it is not recommended to initiate treatment in a population with a eGFR < 20 mL/min/1.73m², as reflected in the SmPC."

⁴ Der primäre Endpunkt wurde in einer Zeit-zu-Ereignis-Analyse ausgewertet bezüglich des ersten Auftretens einer der folgenden Ereignisse (kombinierter Endpunkt): anhaltendem Rückgang der eGFR um ≥ 50%, terminaler Niereninsuffizienz, Tod aufgrund einer renalen oder kardiovaskulären Ursache

⁵ Der kombinierte Endpunkt bestand aus dem Auftreten eines Ereignisses aus: Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis, nicht tödlicher Myokardinfarkt (ausgeschlossen wurden stille Myokardinfarkte), nicht tödlicher Schlaganfall

„CKD is a serious and progressive condition that is associated with CV disease and an increased risk of adverse outcomes. The most common cause of CKD is diabetes. Despite cornerstone therapy of RAAS inhibition with either ARBs or ACEi, patients with CKD, including those with diabetes, remain at high risk of developing ESRD and/or experiencing CV events. Although some trends toward renal benefit have previously been observed in other studies with empagliflozin, **the current dedicated renal study has demonstrated a renal benefit both in diabetes (T2DM) patients and non-diabetes patients.** The latter observation is important as this provides a reason to make this explicit in the indication, as the currently authorised indication is focused on the beneficial effects in the diabetes population (except for HF). This would follow a similar approach as for the HF population (a specific indication granted), also including non-diabetics in the HF trials performed and be aligned with another SGLT-2 inhibitor (dapagliflozin), where a specific renal indication has been adopted based on results in a dedicated renal study in a population including DM and non-DM CKD patients. However, there was a CHMP discussion during the procedure about whether extrapolation to the entire CKD population was indeed justified (see further below). The primary effect in the EMPA-KIDNEY study was observed even at the lower range of the GFR spectrum and without any signal for increased risk of acute kidney injury despite an initial drop in eGFR at start of treatment, thus supporting treatment even in patients with very low renal reserve (GFR >20 ml/min/1.73m²), which is even slightly lower than evaluated with dapagliflozin (> 25 ml/min/1.73m²). Although, it could be questioned whether the current data generated by the EMPA-KIDNEY study would sufficiently justify treatment across the full range of the CKD population as proposed in the current application, additional justification has been provided by the Applicant during the procedure. Based on studies previously submitted showing benefits in less advanced CKD patients, a meta-analysis of SGLT2i and extrapolation of data from a mechanistic point of view, such broad range seems reasonable and can be accepted. However, initiation of empagliflozin in the very low eGFR range of <20 ml/min/1.73m², is not supported due to absence of data and possible safety issues., and thus the product information has been updated accordingly. The approach to accept the broad indication of “treatment of CKD patients” and to reflect any limitations of the available evidence in the SmPC, is in line with the product information of dapagliflozin. Generally, the safety profile can be considered reassuring, and empagliflozin appears to be well tolerated with no evidence of increased discontinuation due to AEs. As mentioned, even in the lower eGFR range, the safety profile is reassuring, although obviously more adverse events occur in general in patients with lower GFR, without any clear signal for safety concerns.

Specific attention has been given to potential adverse effects associated with empagliflozin or based on previous safety findings in other populations with empagliflozin. Most remarkable is the finding of one case of ketoacidosis in a non-diabetic patient, which has not been observed previously and appropriate warnings have been included in the product information as this may typically not be anticipated in clinical practice. Further, the risk of lower limb amputation remains inconclusive based on current and previous studies' combined risk estimation. Overall, the proposal to remove this potential safety risk from the RMP can be endorsed since the two studies required to address this important potential risk have been completed and there is no reasonable expectation that any further pharmacovigilance activity can further characterise this risk to draw firm conclusions.”

FDA, Label, 21. September 2023

„JARDIANCE is a sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor indicated:

- To reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure in adults with heart failure.
- To reduce the risk of sustained decline in eGFR, end-stage kidney disease, cardiovascular death, and hospitalization in adults with **chronic kidney disease** at risk of progression.
- To reduce the risk of cardiovascular death in adults with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease.
- As an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults and pediatric patients aged 10 years and older with type 2 diabetes mellitus.”

Beurteilung durch ausländische Institute

IQWiG, 02.11.23

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

G-BA, 28.07.23

«Unter Berücksichtigung der Evidenzstufe, der Studiengröße und -qualität und der Validität der Endpunkte der EMPA-KIDNEY Studie wird eine sehr hohe Aussagekraft der Nachweise erreicht. Die Nachweise sind geeignet, einen Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet der CKD abzuleiten. **Die Studienergebnisse belegen die deutlichen prognoseverbessernden Effekte von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie konsistent über unterschiedliche Endpunkte und Endpunktkategorien hinweg.** Effektmodifikationen, die zu einer abweichenden Aussage zum Zusatznutzen führen, wurden nicht beobachtet. Durch die breiten renalen Einschlusskriterien, die repräsentativen Anteile verschiedener CKD-Grunderkrankungen und die wirklichkeitsnahe Standardtherapie wird mit der EMPA-KIDNEY Studie eine wesentliche versorgungsrelevante Erweiterung der bisher verfügbaren Evidenz erreicht und erstmals eine Bewertung des Zusatznutzens über ein breites Spektrum von Patienten mit CKD ermöglicht. Zusammen mit der hohen Aussagekraft und Ergebnissicherheit resultiert aus der Studie EMPA-KIDNEY für Empagliflozin daher gesamthaft ein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die in den supportiv vorgelegten Studien gezeigten positiven Effekte bestätigen die Wirksamkeit von Empagliflozin bei Patienten mit CKD und erhöhen die Aussagesicherheit zusätzlich.»

Medizinischer Bedarf

Die chronische Niereninsuffizienz (CKD) ist eine häufige Erkrankung (Prävalenz von ca. 10%⁶), welche oft mit dem Älterwerden einhergeht. Die CKD ist in der Regel eine progressive Erkrankung und kann in seltenen Fällen zum Nierenversagen führen. Eine CKD kann auf Basis verschiedener Nierenerkrankungen oder Allgemeinerkrankungen entstehen. Die häufigste Ursache ist die diabetische Nephropathie. Aktuell richtet sich die Therapie der CKD nach Grad der Funktion und nach der zu Grunde liegenden Ursache, eine Kausaltherapie ist aktuell nicht möglich. Bei leichter bis mittlerer CKD soll eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion verhindert oder verlangsamt werden und entsprechende Risikofaktoren (Hypertonie, Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Rauchen, Analgetikaabusus) sollen eliminiert oder minimiert werden. Die wichtigste Massnahme ist aktuell die Blutdruckeinstellung durch Antihypertensiva, primär ACE-Hemmer. Auch wird in den aktuellen Leitlinien eine Behandlung mit SGLT2-I, bei Patienten mit oder ohne Diabetes, empfohlen. Bei fortgeschrittener CKD kann eine Nierenersatztherapie oder eine Nierentransplantation notwendig werden. Es besteht ein medizinischer

⁶ Forni Ogna et al. Prevalence and determinants of chronic kidney disease in the Swiss population, Swiss Med Wkly. 2016;146:w14313

Bedarf zur Behandlung bzw. zur Verlangsamung der Progression der CKD. Dieser Bedarf kann teilweise durch ACE-I und SGLT2-I abgedeckt werden. Eine kurative Therapie ist, abgesehen von einer Transplantation, jedoch weiterhin nicht vorhanden^{7,8,9}.

Eine Evidenzlage zur Anwendung von Empagliflozin bei CKD ausserhalb der Patientenpopulation, definiert durch die Einschlusskriterien der pivotalen Studie, liegt nicht vor.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Befristung von 3 Jahren in der Indikation CKD bis zum 31. Dezember 2027,
- mit einer Überprüfung der Wirtschaftlichkeit 18 Monate nach Aufnahme der Indikation,
- aufgrund einer Berechnung des wirtschaftlichen Preises anhand eines gewichteten Preises gemäss Prävalenzangaben der verschiedenen Indikationen für JARDIANCE 10 mg, 30 Stk. bzw. JARDIANCE 10 mg, 90 Stk.,
- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 21. November 2024 bzw. des vom BAG angepassten APV mit Datum vom 4. Dezember 2024, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.96/Euro, Fr. 1.12/GBP, Fr. 0.1287/DKK und Fr. 0.0834/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Tabl., 10 mg, 30 Stk.	Fr. 37.03
Tabl., 10 mg, 90 Stk.	Fr. 111.37

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Tabl., 10 mg, 30 Stk.	Fr. 40.58	Fr. 60.55
Tabl., 10 mg, 90 Stk.	Fr. 121.84	Fr. 148.90

- mit einer Limitierung:

• **Typ 2 Diabetes**

Zur Behandlung von Patienten mit einem Typ 2 Diabetes mellitus, wenn durch Diät und gesteigerte körperliche Aktivität keine ausreichende Kontrolle der Glykämie erreicht wird:

- Als Monotherapie bei Patienten, die nicht mit Metformin behandelt werden können.
- In Kombination mit folgenden Therapieoptionen, wenn mit diesen Behandlungen keine ausreichende Kontrolle der Glykämie erreicht wird:
- Metformin, alleine oder in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff
- Metformin, alleine oder in Kombination mit einem DPP4-Inhibitor
- Insulin, alleine oder in Kombination mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff.

Es wird maximal eine Tagesdosierung von 10 mg Empagliflozin vergütet.

• **Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)**

Zur individuell optimierten Standardtherapie gemäss aktuellen Empfehlungen in geeigneter Kombination mit einem ACE-Hemmer, einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder der Fixkombination Sacubitril/Valsartan sowie anderen Therapien der Herzinsuffizienz (z.B. Beta-blocker, Diuretika und Mineralkortikoidantagonisten) für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA Klassen II-IV, deren Ejektionsfraktion der linken Herzkammer (LVEF) vor Behandlung mit Empagliflozin 10 mg $\leq$ 40% beträgt.

• **Herzinsuffizienz mit erhaltener oder mittlerer Ejektionsfraktion (HFpEF / HFmEF)**

Zur individuell optimierten Standardtherapie gemäss aktuellen Empfehlungen in geeigneter Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Herzinsuffizienz für die Behandlung erwachsener Patientinnen oder Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen

⁷ Niereninsuffizienz, doccheck, abgerufen am 31.05.2023

⁸ Rosenberg et al., Overview of the management of chronic kidney disease in adults, Literature review current through: Apr 2023.UpToDate

⁹ Overview Chronic kidney disease, NHS

II-IV seit mindestens 3 Monaten, deren Ejektionsfraktion der linken Herzkammer (LVEF) vor Behandlung mit Empagliflozin 10 mg >40% beträgt. Die Patientinnen und Patienten müssen mindestens eines der folgenden Anzeichen einer Herzinsuffizienz aufweisen:

- Strukturelle Herzerkrankung (Vergrößerung des linken Vorhofs und/oder linksventrikuläre Hypertrophie)*
- Hospitalisierung aufgrund der Herzinsuffizienz (HHF) innerhalb der letzten 12 Monate*

Nicht in Kombination mit der Fixkombination aus Sacubitril/Valsartan.

- Befristete Limitation bis 31.12.2027

Chronische Nierenerkrankung

Bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung seit mindestens 3 Monaten mit

- einer eGFR von 25 - 75 ml/min per 1.73 m² und*
- einem Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin von > 20 mg/mmol (> 200 mg/g).*

In Ergänzung zur individuell optimierten Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder falls diese Therapien kontraindiziert sind oder aufgrund von klinisch relevanten Nebenwirkungen abgebrochen werden mussten.

Keine Vergütung bei Patienten und Patientinnen mit einem Typ 1 Diabetes mellitus oder einer polyzystischen Nierenerkrankung.“,

- mit folgenden Auflagen:
 - Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme in die SL bzw. Änderungen der SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung in Kapitel 2.3.5 der Verfügung nehmen. Diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer Zulassungsinhaberinnen sind vertraulich zu behandeln. Für Zuwiderhandlungen anderer Zulassungsinhaberinnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.
 - Die Zulassungsinhaberin reicht dem BAG rechtzeitig vor Fristablauf d.h. bis spätestens zum 6.T 2027 (Eingang bis spätestens Ende August 2027) ein vollständiges, reguläres Neuaufnahmegesuch von JARDIANCE in der befristeten Indikation CKD ein, so dass das BAG spätestens bis zum Ende der Befristung die Aufnahmebedingungen (Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit) des Arzneimittels erneut beurteilen kann. Es gelten die Auflagen der Verfügungen pro Indikation zu berücksichtigen z.B. betreffend Einreichung weiterer Unterlagen.
 - Achtzehn Monate nach Aufnahme der neuen Indikation "CKD" ist die Wirtschaftlichkeit von JARDIANCE anhand von APV und TQV analog der vorliegenden Verfügung zu überprüfen. Hierzu ist dem BAG spätestens zwei Monate vor Ablauf der 18 Monate (Ende April 2026) ein Neuaufnahmegesuch mit dem Formular Anhang 4 sowie die entsprechenden Länderbestätigungen an eak-sl-sekretariat@bag.admin.ch einzureichen und Angaben zum TQV zu machen. Ohne Einreichung der Unterlagen resp. ohne Überprüfung der Wirtschaftlichkeit wird JARDIANCE per 01. Juli 2026 aus der SL gestrichen. Liegt der neu ermittelte wirtschaftliche Preis zum Zeitpunkt 18 Monate nach Aufnahme in die SL unter dem aktuellen wirtschaftlichen Preis, so ist dieser zu senken.

5 Die Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 31. Dezember 2027.