

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dapagliflozin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.08.2021 übermittelt.

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dapagliflozin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz	Optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen ^b
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none">▫ Es wird davon ausgegangen, dass nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Behandlung der chronischen Nierenerkrankung den Einsatz von ACE-Hemmern oder AT-1-Antagonisten (Angiotensin-Rezeptorblocker [ARB]) umfasst, sofern diese infrage kommen und nicht kontraindiziert oder unverträglich sind. ACE-Hemmer oder AT-1-Antagonisten (ARBs) sind somit (in der Therapiesituation der Zusatztherapie) in beiden Studienarmen einzusetzen.▫ Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankung und ggf. vorhandener Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen unter Vermeidung des Einsatzes von nephrotoxischen Wirkstoffen in beiden Behandlungsarmen erfolgt. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffen zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung und zugelassenen Wirkstoffen.▫ Für die zu behandelnde Zielpopulation sind für Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) Zielwerte vor Studienbeginn zu definieren, die die Patienten vor Beginn der Studie oder ggf. während einer Run-In Phase erreichen und während der Studie mittels patientenindividueller Therapie (z. B. Dosisanpassungen) halten sollten. Die Zielwerte sollen sich an den Behandlungsstandards der entsprechenden Erkrankungen orientieren und ggf. multiple Komorbiditäten berücksichtigen.▫ Es wird davon ausgegangen, dass bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression weiterhin angestrebt wird, sodass eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation für die Patienten noch nicht umfasst ist. <p>ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; AT-1: Angiotensin-1; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

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

Studienpool

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin umfasst die Studien DAPA-CKD und DAPA-HF. Aus der Studie DAPA-HF stellt eine Teilpopulation mit Niereninsuffizienz die bewertungsrelevante Teilpopulation (im folgenden CKD-Teilpopulation genannt) dar.

Der pU zieht zur Ableitung eines Zusatznutzens maßgeblich die Studie DAPA-CKD heran und legt supportiv eine Metaanalyse auf Basis individueller Patientendaten (IPD) der Studie DAPA-CKD und Teilpopulationen mit Niereninsuffizienz der Studien DAPA-HF und DECLARE-TIMI 58 vor. Ergänzend zeigt der pU eine weitere Metaanalyse mit den renalen Sicherheitsstudien DELIGHT, DERIVE und MB102029, welche er jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heranzieht. Sowohl die Daten der Studie DECLARE-TIMI 58 wie auch der renalen Sicherheitsstudien sind jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da in diesen Studien die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht hinreichend umgesetzt wurde.

Gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie sollten sowohl Niereninsuffizienz wie auch Komorbiditäten entsprechend dem Stand der medizinischen Erkenntnisse optimal behandelt werden. So sollen nach der aktuellen Nationalen VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und gleichzeitiger kardiovaskulärer Erkrankung bzw. hohem kardiovaskulärem Risiko zusätzlich Natrium/Glukose-Cotransporter-2 (SGLT2)-Inhibitoren (Empagliflozin) und Glukagon-like Peptide 1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten (Liraglutid) angeboten werden. Die Behandlung der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie DECLARE-TIMI 58 entsprach jedoch nicht den aktuellen Empfehlungen, da eine Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren nicht erlaubt war und Liraglutid kaum eingesetzt wurde. In den renalen Sicherheitsstudien DELIGHT, DERIVE und MB102029 dagegen waren Anpassungen der Hintergrundtherapie insgesamt nicht erlaubt bzw. es geht aus den Studienunterlagen nicht hervor ob Therapieanpassungen adäquat möglich waren. Somit entsprach die Behandlung im Vergleichsarm dieser Studien weder dem Therapiealgorithmus der aktuellen Nationalen VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes noch einer optimierten Standardtherapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studiendesign

DAPA-CKD

Bei der Studie DAPA-CKD handelt es sich um eine placebokontrollierte doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudie zu Dapagliflozin. Eingeschlossen wurden Patientinnen

und Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von ≥ 25 bis ≤ 75 ml/min/1,73 m² und Albuminurie (Albumin-Kreatinin-Quotient [UACR]: ≥ 200 bis ≤ 5000 mg/g). Die Patientinnen und Patienten sollten zusätzlich zur Studienmedikation eine individuelle Standardtherapie der Niereninsuffizienz als auch der Komorbiditäten erhalten und mindestens 4 Wochen vor Studieneinschluss mit einer maximal tolerierten und stabilen Dosis Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer oder Angiotensin Rezeptorblocker (ARB) behandelt werden.

Insgesamt wurden 4304 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Dapagliflozin (N = 2152) oder der Placebogruppe (N = 2152) zugeordnet.

Dapagliflozin wurde in der Studie DAPA-CKD zulassungskonform verabreicht. Zusätzlich erhielten Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine individuell angepasste Therapie der Niereninsuffizienz und der Komorbiditäten.

Primärer Endpunkt der Studie ist der kombinierte Endpunkt aus bestätigt anhaltender Reduzierung der eGFR um ≥ 50 %, Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD), kardiovaskulärer Tod und renaler Tod. Patientenrelevante Endpunkte sind Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

DAPA-HF

Bei der Studie DAPA-HF handelt es sich um eine placebokontrollierte doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudie zu Dapagliflozin. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klasse II bis IV mit reduzierter Ejektionsfraktion, definiert als linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ≤ 40 %. Die Patientinnen und Patienten sollten für den Einschluss in die Studie mindestens 4 Wochen vor Studieneinschluss mit einer unveränderten, optimierten Standardtherapie für Herzinsuffizienz behandelt werden. Sofern nicht kontraindiziert sollte diese Therapie ACE-Hemmer, ARBs oder Sacubitril/Valsartan in Kombination mit einem Betablocker und gegebenenfalls einem Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) umfassen. Eine detaillierte Diskussion zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich weiter unten.

Insgesamt wurden 4744 Patienten und Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Dapagliflozin (N = 2373) oder der Placebogruppe (N = 2371) zugeordnet.

Dapagliflozin wurde in der Studie DAPA-HF zulassungskonform verabreicht. Zusätzlich erhielten Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine individuell angepasste Therapie der Herzinsuffizienz und der Komorbiditäten wie Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus Typ 2.

Primärer Endpunkt der Studie ist der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von

Herzinsuffizienz. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Relevante Teilpopulationen der Studie DAPA-HF

Für die Nutzenbewertung ist nur eine Teilpopulation der Studie DAPA-HF relevant. Der pU bildet orientierend an den Diagnosekriterien der KDIGO-Leitlinie eine relevante Teilpopulation. Kriterien sind hierbei $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ und / oder $UACR > 30 \text{ mg/g}$. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. In der Studie DAPA-HF wurden jedoch keine Werte zur UACR erhoben und somit liegen keine Angaben zu Anteilen von Patientinnen und Patienten mit Albuminurie in dieser Studie vor. Die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF basiert daher vollständig auf dem Kriterium zur eGFR. Ob potenziell noch weitere Patientinnen und Patienten aus der Studie DAPA-HF zur Zielpopulation gehören ist somit unklar. So werden 41 % der DAPA-HF Studienpopulation (Dapagliflozin-Arm [n = 962]; Vergleichsarm [n = 964]) zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin bei chronischer Niereninsuffizienz herangezogen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In den eingeschlossenen Studien ist die Vergleichstherapie nur mit Einschränkungen eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Maßgebliche Einschränkungen in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich daraus, dass der pU keine Daten vorlegt aus denen ersichtlich wird, ob und wie eine Therapie im Studienverlauf optimiert wurde.

In den Studien DAPA-CKD und DAPA-HF sollten die Patientinnen und Patienten eine patientenindividuelle Standardtherapie nach lokalen Leitlinien erhalten. Dies galt für die Behandlung der Niereninsuffizienz sowie für die Behandlung von Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen oder Diabetes mellitus Typ 2. In beiden Studien sollten alle Patientinnen und Patienten ≥ 4 Wochen vor Studieneinschluss mit ACE-Hemmern oder ARBs bzw. Sacubitril / Valsartan behandelt werden und es gab keine Einschränkungen bezüglich Therapiewechsels und Dosisanpassungen der Hintergrundtherapie. Der pU legt jedoch keine Angaben zur Therapieoptimierung im Studienverlauf vor. Somit bleibt weitestgehend unklar inwieweit Therapieoptimierungen im Studienverlauf in beiden Studien tatsächlich durchgeführt wurden.

In der Studie DAPA-HF lag bei allen Patientinnen und Patienten zusätzlich eine chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion vor. Patientinnen und Patienten, die trotz einer leitliniengerechten Therapie mit einem ACE-Hemmer oder einem ARB, einem Betablocker und einem MRA weiterhin Symptome zeigen, soll ein Wechsel von ACE-Hemmern / ARBs auf Sacubitril/Valsartan oder eine zusätzliche Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor empfohlen werden. Der empfohlene Therapiewechsel von ACE-Hemmern / ARBs auf Sacubitril/Valsartan wurde nur bei wenigen Patientinnen und Patienten durchgeführt. SGLT2-Inhibitoren waren in der Studie DAPA-HF nicht erlaubt. Da in der Studie

DAPA CKD nur 11 % der Patientinnen und Patienten eine Herzinsuffizienz aufweisen ist dieser Aspekt in der Gesamtbetrachtung dort von untergeordneter Relevanz.

Aufgrund der vorliegenden Informationen ist davon auszugehen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne einer optimierten Standardtherapie für Niereninsuffizienz sowie insbesondere für die Komorbidität Herzinsuffizienz nur eingeschränkt umgesetzt wurde. Trotz dieser Einschränkungen wird die Studie DAPA-CKD und die CKD-Teilpopulation der DAPA-HF zur Nutzenbewertung herangezogen. Konsequenzen für die Nutzenbewertung (u. a. für die Aussagesicherheit der Studien) werden weiter unten beschrieben.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft. Ebenso wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse für alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte als niedrig eingestuft.

Einschätzung der Aussagesicherheit

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist davon auszugehen, dass die in den Studien DAPA-CKD und DAPA-HF eingesetzte Begleitbehandlung der Niereninsuffizienz und der Komorbiditäten nur mit Einschränkungen eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne einer optimierten Standardtherapie darstellt. Diese Einschätzung ergibt sich daraus, dass Angaben zu Therapieoptimierungen im Studienverlauf fehlen. Des Weiteren können die Nebenwirkungen nicht vollständig beurteilt werden, weil bei der Erfassung der SUEs und den Abbrüchen wegen UEs in großem Umfang Ereignisse, die der Symptomatik der Erkrankung bzw. den Komorbiditäten zuzuordnen sind, erfasst wurden, Angaben zu nicht schwerwiegenden UEs unvollständig sind und keine Daten zu UEs für den gesamten Beobachtungszeitraum vorliegen.

Aufgrund dieser Einschränkungen können basierend auf den Ergebnissen der einzelnen Studien für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für Patientinnen und Patienten mit einer zusätzlichen Herzinsuffizienz als Komorbidität ist außerdem unklar inwiefern sich der möglicherweise zu geringe Anteil an Patientinnen und Patienten, die auf eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan umgestellt wurden, auf die Effekte zu den patientenrelevanten Endpunkten auswirkt. Da in der Studie DAPA-HF alle Patientinnen und Patienten eine symptomatische, chronische Herzinsuffizienz zeigten, lassen sich die Effekte zu den einzelnen Endpunkten für die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF nicht quantifizieren. In der Studie DAPA-CKD lag hingegen nur bei 11 % der Studienpopulation eine Herzinsuffizienz vor. Es wird deswegen nicht davon ausgegangen, dass eine mögliche Unterversorgung mit Sacubitril/Valsartan bei Herzinsuffizienz einen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse der Studie DAPA-CKD insgesamt hat. Zur Ableitung, beispielsweise eines Zusatznutzens, werden daher aufgrund des unterschiedlichen Anteils an Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz die Studienpopulation der DAPA-CKD und die die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF getrennt betrachtet. Zudem ist eine getrennte Betrachtung dahin gehend sinnvoll, da in der

Studie DAPA-CKD alle Patientinnen und Patienten eine Albuminurie (≥ 200 mg/g) aufzeigten mit einem UACR von > 1000 mg/g bei der Hälfte der Patientinnen und Patienten. In der Studie DAPA-HF wurde die UACR nicht erhoben, die Selektion der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF erfolgte somit basierend auf der eGFR (eGFR < 60 mL/min/1,73 m²). Subgruppenanalysen nach Albuminurie-Kategorie (z. B. nach Vorliegen einer Mikro- bzw. Makroalbuminurie) sind somit für die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF nicht möglich.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie DAPA-CKD zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Für die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die Studienpopulation der Studie DAPA-CKD ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Für die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Morbidität

ESRD

In der Studie DAPA-CKD zeigt sich für den kombinierten Endpunkt ESRD, bestehend aus bestätigt anhaltender eGFR < 15 ml/min/1,73 m², chronischer Dialyse-Behandlung und Erhalt eines Nierentransplantats, ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Für die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die Studienpopulation der Studie DAPA-CKD ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Für die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Sowohl in der Studie DAPA-CKD als auch für die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF zeigt sich für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich für die Studienpopulation der Studie DAPA-CKD und für die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Myokardinfarkt, Schlaganfall

In der Studie DAPA-CKD und für die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF zeigt sich für den Endpunkt Myokardinfarkt und für den Endpunkt Schlaganfall jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese

Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des EQ-5D)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand operationalisiert als Verschlechterung der EQ-5D VAS um 15 Punkte legt der pU nur Daten der Studie DAPA-CKD vor, obwohl dieser Endpunkt auch in der Studie DAPA-HF erhoben wurde. Für diesen Endpunkt zeigt sich in der Studie DAPA-CKD ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Der Effekt ist bei diesem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen jedoch nicht mehr als geringfügig. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF ist ein Zusatznutzen ebenfalls nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs

Bei der Erhebung der SUEs und der Abbrüche wegen UEs wurden in den Studien im großen Umfang erkrankungsbezogene Ereignisse miterfasst. Zwar berechnet der pU SUEs und Abbruch wegen UEs auch ohne Berücksichtigung renaler Ereignisse. UEs, die die Symptomatik der Grunderkrankung bzw. Komorbiditäten darstellen, sind allerdings in den Gesamtraten weiterhin enthalten. Entsprechend zeigen die Ergebnisse einzelner häufiger UEs (z. B. Myokardinfarkt, Herzversagen in der Studie DAPA-CKD bzw. Herzinsuffizienz in der Studie DAPA-HF) vergleichbare Vorteile für Dapagliflozin wie die Ergebnisse zur Morbidität. Dies führt dazu, dass die Gesamtraten zu SUEs und Abbrüchen wegen UEs zur Bewertung der Nebenwirkungen von Dapagliflozin nicht verwertbar sind. Basierend auf den Ergebnissen zu häufigen SUEs und Abbrüchen wegen UEs werden jedoch keine negativen Effekte von Dapagliflozin in einem Ausmaß erwartet, welche den Zusatznutzen von Dapagliflozin infrage stellen könnten. Daraus ergibt sich für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Genitalinfektionen, Harnwegsinfektionen

Für die Endpunkte Genitalinfektion und Harnwegsinfektion liegen keine verwertbaren Daten vor, da in den Studien nicht schwerwiegende UEs nicht systematisch identifiziert wurden und

bekannt ist das die Ereignisse von Interesse mehrheitlich der Kategorie nicht schwerwiegende Nebenwirkungen zuzuordnen sind.

Diabetische Ketoacidose

Für den Endpunkt diabetische Ketoacidose zeigt sich sowohl in der Studie DAPA-CKD als auch für die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Dapagliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

DAPA-CKD

In der Gesamtschau ergeben sich für Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (eGFR ≥ 25 bis ≤ 75 ml/min/1,73 m² und Albuminurie [UACR ≥ 200 bis ≤ 5000 mg/g]) und ohne symptomatische, chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität ausschließlich positive Effekte von Dapagliflozin im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Diese zeigen sich in der Gesamt mortalität, bei den Endpunkten ESRD und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Der positive Effekt für den Endpunkt ESRD wird gestützt durch die Ergebnisse des ergänzend dargestellten Endpunkt zur renalen Morbidität. Für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Gesamtraten der UEs liegen keine verwertbaren Daten vor. Jedoch werden für die Nebenwirkungen auf Basis der verfügbaren Informationen keine negativen Effekte in einem Ausmaß vermutet, welche einen Zusatznutzen infrage stellen könnten.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und ohne chronischer Herzinsuffizienz einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie gegenüber der optimierten Standardtherapie.

CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF

In der Gesamtschau ergeben sich für Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² unabhängig von einer Albuminurie, da Angaben zur UACR in der Studie nicht erhoben wurden) und chronischer Herzinsuffizienz 1 positiver Effekt von Dapagliflozin im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ergibt sich für die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren

Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Gesamtraten der UEs liegen keine verwertbaren Daten vor. Jedoch werden für die Nebenwirkungen auf Basis der verfügbaren Informationen keine negativen Effekte in einem Ausmaß vermutet, welche einen Zusatznutzen infrage stellen könnten.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und mit zusätzlich chronischer Herzinsuffizienz einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie gegenüber der optimierten Standardtherapie.

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

Tabelle 3: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz		
ohne symptomatische, chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität	Optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^b
mit zusätzlich symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz als Komorbidität		Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^c
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Aussage zum Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen der Studie DAPA-CKD. In der DAPA-CKD wurden Patientinnen und Patienten mit eGFR ≥ 25–≤ 75 ml/min/1,73 m² und Albuminurie (UACR ≥ 200–≤ 5000 mg/g) eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob sich die beobachteten Effekte auf weitere Patientinnen und Patienten der Zielpopulation übertragen lassen. Nur 11 % der Patientinnen und Patienten zeigten eine Herzinsuffizienz bei Studieneinschluss.</p> <p>c. Die Aussage zum Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen der CKD-Teilpopulation der DAPA-HF. In der CKD-Teilpopulation der DAPA-HF wurden Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und mit eGFR < 60 ml/min/1,73 m² unabhängig von einer Albuminurie eingeschlossen (Angaben zur UACR liegen in der Studie nicht vor). Es bleibt unklar, ob sich die beobachteten Effekte auf weitere Patientinnen und Patienten der Zielpopulation übertragen lassen.</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; UACR: Urin Albumin-Kreatinin-Quotient</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.