



IQWiG-Berichte – Nr. 1250

Dapagliflozin (Niereninsuffizienz) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-109

Version: 1.0

Stand: 29.11.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.08.2021

Interne Auftragsnummer

A21-109

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Anke Kulschewski, Klinikum Oldenburg AöR, Sektion Nephrologie

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Bent Müller
- Lars Beckmann
- Marco Knelangen
- Stefan Kobza
- Sabine Ostlender
- Daniela Preukschat
- Cornelia Rüdig
- Anja Schwalm

Schlagwörter

Dapagliflozin, Renale Insuffizienz – Chronische, Nutzenbewertung, NCT03036150, NCT03036124

Keywords

Dapagliflozin, Renal Insufficiency – Chronic, Benefit Assessment, NCT03036150, NCT03036124

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	12
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	13
2.3.1 Eingeschlossene Studien	13
2.3.2 Studiencharakteristika	15
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	30
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	30
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	34
2.4.3 Ergebnisse	37
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	45
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	45
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	46
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	49
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	53
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	53
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	53
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	53
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	53
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	58
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	58
3.2.1 Behandlungsdauer	58
3.2.2 Verbrauch	59

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	59
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	59
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	59
3.2.6	Versorgungsanteile	59
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	60
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	60
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	60
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	61
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	62
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	63
5	Literatur	65
Anhang A	Suchstrategien.....	68
Anhang B	Kaplan-Meier-Kurven	69
Anhang C	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	75
Anhang D	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	84

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dapagliflozin	3
Tabelle 3: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dapagliflozin	12
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	13
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	16
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	18
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	22
Tabelle 9: Angaben zu Vorbehandlung – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	25
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	29
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	31
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	35
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	38
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	41
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Standardtherapie.....	47
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie	50
Tabelle 17: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	51
Tabelle 18: ICD-10-GM-Diagnosecodes zur Identifikation der Patientinnen und Patienten mit einer Nierenkrankheit oder Niereninsuffizienz in der Routinedatenanalyse.....	55
Tabelle 19: CKD-Stadienverteilung laut pU	57
Tabelle 20: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	60

Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	61
Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	62
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-CKD	76
Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-CKD	77
Tabelle 25: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-HF, CKD- Teilpopulation.....	79
Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs– RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-HF, CKD- Teilpopulation.....	81

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	54
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-CKD.....	69
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-HF, CKD-Teilpopulation.....	69
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten Endpunkt ESRD – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-CKD	70
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten Endpunkt ESRD – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-HF, CKD-Teilpopulation	70
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten Endpunkt renale Morbidität (ergänzend dargestellt) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-CKD	71
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten Endpunkt renale Morbidität (ergänzend dargestellt) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-HF, CKD-Teilpopulation.....	71
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-CKD	72
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-HF, CKD-Teilpopulation.....	72
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Myokardinfarkt – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-CKD.....	73
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Myokardinfarkt – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-HF, CKD-Teilpopulation.....	73
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaganfall – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-CKD.....	74
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaganfall – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-HF, CKD-Teilpopulation.....	74

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasmatic antibody (Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper)
ARB	Angiotensin-Rezeptorblocker
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Nierenerkrankung)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information ¹
DDD	Defined daily Doses (definierte Tagesdosen)
eGFR	Estimated glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
ESRD	End-Stage Renal Disease (Nierenerkrankung im Endstadium)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1	Glukagon-like Peptide 1
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
IPD	individuelle Patientendaten
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KDQOL	Kidney Disease Quality Of Life
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCS	Mental Component Summary (mentale Subskala)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MRA	Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PCS	Physical Component Summary (physische Subskala)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

¹ Anmerkung der Redaktion: Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und wesentliche Funktionseinheiten des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) wurden am 26.05.2020 unter dem Dach des BfArM zu einer Behörde zusammengeführt.

Abkürzung	Bedeutung
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT1	Sodium dependent Glucose Transporter-2 (Natrium/Glukose-Cotransporter-2)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UACR	Urine Albumin-to-Creatinine Ratio (Urin Albumin-Kreatinin-Quotient)
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von speziellem Interesse
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

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

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

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

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 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
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Hinweise des G-BA: - 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. ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; AT-1: Angiotensin-1; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

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 ($\text{eGFR} < 60$ 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 $\text{eGFR} < 15$ 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 ($\text{eGFR} \geq 25$ bis $\leq 75 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ und Albuminurie [$\text{UACR} \geq 200$ bis $\leq 5000 \text{ mg/g}$]) und ohne symptomatische, chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität ausschließlich positive Effekte von Dapagliflozin im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Diese zeigen sich in der Gesamtmortalität, 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 ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ 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
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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. 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. CKD: chronische Nierenerkrankung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; UACR: Urin Albumin-Kreatinin-Quotient		

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

2.2 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 4: 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
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Hinweise des G-BA: ▫ 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. ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; AT-1: Angiotensin-1; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

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.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dapagliflozin (Stand zum 25.06.2021)
- bibliografische Recherche zu Dapagliflozin (letzte Suche am 25.06.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Dapagliflozin (letzte Suche am 28.06.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Dapagliflozin (letzte Suche am 29.06.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Dapagliflozin (letzte Suche am 09.09.2021), Suchstrategien siehe Anhang A.

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
D169AC00001 (DAPA-CKD ^d)	ja	ja	nein	ja [3]	ja [4-6]	ja [7]
D1699C00001 (DAPA-HF ^d)	nein	ja	nein	ja [8]	ja [9,10]	ja [11-14]
a. Studie, für die der pU Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

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 Studienpool stimmt nur teilweise mit dem des pU überein, der zur Ableitung eines Zusatznutzens maßgeblich die Studie DAPA-CKD heranzieht und supportiv eine Metaanalyse auf Basis individueller Patientendaten (IPD) der Studie DAPA-CKD und Teilpopulationen mit Niereninsuffizienz der Studien DAPA-HF und DECLARE-TIMI 58 [15] darstellt. Ergänzend zeigt der pU eine weitere Metaanalyse mit den renalen Sicherheitsstudien DELIGHT [16], DERIVE [17] und MB102029 [18], welche er jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heranzieht. Dieses Vorgehen ist nur teilweise sachgerecht. Die Gründe werden im Folgenden erläutert.

Dapagliflozin ist neben der hier zu bewertenden Indikation Niereninsuffizienz auch für die Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. In diesen Anwendungsgebieten führte der pU in der Vergangenheit die Zulassungsstudie DAPA-HF in der Indikation Herzinsuffizienz und die kardiovaskuläre Endpunktstudie DECLARE-TIMI 58 in der Indikation Diabetes mellitus Typ 2 durch. In beiden Studien zeigte ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten eine chronische Niereninsuffizienz. Der pU identifiziert diese in seinem Dossier über eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ in der Studie DAPA-HF bzw. hauptsächlich über einen Albumin-Kreatinin-Quotienten (UACR) $> 30 \text{ mg/g}$ in der Studie DECLARE-TIMI 58. Dieses Vorgehen ist grundsätzlich sachgerecht, da in der KDIGO-Leitlinie [19] eine Niereninsuffizienz über eine eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ und / oder UACR $> 30 \text{ mg/g}$ definiert ist.

Die Studie DECLARE-TIMI 58 wird jedoch nicht zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin bei chronischer Niereninsuffizienz herangezogen, da in dieser Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt ist. 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 [20] 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. In der Studie DECLARE-TIMI 58 wurden ausschließlich eben solche Patientinnen und Patienten eingeschlossen. 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. Somit entsprach die Behandlung im Vergleichsarm dieser Studie weder dem Therapiealgorithmus der aktuellen Nationalen VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes noch einer optimierten Standardtherapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In den Studien DAPA-CKD und DAPA-HF war zwar ebenfalls die Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren ausgeschlossen. Die Patientenpopulationen unterscheiden sich jedoch in Bezug auf ihre eGFR-Werte maßgeblich

von denen derjenigen Studien, auf denen die Empfehlung zur Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren (Studie EMPA-REG) und GLP-1-Rezeptoragonisten (Studie LEADER) beruhen. In diesen beiden Studien, wie auch in der Studie DECLARE-TIMI 58, zeigte eine deutliche Mehrzahl der Patientinnen und Patienten eine $eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Daher liegt für Patientinnen und Patienten mit $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ keine Evidenz für die Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 mit SGLT2-Inhibitoren vor. Für die Studien DAPA-CKD und DAPA-HF kann somit auch ohne die Möglichkeit einer Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren von einer hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Bezug auf Diabetes mellitus Typ 2 ausgegangen werden (zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe auch Abschnitt 2.3.2).

Ergänzend legt der pU die renalen Sicherheitsstudien DELIGHT, DERIVE und MB102029 vor. In diese Studien wurden Patientinnen und Patienten mit einer Niereninsuffizienz und Diabetes Typ 2 eingeschlossen. Der pU begründet die nur ergänzende Darstellung der Studien mit dem Fehlen von patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkten und einer Studienlaufzeit von 24 Wochen der Studien DELIGHT und DERIVE. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind diese Studien nicht relevant, da auch in diesen Studien keine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt. So waren Anpassungen der Hintergrundtherapie nicht erlaubt bzw. es geht aus den Studienunterlagen nicht hervor ob Therapieanpassungen adäquat möglich waren.

Somit werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Zulassungsstudie DAPA-CKD und die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF herangezogen.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
DAPA-CKD	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ^b mit ▪ eGFR ≥ 25–≤ 75 ml/min/1,73 m² und ▪ Albuminurie (UACR ≥ 200–≤ 5000 mg/g)^c	Dapagliflozin (N = 2152) Placebo (N = 2152)	Screening: 14 ± 7 Tage Behandlung: ereignisgesteuerte Studie, Studienende nach 681 Ereignissen im primären Endpunkt geplant, vorzeitig beendet nach 509 Ereignissen aufgrund klarer Behandlungsvorteile von Dapagliflozin Beobachtung: maximal 6 Wochen nach Studienende	405 Zentren in Argentinien, Brasilien, China, Dänemark, Deutschland, Indien, Japan, Kanada, Mexiko, Peru, Philippinen, Polen, Russland, Schweden, Spanien, Südkorea, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich, Vietnam 02/2017–06/2020	primär: kombinierter Endpunkt aus anhaltender ≥ 50 %-iger Reduzierung der eGFR, ESRD ^d , kardiovaskulärem oder renalem Tod sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
DAPA-HF	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II-IV ^e und reduzierter Ejektionsfraktion mit: ▪ LVEF $\leq$ 40 % und ▪ NT-proBNP ▪ $\geq$ 600 pg/ml oder ▪ $\geq$ 400 pg/ml bei Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz innerhalb 12 Monaten vor Studieneinschluss ^f	Dapagliflozin (N = 2373) Placebo (N = 2371) davon relevante Teilpopulation ^g : Dapagliflozin (n = 962) Placebo (n = 964)	Screening: 14 $\pm$ 7 Tage Behandlung: ereignisgesteuerte Studie: Studienende nach 844 Ereignissen im primären Endpunkt Beobachtung: maximal 6 Wochen nach Studienende	Argentinien, Brasilien, Bulgarien, China, Dänemark, Deutschland, Großbritannien, Indien, Japan, Kanada, Niederlande, Polen, Russland, Schweden, Slowakei, Taiwan, Tschechische Republik, Ungarn, USA, Vietnam 02/2017–07/2019	primär: kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. Patientinnen und Patienten mit autosomal dominanter oder autosomal rezessiver polyzystischer Niereninsuffizienz, Lupus-Nephritis und ANCA-assoziiierter Vaskulitis waren von der Studie ausgeschlossen, ebenso wie Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. c. erhöhte Albuminurie bestehend seit $\geq$ 3 Monaten bei Visite 1 d. definiert als bestätigt anhaltende eGFR $<$ 15 ml/min/1,73 m² oder chronische Dialyse-Behandlung oder Erhalt eines Nierentransplantats e. Die Herzinsuffizienz musste seit $\geq$ 2 Monaten bestehen. f. Wenn gleichzeitig Vorhofflimmern oder -flattern bei Visite 1 vorlag, musste NT-proBNP $\geq$ 900 pg/ml sein. g. Patientinnen und Patienten der CKD-Teilpopulation mussten eine eGFR $<$ 60 ml/min/1,73 m² und / oder eine UACR $>$ 30 mg/g aufweisen. Da in der Studie DAPA-HF die UACR nicht erhoben wurde, basiert die Auswahl ausschließlich auf dem eGFR-Kriterium. ANCA: Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper; CKD: chronische Nierenerkrankung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NT-proBNP: N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide; NYHA: New York Heart Association; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UACR: Urin Albumin-Kreatinin-Quotient; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
DAPA-CKD	Dapagliflozin 10 mg, 1-mal täglich oral ^a + optimierte Standardtherapie	Placebo, 1-mal täglich oral + optimierte Standardtherapie
Vor- und Begleitbehandlung - Standardtherapie nach lokal anerkannten Leitlinien - der kardiovaskulären Risikofaktoren - des Diabetes mellitus Typ 2^b - der Symptomatik und Folgen der Niereninsuffizienz - ACE-Hemmer oder ARB in individuell maximal tolerierter und stabiler Dosis seit ≥ 4 Wochen vor Studieneinschluss keine Einschränkungen bezüglich Therapiewechseln und Dosisanpassungen		
Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung - SGLT2-Inhibitoren ab 8 Wochen vor Studienbeginn und während Studie - koronare Revaskularisation (PCI oder CABG) oder ein(e) Klappenrekonstruktion / -ersatz ≤ 12 Wochen vor Studienbeginn - zytotoxische oder immunsuppressive Therapien oder einer andere Immuntherapie zur Behandlung einer primären oder sekundären Niereninsuffizienz ≤ 6 Monate vor Studienbeginn - Organtransplantationen - nicht steroidale Antirheumatika sollten vermieden werden		
DAPA-HF	Dapagliflozin 10 mg, 1-mal täglich oral ^a + optimierte Standardtherapie	Placebo, 1-mal täglich oral + optimierte Standardtherapie
Vor- und Begleitbehandlung - nach lokal anerkannten Leitlinien, patientenindividuell optimierte Standardtherapie der Herzinsuffizienz mit stabiler Dosis seit ≥ 4 Wochen vor Studieneinschluss^c mit: - ACE-Hemmer oder ARB oder Sacubitril/Valsartan - Betablocker - ggf. MRA - ggf. Diuretika - Therapiewechsel und Dosisanpassungen sind im Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes möglich^d - Diabetes mellitus Typ 2 - Therapie gemäß der von ADA- und EASD empfohlenen glykämischen Zielwerten - Therapie durfte nach lokalen Standards angepasst werden - bei Therapie mit Insulin und Insulinsekretagoga sollte eine Reduktion der täglichen Dosis erwogen werden^b - zusätzlich notwendige Medikationen konnten nach Maßgabe der Prüffärztin / des Prüfarztes verabreicht werden		
Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung - SGLT2-Inhibitoren ab 8 Wochen vor Studienbeginn und während Studie - koronare Revaskularisation (PCI oder CABG) oder ein(e) Klappenrekonstruktion / -ersatz ≤ 12 Wochen vor Studienbeginn - CRT-Implantation ≤ 12 Wochen vor Studienbeginn - Herztransplantation oder Implantation einer ventrikuläres Unterstützungssystem		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
a. Bei UEs, wie Volumenmangel, Hypotonie und / oder unerwarteter Verschlechterung der Nierenfunktion, die nicht durch Anpassung der Begleitbehandlung behoben werden konnten, konnte die Dapagliflozin-Dosis auf 5 mg gesenkt werden. Nach Stabilisierung des Zustandes wieder Erhöhung der Dosis auf 10 mg. b. Bei Patientinnen und Patienten mit HbA1c-Wert von $\leq 7\%$ (DAPA-CKD) bzw. $< 7\%$ (DAPA-HF) bei Randomisierung soll eine Reduktion der täglichen Insulindosis um 10 %–20 % und der Insulinsekretagoga-Dosis um 25 %–50 % und eine häufigere Blutzuckermessung in Betracht gezogen werden. c. Diuretika mussten nicht in stabiler Dosis verabreicht werden. d. Dosisreduktionen oder Abbruch einer wirksamen Therapie sollten jedoch nur stattfinden, wenn andere Maßnahmen die Situation der Patientin bzw. des Patienten nicht verbesserten. ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ADA: American Diabetes Association; ARB: Angiotensin Rezeptor Blocker; CABG: koronarerterielle Bypassoperation; CRT: kardiale Resynchronisationstherapie; EASD: European Association for the Study of Diabetes; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist; PCI: perkutane Koronarintervention; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT-2: Natrium-Glukose-Cotransporter-2; UE: unerwünschtes Ereignis		

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 eGFR von ≥ 25 bis ≤ 75 ml/min/1,73 m² und Albuminurie (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. Eine detaillierte Diskussion der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich weiter unten.

Insgesamt wurden 4304 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Dapagliflozin (N = 2152) oder der Placebogruppe (N = 2152) zugeordnet. Die Randomisierung wurde durchgeführt stratifiziert nach dem Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 und dem UACR (≤ 1000 mg/g vs. > 1000 mg/g).

Dapagliflozin wurde in der Studie DAPA-CKD zulassungskonform verabreicht [21]. Zusätzlich erhielten Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine individuell angepasste Therapie der Niereninsuffizienz und der Komorbiditäten.

Die Studie DAPA-CKD war ereignisgesteuert und wurde aufgrund von deutlichen Behandlungsvorteilen von Dapagliflozin nach 33 Monaten vorzeitig beendet. Nach Studienende sollten alle Endpunkte bis zu 6 Wochen nachbeobachtet werden. Patientinnen und Patienten, welche die Studienmedikation vorzeitig abbrachen, wurden weiterbeobachtet und nach Studienende ebenfalls bis zu 6 Wochen nachbeobachtet. Die mediane Beobachtungsdauer

lag sowohl im Interventionsarm als auch im Placeboarm bei 28,5 Monaten und die mediane Behandlungsdauer bei 27,3 Monaten im Interventionsarm und bei 27,0 Monaten im Vergleichsarm.

Primärer Endpunkt der Studie ist der kombinierte Endpunkt aus anhaltende Reduzierung der eGFR um $\geq 50\%$, 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) $\leq 40\%$. 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. Die Randomisierung wurde durchgeführt stratifiziert nach dem gleichzeitigen Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2.

Dapagliflozin wurde in der Studie DAPA-HF zulassungskonform verabreicht [21]. Zusätzlich erhielten Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine individuell angepasste Therapie der Herzinsuffizienz und der Komorbiditäten wie Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus Typ 2.

Die Studie DAPA-HF war ereignisgesteuert und sollte nach 844 Ereignissen des primären Endpunkts beendet werden. Nach Studienende sollten alle Endpunkte bis zu 6 Wochen nachbeobachtet werden. Patientinnen und Patienten, welche die Studienmedikation nach Randomisierung vorzeitig abbrachen, wurden weiterbeobachtet und nach Studienende ebenfalls bis zu 6 Wochen nachbeobachtet. Die mediane Beobachtungsdauer der Gesamtpopulation der Studie lag bei 18,3 Monaten im Interventionsarm bzw. 18,2 Monate im Vergleichsarm und die mediane Behandlungsdauer bei 17,8 Monaten im Interventionsarm bzw. 17,6 Monaten im Vergleichsarm.

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. Die Zulassung von Dapagliflozin umschließt neben der vorliegenden Indikation auch chronische Herzinsuffizienz. In der Zulassungsstudie für die Indikation Herzinsuffizienz, DAPA-HF, waren auch Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eingeschlossen. Der pU bildet orientierend an den Diagnosekriterien der KDIGO-Leitlinie [19] eine relevante Teilpopulation. Kriterien sind hierbei $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ und / oder $\text{UACR} > 30 \text{ mg/g}$. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

In der Studie DAPA-HF wurden 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.

Die mediane Beobachtungsdauer der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF lag bei 18,7 Monaten und die mediane Behandlungsdauer bei 17,6 Monaten.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
(mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	DAPA-CKD		DAPA-HF	
	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie
	N ^a = 2152	N ^a = 2152	N ^b = 962	N ^b = 964
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (12)	62 (12)	71 (9)	71 (9)
Geschlecht [w / m], %	33 / 67	33 / 67	29 / 71	27 / 73
Abstammung, n (%)				
kaukasisch	1124 (52)	1166 (54)	712 (74)	716 (74)
afroamerikanisch	104 (5)	87 (4)	44 (5)	46 (5)
asiatisch	749 (35)	718 (33)	187 (19)	187 (19)
Hawaiianer oder Pazifische Insulaner	1 (0)	1 (0)	–	–
Indoamerikaner oder Ureinwohner Alaskas	62 (3)	74 (3)	–	–
andere	112 (5)	106 (5)	19 (2)	15 (2)
Region, n (%)				
Asien	692 (32)	654 (30)	184 (19)	181 (19)
Europa	610 (28)	623 (29)	455 (47)	436 (45)
Nordamerika	401 (19)	412 (19)	138 (14)	167 (17)
Latein- und Südamerika	449 (21)	463 (22)	185 (19)	180 (19)
eGFR Ausgangswert (mL/min/1,73 m ²)				
MW (SD)	43,2 (12,3)	43,0 (12,4)	47,0 (7,92)	47,0 (8,17)
Median [Min; Max]	41,0 [19; 86]	42,0 [20; 80]	48,0 [24; 59]	48,0 [26; 59]
< 30	293 (14)	331 (15)	13 (1)	11 (1)
30–< 45	979 (45)	919 (43)	349 (36)	346 (36)
45–< 60	646 (30)	682 (32)	600 (62)	607 (63)
≥ 60	234 (11)	220 (10)	–	–
UACR Ausgangswert (mg/g)				
MW (SD)	1370,6 (1197,9)	1356,4 (1171,5)	k. A. ^c	k. A. ^c
Median [Min; Max]	964,8 [23; 11 905]	933,8 [124; 8963]	k. A. ^c	k. A. ^c
Diabetes mellitus Typ 2 zu Studieneinschluss, n (%)	1455 (68)	1451 (67)	450 (47)	472 (49)
Dyslipidämie, n (%)	1488 (69)	1500 (70)	628 (65)	637 (66)
Herzinsuffizienz zu Studieneinschluss, n (%)	235 (11)	233 (11)	962 (100) ^d	964 (100) ^d
Systolischer Blutdruck (mmHg), MW (SD)	136,7 (17,5)	137,4 (17,3)	k. A.	k. A.
≤ 130	793 (37)	749 (35)	k. A.	k. A.
> 130	1359 (63)	1.403 (65)	k. A.	k. A.
Diastolischer Blutdruck [mmHg], MW (SD)	77,5 (10,7)	77,5 (10,3)	k. A.	k. A.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
(mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	DAPA-CKD		DAPA-HF	
	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie
	N ^a = 2152	N ^a = 2152	N ^b = 962	N ^b = 964
BMI, n (%)				
< 30 kg/m ²	1208 (56)	1171 (54)	604 (63)	596 (62)
≥ 30 kg/m ²	941 (44)	976 (45)	358 (37)	368 (38)
Therapieabbruch, n (%)	274 (12,7) ^e f	309 (14,4) ^e	121 (12,6) ^f	130 (13,5) ^f
Studienabbruch, n (%)	10 (0,5) ^e	5 (0,2) ^e	k. A. ^g	k. A. ^g
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der CKD-Teilpopulation mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² c. In der Studie DAPA-HF wurden keine Werte zum UACR erhoben. d. In der Studie DAPA-HF war die chronische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II-IV) ein Einschlusskriterium. e. eigene Berechnung f. Die häufigsten Abbruchgründe waren „Entscheidung der Patientinnen / Patienten“ (6,6 % im Interventionsarm vs. 7,4 % im Vergleichsarm) und „UEs“ (5,5 % im Interventionsarm vs. 5,7 % im Vergleichsarm). Für die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF lagen keine Angaben zu Abbruchgründen vor. g. In der Gesamtpopulation brachen im Interventionsarm 5, im Vergleichsarm 4 Patientinnen und Patienten die Studie ab. BMI: Body-Mass-Index; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UACR: Urin Albumin-Kreatinin Quotient; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich				

Die Patientencharakteristika sind in den beiden Studien jeweils hinreichend zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. In beiden Studien wurden überwiegend männliche Patienten eingeschlossen mit einem mittleren Alter von 62 Jahren (DAPA-CKD) bzw. 71 Jahren (CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF). In der Studie DAPA-CKD lag bei 68 % und in der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF bei 48 % der Patientinnen und Patienten ein Diabetes mellitus Typ 2 vor. Die eGFR lag bei Patientinnen und Patienten der Studie DAPA-CKD mit 41 bzw. 42 ml/min/1,73 m² im Median etwas niedriger als in der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF (Median: 48 ml/min/1,73m²). In der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF zeigten alle Patientinnen und Patienten eine Herzinsuffizienz wohingegen es in der Studie DAPA-CKD ca. 11 % der Patientinnen und Patienten waren. Der UACR lag in der DAPA-CKD im Mittel bei 965 mg/g (Interventionsarm) bzw. 934 mg/g (Vergleichsarm). In der Studie DAPA-HF wurde der UACR nicht erhoben.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie soll im vorliegenden Anwendungsgebiet eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen sein. In den eingeschlossenen Studien ist die Vergleichstherapie jedoch 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 der Studie DAPA-CKD 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. Die Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARBs in maximal tolerierter Dosis ≥ 4 Wochen vor Studieneinschluss musste von allen Patientinnen und Patienten vorgewiesen werden. In der Studie DAPA-HF sollten die Patientinnen und Patienten eine patientenindividuelle Standardtherapie nach lokalen Leitlinien für Herzinsuffizienz, kardiovaskulären Risikofaktoren und Diabetes mellitus Typ 2 erhalten. Die Therapie der Herzinsuffizienz sollte mit stabiler Dosis ≥ 4 Wochen unter anderem mit ACE-Hemmern oder ARBs oder Sacubitril-Valsartan erfolgen. Zusätzlich notwendige Behandlungen konnten nach Maßgabe der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes erfolgen.

In beiden Studien gab es keine Einschränkungen bezüglich Therapiewechsels und Dosisanpassungen der Hintergrundtherapie, jedoch legt der pU keine Angaben zur Therapieoptimierung im Studienverlauf vor. Somit bleibt weitestgehend unklar, inwieweit Therapieoptimierungen im Studienverlauf in beiden Studien tatsächlich durchgeführt wurden. Tabelle 9 zeigt die vorliegenden Angaben zur Vorbehandlung.

Tabelle 9: Angaben zu Vorbehandlung – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	DAPA-CKD		DAPA-HF	
	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie
	N = 2152 ^a	N = 2152 ^a	N = 962 ^b	N = 964 ^b
Vorbehandlungen bezüglich der CKD und kardiovaskulärer Erkrankungen				
jegliche CKD / CV-Medikation	2146 (99,7)	2145 (99,7)	962 (100,0)	964 (100,0)
ACE-Hemmer	673 (31,3)	681 (31,6)	478 (49,7)	497 (51,6)
ARB	1444 (67,1)	1426 (66,3)	308 (32,0)	267 (27,7)
ACE-Hemmer oder ARB	2094 (97,3)	2080 (96,7)	k. A.	k. A.
Renin Inhibitor	3 (0,1)	0 (0,0)	k. A.	k. A.
ARNI	1 (0,0)	2 (0,1)	111 (11,5)	110 (11,4)
MRA	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Kalziumkanalblocker	1074 (49,9)	1109 (51,5)	k. A.	k. A.
Betablocker	846 (39,3)	834 (38,8)	912 (94,8)	926 (96,1)
Diuretikum	928 (43,1)	954 (44,3)	k. A.	k. A.
Thiazid-Diuretika	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Schleifendiuretika	k. A.	k. A.	817 (84,9)	817 (84,8)
andere Diuretika + MRA	k. A.	k. A.	659 (68,5)	637 (66,1)
andere Diuretika	k. A.	k. A.	125 (13,0)	120 (12,4)
Phosphatbinder	23 (1,1)	25 (1,2)	1 (0,1)	10 (1,0)
Kaliumbinder	51 (2,4)	66 (3,1)	0 (0,0)	2 (0,2)
Vasodilatoren	k. A.	k. A.	182 (18,9)	181 (18,8)
Digitalis-Glykoside	k. A.	k. A.	178 (18,5)	160 (16,6)
Antithrombotika	1022 (47,5)	1020 (47,4)	k. A.	k. A.
jeglicher Thrombozytenaggregationshemmer	952 (44,2)	928 (43,1)	k. A.	k. A.
duale Thrombozytenaggregationshemmer	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Acetylsalicylsäure	k. A.	k. A.	429 (44,6)	443 (46,0)
Gerinnungshemmer	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
orale Gerinnungshemmer	k. A.	k. A.	455 (47,3)	452 (46,9)
Acetylsalicylsäure + andere Thrombozytenaggregationshemmer	k. A.	k. A.	5 (0,5)	2 (0,2)
andere	109 (5,1)	116 (5,4)	176 (18,3)	188 (19,5)
Lipidsenker	1495 (69,5)	4493 (69,4)	59 (6,1)	75 (7,8)
Statine	1395 (64,8)	1399 (65,0)	655 (68,1)	690 (71,6)
Ezetimib	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
andere	320 (14,9)	325 (15,1)	k. A.	k. A.

Tabelle 9: Angaben zu Vorbehandlung – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrsseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	DAPA-CKD		DAPA-HF	
	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie
	N = 2152 ^a	N = 2152 ^a	N = 962 ^b	N = 964 ^b
Statine + Lipidsenker	k. A.	k. A.	3 (0,3)	2 (0,2)
Statine + Acetylsalicylsäure	k. A.	k. A.	6 (0,6)	3 (0,3)
Statine + andere Thrombozyten- aggregationshemmer	k. A.	k. A.	0 (0,0)	1 (0,1)
Diabetes-Behandlung vor Randomisierung				
	N^c = 1455	N^c = 1451	N^c = 450	N^c = 472
jegliche Diabetes- Behandlung	1363 (93,7)	1356 (93,5)	363 (80,7 ^d)	385 (81,6 ^d)
Insulin	814 (55,9)	784 (54,0)	151 (33,6 ^d)	153 (32,4 ^d)
Biguanide bzw. Metformin	631 (43,4)	613 (42,2)	190 (42,2 ^d)	213 (45,1 ^d)
Sulfonylharnstoffe	389 (26,7)	385 (26,5)	108 (24,0 ^d)	89 (18,9 ^d)
Alphaglucosidase- Inhibitoren	42 (2,9)	57 (3,9)	15 (3,3 ^d)	21 (4,4 ^d)
Thiazolidindione	53 (3,6)	38 (2,6)	2 (0,4 ^d)	2 (0,4 ^d)
DPP4-Inhibitoren	364 (25,0)	378 (26,1)	87 (19,3 ^d)	74 (15,7 ^d)
GLP1-Analoga	63 (4,3)	59 (4,1)	8 (1,8 ^d)	7 (1,5 ^d)
Glinide	k. A.	k. A.	12 (2,7 ^d)	10 (2,1 ^d)
Biguanide + DPP4- Inhibitoren	k. A.	k. A.	0 (0)	3 (0,6 ^d)
Aldose-Reduktase- Inhibitor	k. A.	k. A.	1 (0,2 ^d)	1 (0,2 ^d)
Biguanide + Sulfonylharnstoffe	k. A.	k. A.	0 (0)	1 (0,2 ^d)
SGLT2-Inhibitoren	k. A.	k. A.	0 (0)	1 (0,2 ^d)
andere	35 (2,4)	54 (3,7)	k. A.	k. A.
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.				
b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der CKD-Teilpopulation mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²				
c. Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus zu Studienbeginn				
d. eigene Berechnung				
ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme; ARB: Angiotensin Rezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; CKD: chronische Nierenerkrankung; CV: kardiovaskulär; DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; GLP-1: Glukagon-like Peptide 1; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; MRA: Mineralkortikoidrezeptor Antagonist; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT2: Natrium/Glukose Cotransporter-2				

Behandlung von Niereninsuffizienz

Bei der Behandlung einer chronischen Niereninsuffizienz sollen sowohl die Ursachen behandelt, wie auch die Krankheitsprogression verlangsamt werden [22]. Außerdem soll eine Therapie der Folgeerkrankungen und Komorbiditäten stattfinden. So sollten Patientinnen und Patienten mit einer eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ und einem Blutdruck von $> 140/90 \text{ mmHg}$ Maßnahmen zur Blutdrucksenkung angeboten werden [22]. Jedoch wird auch bei Patientinnen und Patienten mit Proteinurie und / oder Diabetes ohne erhöhten Blutdruck eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARBs zur Progressionshemmung empfohlen. Diese Empfehlung findet sich auch in den Hinweisen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wieder. Der G-BA geht davon aus, dass die Behandlung der chronischen Nierenerkrankung den Einsatz von ACE-Hemmern oder ARBs umfasst. In der Studie DAPA-CKD erhielten zu Studienbeginn ca. 97 % der Patientinnen und Patienten ACE-Hemmer oder ARBs, in der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF erhielten zu Studienbeginn ca. $> 90 \%$ der Patientinnen und Patienten ACE-Hemmer oder ARBs oder Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren (ARNIs). Angaben zur Gabe im Studienverlauf und Angaben zu Anpassungen der Therapie mit ACE-Hemmern bzw. ARBs legt der pU nicht vor.

Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Erhöhte Anteile des glykierten Hämoglobin (HbA1c-Wert) bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes steigern das Risiko einer Progression der Niereninsuffizienz. Die aktuelle Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes [20] gibt allerdings keine HbA1c-Zielwerte bzw. Zielkorridore mehr vor. Vielmehr sollen Zielwerte innerhalb eines Zielbereichs des HbA1c von 6,5 % bis 8,5 % patientenindividuell vereinbart werden. Sowohl in der Studie DAPA-CKD als auch in der Studie DAPA-HF sollte Diabetes mellitus Typ 2 nach lokalen Leitlinien behandelt werden. Anpassungen der Therapie waren in beiden Studien möglich. In der Studie DAPA-CKD erhielten ca. 94 % und in der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF ca. 81 % der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine entsprechende Behandlung zu Studienbeginn. Zu Studienbeginn lag der HbA1c in der Studie DAPA-CKD im Mittel bei 7,8 % in beiden Behandlungsgruppen, in der Studie DAPA-HF bei 6,6 % im Mittel. Angaben zur Diabetesmedikation im Studienverlauf und über Anpassungen dieser im Studienverlauf legt der pU nicht vor.

Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz

Die Studie DAPA-HF ist die Zulassungsstudie für die Indikation chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und somit lag bei allen Patientinnen und Patienten ebendiese Indikation vor. Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion sollen nach der Nationalen VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz [23] mit einer Kombination aus einem ACE-Hemmer oder einem ARB, einem Betablocker und einem MRA behandelt werden. Des Weiteren soll Patientinnen und Patienten, die trotz dieser leitliniengerechten Therapie weiterhin Symptome zeigen, gemäß der Nationalen VersorgungsLeitlinie Version 3 ein Wechsel von ACE-Hemmern / ARBs auf den ARNI Sacubitril/Valsartan oder eine zusätzliche Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor

(Empagliflozin) empfohlen werden. Obwohl die Patientinnen und Patienten der Studie DAPA-HF den Einschlusskriterien nach eine symptomatische Herzinsuffizienz haben sollten, bei gleichzeitig stabiler und individuell optimierter Therapie, erhielt nur ein geringer Anteil Sacubitril/Valsartan. Insgesamt erhielten in der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF ca. 81 % der Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARB, ca. 95 % erhielten Betablocker. Für MRAs liegen keine Angaben für die CKD-Teilpopulation vor, jedoch erhielten ca. 71 % zusätzlich MRAs in der Gesamtpopulation. Bei der Hälfte der nicht mit MRAs behandelten Patientinnen und Patienten bleiben die Gründe hierfür unklar. Der von der Nationalen VersorgungsLeitlinie empfohlene Therapiewechsel von ACE-Hemmern oder ARB auf Sacubitril/Valsartan wurde aber nur bei wenigen Patientinnen und Patienten durchgeführt: ca. 11 % der Patientinnen und Patienten der CKD-Teilpopulation waren zu Studieneinschluss mit Sacubitril/Valsartan vorbehandelt. SGLT2-Inhibitoren waren in der Studie DAPA-HF nicht erlaubt. Der pU legt keine weiterführenden Informationen zu dem geringen Anteil an mit Sacubitril/Valsartan behandelten Patientinnen und Patienten vor.

In der Studie DAPA-CKD lag bei 11 % der Patientinnen und Patienten eine zusätzliche Herzinsuffizienz vor. Aus den vorliegenden Informationen lässt sich jedoch nicht ableiten, für wie viele dieser Patientinnen und Patienten eine Umstellung auf Sacubitril/Valsartan angezeigt gewesen wäre. Auch in der Studie DAPA-CKD waren SGLT2-Inhibitoren nicht erlaubt.

Angaben zur Herzinsuffizienzmedikation im Studienverlauf und über Anpassungen dieser im Studienverlauf legt der pU für beide Studien nicht vor. Es ist jedoch für beide Studien davon auszugehen, dass eine Intensivierung der Therapie gemäß der Nationalen VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz nach Ausschöpfung der leitliniengerechten Basistherapie im Vergleichsarm der Studien nur eingeschränkt erfolgte.

Zusammenfassung

Der pU macht in seinem Dossier keine ausreichenden Angaben zu den Therapien der Niereninsuffizienz sowie der Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten der Studien DAPA-CKD und der CKD-Teilpopulation der DAPA-HF nach Beginn der Studien. Aufgrund der vorliegenden Informationen ist davon auszugehen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne einer optimierten Standardtherapie nur eingeschränkt umgesetzt wurde. Trotz dieser Einschränkungen wird die Studie DAPA-CKD und die die CKD-Teilpopulation der DAPA-HF zur Nutzenbewertung herangezogen. Konsequenzen für die Nutzenbewertung (u. a. für die Aussagesicherheit der Studien) werden in Abschnitt 2.4.2 beschrieben.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verblindung			Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
		Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
DAPA-CKD	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
DAPA-HF	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^a	niedrig

a. Ergebnisse zu dem in der Studie DAPA-HF erhobenen Endpunkt EQ-5D VAS wurden nicht dargestellt.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie, VAS: visuelle Analogskala

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU führt aus, dass gemäß einer beauftragten Krankenkassendatenanalyse Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Mittel ca. 70 Jahren alt seien. Das Durchschnittsalter der Studienpopulation der Studie DAPA-CKD liege mit 61,9 ($\pm$ 12,1) nur leicht darunter und das Durchschnittsalter der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF mit 70,9 Jahren ($\pm$ 9,0) sei vergleichbar hiermit. Weiter beschreibt der pU, dass der Frauenanteil in der Zielpopulation, basierend auf der Krankenkassendatenanalyse in Deutschland bei etwa 43,8 % liege und somit etwas höher sei als in der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF (27,7 %) und etwa im gleichen Rahmen wie bei der Studie DAPA-CKD (33,1 %). Zudem seien 74,1 % der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF und etwa die Hälfte der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer der DAPA-CKD (53,2 %) kaukasischer Herkunft. Ungefähr ein Drittel (28,6 %) der Patientinnen und Patienten der Studie DAPA-CKD und 46,3 % der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF stamme aus europäischen Staaten, unter anderem auch aus Deutschland. Subgruppenanalysen zu den Faktoren Alter, Geschlecht, Region und Ethnie hätten keine fazitrelevanten Effektmodifikationen gezeigt.

Patientinnen und Patienten der beiden eingeschlossenen Studien wiesen zudem Komorbiditäten auf, wie kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus, welche sich in den Ergebnissen der Krankenkassendatenanalyse zu den Komorbiditäten von Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz widerspiegeln. Zur Behandlung der Komorbiditäten sei entsprechend dem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine patientenindividuelle Therapie festgelegt worden. Zudem führt der pU aus, dass in der Studie DAPA-CKD ein Großteil der Patientinnen und Patienten mit ACE-Hemmern und ARBs gemäß den aktuell gültigen

Leitlinien therapiert wurden. Diese Behandlung sei vergleichbar mit den Angaben der Krankenkassendatenanalyse zur Versorgungsrealität in Deutschland.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - ESRD
 - Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
 - Myokardinfarkt
 - Schlaganfall
 - Gesundheitszustand
 - visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Kidney Disease Quality Of Life (KDQOL-36)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - Genitalinfektionen (UEs)
 - Harnwegsinfektion (bevorzugter Begriff [PT], UEs)
 - Diabetische Ketoacidose (UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Endpunkte												
	Gesamtmortalität	ESRD ^a	Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	Myokardinfarkt ^b	Schlaganfall ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KDQOL-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Genitalinfektionen (UEs) ^c	Harnwegsinfektionen (PT, UEs)	Diabetische Ketoacidosen (UEs) ^d	Weitere spezifische UEs
DAPA-CKD	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^e	– ^f	– ^f	nein ^g	nein ^g	ja	nein ^h
DAPA-HF	ja	ja	ja	ja	ja	nein ⁱ	nein ^j	– ^f	– ^f	nein ^g	nein ^g	ja	nein ^h

a. ESRD umfasst bestätigt anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m² oder chronische Dialysebehandlung oder Erhalt eines Nierentransplantats.
b. tödliche und nicht tödliche Ereignisse
c. vom pU im Studienbericht aufgeführten Ereignisse zum UESI Genitalinfektionen
d. analysiert wurden wahrscheinliche und definitive diabetische Ketoacidosen adjudiziert durch Endpunktkomitee
e. Daten nicht verwertbar; unklar ist, wie viele Patientinnen und Patienten tatsächlich zu Monat 36 unter Beobachtung waren und in die Analysen zu Monat 36 eingeschlossen wurden.
f. hoher Anteil an erkrankungsbezogenen Ereignissen (siehe Abschnitt 2.4.1). Es wurden nur solche erkrankungsbezogenen Ereignisse nicht berücksichtigt, welche der pU zum prädefinierten UESI renale Ereignisse erhoben hat.
g. keine verwertbaren Daten, da unvollständige Erhebung. Nicht schwerwiegende UEs wurden nur dann erhoben, wenn sie zum Therapieabbruch oder einer Dosisanpassung führten oder zu einer vom pU prädefinierten Auswahl von UEs gehörten. Genitalinfektionen und Harnwegsinfektionen gehörten nicht zu der vom pU prädefinierten Auswahl von UEs und sind vor allem als nicht schwerwiegende UEs von Bedeutung.
h. Es wurden außer krankheitsbezogenen UEs keine weiteren spezifischen UEs identifiziert
i. Endpunkt wurde erhoben, jedoch keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation im Dossier
j. Endpunkt nicht erhoben
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; KDQOL: Kidney Disease Quality Of Life; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse; VAS: visuelle Analogskala

- ESRD: Der pU legt Auswertungen zu verschiedenen zusammengesetzten kombinierten Endpunkten zur renalen Morbidität vor. Zur Nutzenbewertung wird der kombinierte Endpunkt ESRD bestehend aus folgenden Komponenten herangezogen:
 - chronische Dialysebehandlung
 - Nierentransplantation
 - bestätigt anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m²

Ergänzend wird als Endpunkt zur renalen Morbidität der kombinierte Endpunkt bestehend aus bestätigt anhaltender Reduzierung der eGFR um $\geq 50\%$, ESRD und renalem Tod dargestellt. Dieser Endpunkt birgt jedoch Unsicherheiten. Damit ein kombinierter Endpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist es erforderlich, dass die einzelnen Komponenten des Endpunkts zum einen patientenrelevant und zum anderen von ähnlicher Schwere sind. Dies ist im vorliegenden Fall für die kombinierten Endpunkte zur renalen Morbidität mit der Komponente Reduzierung der eGFR um $\geq 50\%$ unklar. Bei 11 % der Patientinnen und Patienten der Studie DAPA-CKD liegt eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² vor. Eine relative Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$ ist bei solchen hohen Ausgangswerten der eGFR nicht zwangsläufig patientenrelevant und somit auch nicht von vergleichbarer Schwere wie die übrigen Komponenten der kombinierten Endpunkte zur renalen Morbidität (z. B. ESRD und renaler Tod).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher der kombinierte Endpunkt ESRD herangezogen und der weiter gefasste, kombinierte Endpunkt zur renalen Morbidität (bestehend aus bestätigt anhaltender Reduzierung der eGFR um $\geq 50\%$, ESRD und renalem Tod) ergänzend dargestellt.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): Daten zum patientenberichteten Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen nur für die Studie DAPA-CKD vor. Der pU keine Ergebnisse zur EQ-5D VAS für die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF vor, obwohl dieser Endpunkt auch in dieser Studie erhoben wurde. Für die Studie DAPA-CKD legt der pU Responderanalysen jeweils zur Verbesserung und zur Verschlechterung um 15 Punkte sowie eine Auswertung der Mittelwertdifferenzen vor. Das in den vom pU vorgelegten Auswertungen verwendete Responsekriterium von 15 Punkten für die EQ-5D VAS (Skalenspannweite 0 bis 100) entspricht den in den Allgemeinen Methoden des Instituts [24] beschriebenen Kriterien für Responsekriterien, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbilden. Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs unter Berücksichtigung der Verteilung der absoluten Werte der Skalen zu Studienbeginn ist für die vorliegende Nutzenbewertung primär eine Auswertung zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes relevant. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Responderanalyse der EQ-5D VAS zur Verschlechterung herangezogen.
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KDQOL-36): Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels KDQOL-36 nur in der Studie DAPA-CKD erhoben. Zu den Domänen des KDQOL-36 legt der pU ebenfalls Mittelwertdifferenzen und Analysen mit einem Responsekriterium von 15 Punkten vor. Der KDQOL-36 besteht aus dem SF-12, Version 1 (physische Subskala [PCS] und mentale Subskala [MCS]) und 3 krankheitsspezifischen Subskalen zur Erfassung der Niereninsuffizienz (Krankheitslast der Niereninsuffizienz, Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz, Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben). Für die Subskalen des SF-12, Version 1 legt der pU eine Skalenspannweite von 0 bis 100 zugrunde. Diese Skalenspannweite ist nicht plausibel, da der PCS und der MCS laut Scoring Manual des SF-12, Version 1 [25]

basierend auf einer Verteilung mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10 transformiert werden und die Werte der Items dabei mit positiven und negativen Gewichten eingehen. Wie in der Dossierbewertung A21-84 [26] erläutert, kann die theoretische Spannweite nicht zur Bestimmung des Responsekriteriums von 15 % der Skalenspannweite herangezogen werden. In Anlehnung an A21-84 werden deshalb die im Scoring Manual angegebenen empirischen Skalenspannweiten, die aus der US-amerikanischen Normpopulation abgeleitet wurden, zur Berechnung der Responsekriterien herangezogen. Diese betragen 13 bis 69 Punkte für den PCS und 10 bis 70 Punkte für den MCS. 15 % der Skalenspannweite entsprechen 8,4 Punkte (gerundet 8) für den PCS ($[69 - 13] * 0,15 = 8,4$) und 9,0 Punkte für den MCS ($[70 - 10] * 0,15 = 9,0$).

Die Mittelwertdifferenzen können ebenfalls nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden, da sich für diese Endpunkte nicht erklärte Diskrepanzen hinsichtlich der in die Auswertung eingehenden Patientinnen und Patienten zeigen. Dies wird im Folgenden näher erläutert.

Der pU berichtet, dass zu Monat 36 für 998 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 956 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Werte für die einzelnen Domänen des KDQOL-36 vorliegen. Betrachtet man jedoch die Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtmortalität der Studie DAPA-CKD (siehe Abbildung 2 in Anhang B), sind zu Monat 36 nur 43 (Interventionsarm) bzw. 44 (Vergleichsarm) Patientinnen und Patienten unter Risiko und damit zu diesem Zeitpunkt unter Beobachtung. Die Angaben zu den Patientinnen und Patienten unter Risiko werden gestützt durch die mediane Beobachtungszeit von 28,5 Monaten. Der pU erklärt die Diskrepanz zwischen den Rückläufen zu Monat 36 und Patientinnen und Patienten unter Risiko zu Monat 36 in Modul 4 A nicht. Die Ergebnisse zu den Mittelwertdifferenzen des KDQOL-36 sind daher nicht verwertbar.

- Nebenwirkungen:
 - Nicht schwerwiegende UEs wurden in den Studien DAPA-CKD und DAPA-HF nicht systematisch erhoben. Es wurden nur diejenigen nicht schwerwiegenden UEs erhoben, welche zum Therapieabbruch oder einer Dosisanpassung führten oder zu einer vom pU prädefinierten Auswahl von UEs (UE von speziellem Interesse [UESI]) gehörten. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Durch dieses Vorgehen können häufige, patientenrelevante nicht schwerwiegende UEs in der Studie nicht systematisch identifiziert werden. Des Weiteren macht der pU keine Angaben dazu welchen Beobachtungszeitraum die in Modul 4 A dargestellten Ergebnisse zu UEs abdecken. Im Abgleich mit dem Studienbericht der Studie DAPA-CKD ergibt sich, dass der pU nur Daten zu UEs vorlegt, welche 30 Tage nach Therapieabbruch auftraten. Jedoch wurden in beiden Studien UEs bis zu 6 Wochen nachbeobachtet und auch Patientinnen und Patienten, welche die Studienmedikation nach Randomisierung vorzeitig abbrachen, wurden weiterbeobachtet und nach Studienende ebenfalls bis zu

6 Wochen nachbeobachtet. Für eine sachgerechte Beurteilung der Nebenwirkungen sind Daten über den gesamten Beobachtungszeitraum der Studien notwendig.

- Bei der Erfassung der SUEs und den Abbrüchen wegen UEs wurden neben therapiebezogenen UEs offensichtlich in großem Umfang Ereignisse, die der Symptomatik der Erkrankung bzw. der Komorbiditäten zuzuordnen sind, erfasst (z. B. Myokardinfarkt, Herzversagen in der Studie DAPA-CKD bzw. Herzinsuffizienz in der Studie DAPA-HF). Der pU hat lediglich renale Ereignisse, welche bei der prädefinierten Erhebung des UESI renale Ereignisse aufgetreten und im Studienbericht aufgeführt sind, als krankheitsbezogene Ereignisse ausgeschlossen. Für eine adäquate Bewertung der Nebenwirkungen müssen jedoch die Gesamtraten der SUEs und Abbrüchen wegen UEs auch ohne erkrankungsbezogene Ereignisse welche auf Komorbiditäten (beispielsweise Herzinsuffizienz) zurückzuführen sind ausgewertet werden. Insgesamt sind die vorliegenden Gesamtraten zu den SUEs und Abbrüchen wegen UEs in der vorliegenden Situation nicht verwertbar und werden deswegen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.
- Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die UEs Genitalinfektion und Harnwegsinfektion von besonderem Interesse. Der pU analysiert das UE Genitalinfektion in seinem Dossier als UE von speziellem Interesse (UESI) und beschreibt, dass er Ereignisse zu diesem UESI dem Studienbericht entnommen hat und diese nicht direkt erhoben wurden. Die zu den Komplexen Genitalinfektion und Harnwegsinfektion gehörenden UEs sind jedoch nicht als UESI in den Studienprotokollen aufgeführt. Es ist daher davon auszugehen, dass nicht schwerwiegende UEs nicht vollständig erhoben wurden. Jedoch sind im Anwendungsgebiet primär nicht schwerwiegende Genitalinfektionen und Harnwegsinfektionen zu erwarten, diese traten in früheren Studien zu SGLT-2 Inhibitoren signifikant gehäuft auf. Angaben zu den UEs Genitalinfektionen und Harnwegsinfektionen sind somit nicht verwertbar. Konsequenzen aus diesem Vorgehen werden in Abschnitt 2.4.2 beschrieben.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Endpunkte													
	Studienebene	Gesamtmortalität	ESRD ^a	Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	Myokardinfarkt ^b	Schlaganfall ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KDQOL-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Genitalinfektionen (UEs) ^c	Harnwegsinfektionen (PT, UEs)	Diabetische Ketoacidosen (UEs) ^d	Weitere spezifische UEs
DAPA-CKD	N	N	N	N	N	N	N	– ^e	– ^f	– ^f	– ^g	– ^g	N	– ^h
DAPA-HF	N	N	N	N	N	N	– ⁱ	– ^j	– ^f	– ^f	– ^g	– ^g	N	– ^h

a. ESRD umfasst bestätigt anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m² oder chronische Dialysebehandlung oder Erhalt eines Nierentransplantats.
b. tödliche und nicht tödliche Ereignisse
c. vom pU im Studienbericht aufgeführten Ereignisse zum UESI Genitalinfektionen
d. analysiert wurden wahrscheinliche und definitive diabetische Ketoacidosen adjudiziert durch Endpunktkomitee
e. Daten nicht verwertbar; unklar ist, wie viele Patientinnen und Patienten tatsächlich zu Monat 36 unter Beobachtung waren und in die Analysen zu Monat 36 eingeschlossen wurden.
f. hoher Anteil an erkrankungsbezogenen Ereignissen (siehe Abschnitt 2.4.1). Es wurden nur solche erkrankungsbezogenen Ereignisse nicht berücksichtigt, welche der pU zum prädefinierten UESI renale Ereignisse erhoben hat.
g. keine verwertbaren Daten, da unvollständige Erhebung. Nicht schwerwiegende UEs wurden nur dann erhoben, wenn sie zum Therapieabbruch oder einer Dosisanpassung führten oder zu einer vom pU prädefinierten Auswahl von UEs gehörten. Genitalinfektionen und Harnwegsinfektionen gehörten nicht zu der vom pU prädefinierten Auswahl von UEs und sind vor allem als nicht schwerwiegende UEs von Bedeutung.
h. Es wurden außer krankheitsbezogenen UEs keine weiteren spezifischen UEs identifiziert
i. Endpunkt wurde erhoben, jedoch keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation im Dossier
j. Endpunkt nicht erhoben
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; KDQOL: Kidney Disease Quality Of Life; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen und verwertbaren Endpunkten wird als niedrig eingestuft.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

In der vorliegenden Nutzenbewertung können auf Basis der einzelnen Studie DAPA-CKD und der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF zunächst nur Hinweise z. B. auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Es liegen aber verschiedene Aspekte vor, welche die

Aussagesicherheit der vorliegenden Studien DAPA-CKD und DAPA-HF für die Nutzenbewertung weiter einschränken.

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. der Komorbiditäten zuzuordnen sind, erfasst wurden, Angaben zu nicht schwerwiegenden UEs fehlen 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 (nach den neuen Empfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie Version 3 [23] nur bezogen auf den Vergleichsarm), die auf eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan umgestellt wurden, bzw. dass SGLT2-Inhibitoren untersagt waren, 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 ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Subgruppenanalysen nach Albuminurie-Kategorie (z. B. nach Vorliegen einer Mikro- bzw. Makroalbuminurie) sind somit für die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF nicht möglich.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der primär auf Grundlage der Studie DAPA-CKD für Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber der optimierten Standardtherapie

ableitet. Die Ergebnisse der IPD-Metaanalyse der Studien DAPA-CKD, DAPA-HF und DECLARE-TIMI 58 gehen ergänzend in die Ableitung des Zusatznutzens des pU ein. Die Ableitung eines Belegs begründet der pU damit, dass die Studie DAPA-CKD die in den Allgemeinen Methoden Version 6.0 [24] zur Ableitung eines Belegs auf Grundlage 1 Studie beschriebenen Anforderungen erfülle. Die Ableitung eines Belegs auf Grundlage 1 Studie ist an bestimmte Bedingungen geknüpft und nur in Ausnahmefällen möglich [24]: So muss die vorliegende Studie multizentrisch sein, mit ≥ 10 Studienzentren und mindestens 1000 Patientinnen und Patienten in jedem Studienarm. Die p-Werte zu den beobachteten Effektschätzern müssen sehr klein sein ($< 0,001$). Des Weiteren müssen die Ergebnisse innerhalb der Studie Konsistenz zeigen. So muss die Auswertung relevanter Teilpopulationen jeweils bewertbare und ausreichend homogene Effektschätzer ergeben. Die Auswertungen für Teilpopulationen müssen für alle relevanten Endpunkte vorliegen. Für die Studie DAPA-CKD ist unklar, ob alle Kriterien erfüllt sind. Der pU legt zum einen keine hinreichenden Daten vor, welche die Konsistenz der Effektschätzer für verschiedene Teilpopulationen für alle relevanten Endpunkte ausreichend begründet. Zum anderen sind Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KDQOL-36) nicht verwertbar. Daher können in der vorliegenden Situation für diese Endpunkte keine Aussagen zur Konsistenz der Ergebnisse getroffen werden.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie mit Placebo + optimierte Standardtherapie bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zusammen. Die Ergebnisse der Studie DAPA-CKD und der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF werden getrennt zur Ableitung, beispielsweise eines Zusatznutzens herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2). Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in Anhang B und die Ergebnisse zu häufigen SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang C dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Mortalität					
Gesamtmortalität					
DAPA-CKD	2152	k. A. 101 (4,7)	2152	k. A. 146 (6,8)	0,69 [0,53; 0,89]; 0,003 ^a
DAPA-HF ^b	962	k. A. 143 (14,9)	964	k. A. 168 (17,4)	0,85 [0,68; 1,07]; 0,162 ^c
Morbidität					
ESRD ^d					
DAPA-CKD	2152	k. A. 109 (5,1)	2152	k. A. 161 (7,5)	0,64 [0,51; 0,82] < 0,001 ^a
DAPA-HF ^b	962	k. A. 13 (1,4)	964	k. A. 8 (0,8)	1,64 [0,68; 3,97]; 0,264 ^c
bestätigt anhaltende eGFR von < 15 mL/min/1,73 m ² als Einzelkomponente von ESRD					
DAPA-CKD	2152	k. A. 84 (3,9)	2152	k. A. 120 (5,6)	0,67 [0,51; 0,88]; 0,004 ^a
DAPA-HF ^b	962	k. A. 1 (0,1)	964	k. A. 0 (0)	n. b.
chronische Dialyse-Behandlung als Einzelkomponente von ESRD					
DAPA-CKD	2152	k. A. 68 (3,2)	2152	k. A. 99 (4,6)	0,66 [0,49; 0,90]; 0,008 ^a
DAPA-HF ^b	962	k. A. 13 (1,4)	964	k. A. 8 (0,8)	1,64 [0,68; 3,96]; 0,265 ^c
Erhalt eines Nierentransplantats als Einzelkomponente von ESRD					
DAPA-CKD	2152	k. A. 3 (0,1)	2152	k. A. 8 (0,4)	0,35 [0,09; 1,32]; 0,105 ^a
DAPA-HF ^b	962	k. A. 0 (0)	964	k. A. 0 (0)	—

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
renale Morbidität (kombinierter Endpunkt) ^c (ergänzend dargestellt)					
DAPA-CKD	2152	k. A. 142 (6,6)	2152	k. A. 243 (11,3)	0,56 [0,45; 0,68]; < 0,001 ^a
DAPA-HF ^b	962	k. A. 18 (1,9)	964	k. A. 19 (2,0)	0,96 [0,50; 1,82]; 0,893 ^c
bestätigt anhaltende Reduzierung der eGFR um ≥ 50 %					
DAPA-CKD	2152	k. A. 112 (5,2)	2152	k. A. 201 (9,3)	0,53 [0,42; 0,67]; < 0,001 ^a
DAPA-HF ^b	962	k. A. 7 (0,7)	964	k. A. 10 (1,0)	0,70 [0,27; 1,85]; 0,476 ^c
renal Tod ^f					
DAPA-CKD	2152	k. A. 2 (0,1)	2152	k. A. 6 (0,3)	0,34 [0,07; 1,70]; 0,170 ^a
DAPA-HF ^b	962	k. A. 0 (0)	964	k. A. 1 (0,1)	n. b.
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz					
DAPA-CKD	2152	k. A. 37 (1,7)	2152	k. A. 71 (3,3)	0,51 [0,34; 0,76]; < 0,001 ^a
DAPA-HF ^b	962	k. A. 118 (12,3)	964	k. A. 168 (17,4)	0,68 [0,54; 0,86]; 0,001 ^c
Myokardinfarkt ^g					
DAPA-CKD	2152	k. A. 40 (1,9)	2152	k. A. 37 (1,7)	1,07 [0,69; 1,68]; 0,761 ^a
DAPA-HF ^b	962	k. A. 22 (2,3)	964	k. A. 21 (2,2)	1,06 [0,58; 1,93]; 0,842 ^c
Schlaganfall ^g					
DAPA-CKD	2152	k. A. 43 (2,0)	2152	k. A. 43 (2,0)	0,99 [0,65; 1,51]; 0,967 ^a
DAPA-HF ^b	962	k. A. 22 (2,3)	964	k. A. 23 (2,4)	0,95 [0,53; 1,70]; 0,860 ^c

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
KDQOL-36					
DAPA-CKD			keine verwertbaren Daten ^h		
DAPA-HF ^b			Endpunkt nicht erhoben		
a. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Randomisierungsstrata T2DM zu Baseline (ja vs. nein) und UACR (≤ 1000 mg/g vs. > 1000 mg/g) als Faktoren und Baseline eGFR als Kovariable					
b. CKD-Teilpopulation aus Patientinnen und Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²					
c. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Berücksichtigung des Behandlungsarms, stratifiziert nach T2DM zu Randomisierung (ja vs. nein) und adjustiert bezüglich der eGFR zu Baseline					
d. definiert als bestätigt anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m ² oder chronische Dialyse-Behandlung oder Erhalt eines Nierentransplantats					
e. Der kombinierte Endpunkt umfasst bestätigt anhaltende Reduzierung der eGFR um ≥ 50 %, ESRD und renaler Tod.					
f. Todesfälle aufgrund ungeklärter Ursache wurden in beiden Studien als kardiovaskuläre Todesfälle, jedoch nicht als renale Todesfälle, gewertet.					
g. tödliche und nicht tödliche Ereignisse					
h. Unklar wie viele Patientinnen und Patienten tatsächlich zu Monat 36 unter Beobachtung waren und in die Analysen zu Monat 36 eingeschlossen wurden					
CKD: chronische Nierenerkrankung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KDQOL: Kidney Disease Quality Of Life; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechnet; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^a					
DAPA-CKD	2152	523 (24,3)	2152	595 (27,6)	0,88 [0,79; 0,97]; 0,012 ^b
DAPA-HF ^c					keine verwertbaren Daten ^d
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
DAPA-CKD					Endpunkt nicht erhoben ^e
DAPA-HF ^c					Endpunkt nicht erhoben ^e
SUEs					
DAPA-CKD					keine verwertbaren Daten ^f
DAPA-HF ^c					
Abbruch wegen UEs					
DAPA-CKD					keine verwertbaren Daten ^f
DAPA-HF ^c					
Genitalinfektionen (UEs)					
DAPA-CKD					keine verwertbaren Daten ^e
DAPA-HF ^c					
Harnwegsinfektionen (PT, UEs)					
DAPA-CKD					keine verwertbaren Daten ^e
DAPA-HF ^c					
Diabetische Ketoacidosen (UEs) ^g					
DAPA-CKD	2149	0 (0)	2149	2 (0,1)	0,20 [0,01; 4,16] ^h ; 0,212 ⁱ
DAPA-HF ^c	960	0 (0)	962	0 (0)	–

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
a. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verschlechterung der Symptomatik. b. Effektschätzung und p-Wert aus seiner logistischen Regression, adjustiert bezüglich des Baselinewertes c. CKD-Teilpopulation aus Patientinnen und Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² d. keine Angaben für die relevante Teilpopulation vorhanden e. Es wurden nur nicht schwerwiegende UEs erhoben, welche zum Therapieabbruch oder einer Dosisanpassung führten oder zu einer vom pU prädefinierten Auswahl von UEs gehörten. f. hoher Anteil an erkrankungsbezogenen Ereignissen (siehe Abschnitt 2.4.1). Es wurden nur erkrankungsbezogene Ereignisse nicht berücksichtigt, welche der pU in einer prädefinierten PT-Liste zu dem UESI renale Ereignisse aufführt. g. analysiert wurden wahrscheinliche und definitive diabetische Ketoacidosen adjudiziert durch ein Endpunktkomitee h. Zur Berechnung der Effektschätzer wurde aufgrund von 0 Ereignissen in 1 Studienarm der Korrekturfaktor 0,5 verwendet. i. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [27]) CKD: chronische Nierenerkrankung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtmortalität bildet die Mortalität unabhängig von der Todesursache ab und gewährleistet somit ein umfassenderes Bild als der Endpunkt kardiovaskulärer Tod bzw. renaler Tod. Daher wird der Endpunkt Gesamtmortalität für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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 (EQ-5D VAS)

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 (siehe Abschnitt 2.4.1). 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 (siehe Abschnitt 2.4.1). Zwar berechnet der pU SUEs und Abbruch wegen UEs auch ohne Berücksichtigung renaler Ereignisse. UE, 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 (siehe Anhang C) 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, dass die Ereignisse von Interesse mehrheitlich der Kategorie nicht schwerwiegende Nebenwirkungen zuzuordnen sind (siehe Abschnitt 2.4.1).

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.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (≤ 65 vs. > 65)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Diabetes mellitus Typ 2 zum Studieneinschluss (ja vs. nein)
- Schweregrad der Niereninsuffizienz ($GFR < 45$ vs. ≥ 45)

Weitere Subgruppenmerkmale von Interesse wären Albuminurie (z. B. mit einem Trennwert UACR: 30 mg/g oder 300 mg/g) und Herzinsuffizienz zu Studieneinschluss (ja vs. nein). Der pU legt jedoch nur Subgruppenanalysen mit einem UACR-Trennwert von 1000 mg/g für die Studie DAPA-CKD vor. In der Studie DAPA-HF wurden keine Werte zur UACR erhoben. Der mögliche Einfluss des Merkmals Herzinsuffizienz auf die Studienergebnisse wird durch die getrennte Betrachtung der Studie DAPA-CKD und der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF analysiert.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ($p\text{-Wert} < 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Der pU verwendet für die Subgruppenanalysen bei binären Operationalisierungen den Breslow-Day-Test auf Homogenität der Odds Ratios (ORs). Erforderlich wäre jedoch ein Test auf Subgruppeneffekte bezüglich des Effektmaßes relatives Risiko (RR). Da es je nach Verwendung des Effektmaßes zu unterschiedlichen Ergebnissen bei der Beurteilung einer Effektmodifikation kommen kann, sind die Subgruppenanalysen für die binären Endpunkte nicht verwertbar. Für Ereigniszeitanalysen ist die statistische Methodik nicht beschrieben. Somit liegen für alle relevanten Endpunkte im Dossier keine verwertbaren Subgruppenanalysen vor.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [24].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

ESRD, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Endpunkte die tödlich sind oder eine stationäre Behandlung erfordern sind als schwer bzw. schwerwiegend anzusehen. Daher werden die Endpunkte ESRD und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Es liegen keine Informationen zur Zuordnung des Schweregrads für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittel EQ-5D VAS vor, die eine Einordnung als schwerwiegend begründen können. Daher wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie Effektmodifikator Subgruppe	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. optimierte Standardtherapie bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamt mortalität		
DAPA-CKD	k. A. vs. k. A. HR: 0,69 [0,53; 0,89] p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität 0,85 ≤ KI ₀ < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
DAPA-HF	k. A. vs. k. A. HR: 0,85 [0,68; 1,07] p = 0,162	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
ESRD ^c		
DAPA-CKD	k. A. vs. k. A. HR: 0,64 [0,51; 0,82] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
DAPA-HF	k. A. vs. k. A. HR: 1,64 [0,68; 3,97] p = 0,264	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz		
DAPA-CKD	k. A. vs. k. A. HR: 0,51 [0,34; 0,76] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
DAPA-HF	k. A. vs. k. A. HR: 0,68 [0,54; 0,86] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Myokardinfarkt		
DAPA-CKD	k. A. vs. k. A. HR: 1,07 [0,69; 1,68] p = 0,761	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
DAPA-HF	k. A. vs. k. A. HR: 1,06 [0,58; 1,93]; p = 0,842	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie Effektmodifikator Subgruppe	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. optimierte Standardtherapie bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Schlaganfall		
DAPA-CKD	k. A. vs. k. A. HR: 0,99 [0,65; 1,51] p = 0,967	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
DAPA-HF	k. A. vs. k. A. HR: 0,95 [0,53; 1,70] p = 0,860	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
DAPA-CKD	24,3 % vs. 27,6 % RR: 0,88 [0,79; 0,97] p = 0,012	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
DAPA-HF	keine verwertbaren Daten ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KDQOL-36)		
DAPA-CKD	keine verwertbaren Daten ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
DAPA-HF	Endpunkt nicht erhoben	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs		
DAPA-CKD	keine verwertbaren Daten ^g	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
DAPA-HF		
Abbruch wegen UEs		
DAPA-CKD	keine verwertbaren Daten ^g	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
DAPA-HF		
Genitalinfektionen (UEs)		
DAPA-CKD	keine verwertbaren Daten ^h	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
DAPA-HF		

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie Effektmodifikator Subgruppe	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. optimierte Standardtherapie bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Harnwegsinfektionen (PT, UEs)		
DAPA-CKD	keine verwertbaren Daten ^h	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
DAPA-HF		
Diabetische Ketoacidosen (UEs)		
DAPA-CKD	0,0 % vs. 0,1 % RR: 0,20 [0,01; 4,16] p = 0,212	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
DAPA-HF	0,0 % vs. 0,0 % -	
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je für die Studie DAPA-CKD nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o). Auf Grundlage der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF können keine quantifizierbaren Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen (siehe Abschnitt 2.4.2). c. definiert als bestätigt anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m² oder chronische Dialyse-Behandlung oder Erhalt eines Nierentransplantats d. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. e. keine Angaben für die relevante Teilpopulation vorhanden f. Unklar wie viele Patientinnen und Patienten tatsächlich zu Monat 36 unter Beobachtung waren und in die Analysen zu Monat 36 eingeschlossen wurden. g. hoher Anteil an erkrankungsbezogenen Ereignissen (siehe Abschnitt 2.4.1) h. Unvollständige Erhebung. Nicht schwerwiegende UEs wurden nur dann erhoben, wenn sie zum Therapieabbruch oder einer Dosisanpassung führten oder zu einer vom pU prädefinierten Auswahl von UEs gehörten. Genitalinfektionen und Harnwegsinfektionen gehörten nicht zu der vom pU prädefinierten Auswahl von Ues uns sind vor allem als nicht schwerwiegende UEs von Bedeutung. KDQOL: Kidney Disease Quality Of Life 36; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
DAPA-CKD	
Mortalität ▪ Gesamtmortalität ▫ Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
Morbidität ▪ ESRD ▫ Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ▫ Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
CKD-Teilpopulation der DAPA-HF	
Morbidität ▪ Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ▫ Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	–
Für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen für beide eingeschlossenen Studien keine verwertbaren Daten vor. Nicht schwerwiegende UEs wurden in der Studie DAPA-CKD und DAPA-HF nicht systematisch erhoben. Daten zu SUEs und Abbruch wegen UEs sind nicht quantitativ interpretierbar.	
SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	

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 Gesamtmortalität und 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 ohne symptomatische, chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität 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 mit zusätzlich symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz als Komorbidität 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 symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz als Komorbidität einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie gegenüber der optimierten Standardtherapie.

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: 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
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Aussage zum Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen der Studie DAPA-CKD. In der DAPA-CKD wurden Patientinnen und Patienten mit $\text{eGFR} \geq 25 - \leq 75 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ und Albuminurie ($\text{UACR} \geq 200 - \leq 5000 \text{ mg/g}$) 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. 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 $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ 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. CKD: chronische Nierenerkrankung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; UACR: Urin Albumin-Kreatinin-Quotient		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die Gesamtpopulation einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

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

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

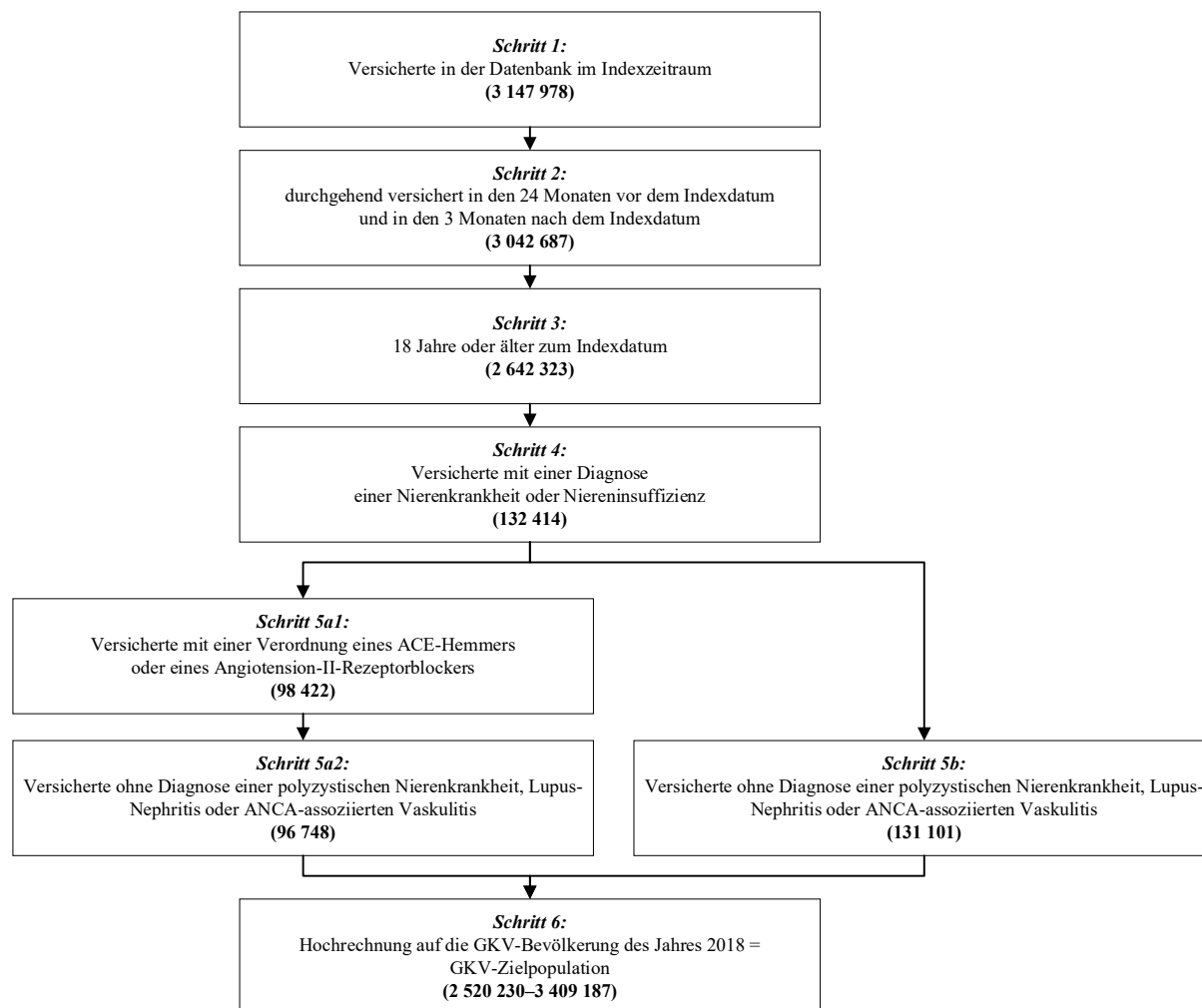
Die CKD und die chronische Niereninsuffizienz stellt der pU weitgehend nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation im neu zugelassenen Anwendungsgebiet besteht laut Fachinformation aus erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz [21]. Der pU differenziert nicht zwischen CKD und chronischer Niereninsuffizienz und verwendet beide Begriffe synonym.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht in der Indikation der CKD ein hoher Bedarf an innovativen Therapieoptionen, die das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen oder gar verhindern, die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität senken und gleichzeitig gut verträglich sind.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) legt der pU die Ergebnisse einer von ihm beim Wissenschaftlichen Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung beauftragten Routinedatenanalyse zugrunde [28]. Eine Übersicht der Herleitung findet sich in der Abbildung 1. Die einzelnen Schritte werden im Folgenden näher beschrieben.



Angabe der Anzahl an Personen für den jeweiligen Schritt in Klammern

ACE-Hemmer: Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer; ANCA: Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

Schritte 1 bis 3: Bestimmung der Ausgangspopulation

Grundlage der Routinedatenanalyse im Design einer retrospektiven Querschnittsanalyse bildet die anonymisierte Forschungsdatenbank des Wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung [28]. Diese enthält Abrechnungs- und Sozialdaten von ca. 4 Millionen gesetzlich Versicherten über alle Leistungsbereiche der GKV über den Zeitraum 2010 bis 2018. Die Daten sind laut pU hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung in Deutschland repräsentativ. Im Rahmen der Studie wurde ein Indexzeitraum vom 01.01.2018 bis zum 31.12.2018 betrachtet. Die Studienkohorten wurden jeweils quartalsweise innerhalb des Indexzeitraums aufgegriffen, wobei der 1. Tag des Quartals als Indexdatum des Quartals zählte. Wurden Patientinnen und Patienten in verschiedenen Quartalen aufgegriffen, so wurde das früheste Indexdatum als patientenindividuelles

Indexdatum innerhalb der Analyse verwendet. Eingeschlossen wurden initial ca. 3,1 Millionen Versicherte. Weiterhin mussten diese Personen

- durchgehend versichert in den 24 Monaten vor dem Indexdatum und in den 3 Monaten nach dem Indexdatum und
- 18 Jahre oder älter zum Indexdatum sein.

Es verbleiben 2 642 323 Versicherte in der Ausgangspopulation.

Schritt 4: Versicherte mit einer Diagnose einer Nierenkrankheit oder Niereninsuffizienz

Im Weiteren erfolgte eine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die in den 12 Monaten vor dem Indexdatum mindestens 1 der in Tabelle 18 genannten Diagnosecodes im stationären Bereich (Haupt- oder Nebendiagnose) oder mindestens 2 gesicherte Diagnosen im ambulanten Bereich nach Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) aufwiesen.

Tabelle 18: ICD-10-GM-Diagnosecodes zur Identifikation der Patientinnen und Patienten mit einer Nierenkrankheit oder Niereninsuffizienz in der Routinedatenanalyse

ICD-10-GM-Code	Beschreibung
N18.1	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 1 (inkl.: GFR 90 ml/min/1,73 m ² Körperoberfläche oder höher)
N18.2	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 2 (inkl.: GFR 60 bis unter 90 ml/min/1,73 m ² Körperoberfläche)
N18.3	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 3 (inkl.: GFR 30 bis unter 60 ml/min/1,73 m ² Körperoberfläche)
N18.4	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 4 (inkl.: GFR 15 bis unter 30 ml/min/1,73 m ² Körperoberfläche, präterminale Niereninsuffizienz)
N18.5	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 5 (inkl.: dialysepflichtige chronische Niereninsuffizienz, GFR unter 15 ml/min/1,73 m ² Körperoberfläche, terminale Niereninsuffizienz)
N18.8	Sonstige chronische Nierenkrankheit
N18.9	Chronische Nierenkrankheit, nicht näher bezeichnet (inkl.: chronische Urämie, nicht näher bezeichnet, diffuse sklerosierende Glomerulonephritis, nicht näher bezeichnet)
N19	Nicht näher bezeichnete Niereninsuffizienz
I12.0	Hypertensive Nierenkrankheit mit Niereninsuffizienz (inkl.: hypertensives Nierenversagen)
I13.1	Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit mit Niereninsuffizienz
I13.2	Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit mit (kongestiver) Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz
GFR: glomeruläre Filtrationsrate; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation	

Es ergeben sich 132 414 gesetzlich Versicherte mit einer Diagnose für eine Nierenkrankheit oder Niereninsuffizienz. Hieraus leitet der pU in den nächsten Schritten die Untergrenze

(Schritte 5a1, 5a2 und 6) sowie die Obergrenze (Schritte 5b und 6) des Umfangs der GKV-Zielpopulation ab.

Schritt 5a1: Versicherte mit einer Verordnung eines ACE-Hemmers oder eines Angiotensin-II-Rezeptorblockers

Für die Untergrenze erfolgte eine Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Verordnung eines ACE-Hemmers (anatomisch-therapeutisch-chemische[ATC]-Codes² C09A, C09B) oder eines Angiotensin-II-Rezeptorblockers (ATC-Codes² C09C, C09D) im Indexquartal oder im vorhergehenden Quartal. Es wurden 98 422 Patientinnen und Patienten mit dieser medikamentösen Behandlung in der Datenbank identifiziert.

Schritte 5a2 und 5b: Ausschluss von Versicherten

In diesen Schritten wurden diejenigen Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, für die im Indexquartal oder in den 24 Monaten vor dem Indexdatum eine der folgenden medizinischen Diagnosen codiert wurde:

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

Nach Anwendung dieser Ausschlusskriterien verbleiben 96 748 (Untergrenze) bzw. 131 101 (Obergrenze) Patientinnen und Patienten.

Schritt 6: Hochrechnung auf die GKV-Bevölkerung

In der Routinedatenanalyse wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus den Schritten 5a2 und 5b mittels direkter Standardisierung nach Alter und Geschlecht auf Basis der KM6-Statistik für das Jahr 2018 [30] auf die GKV-Bevölkerung hochgerechnet. Daraus ergeben sich 2 520 230 bis 3 409 187 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mittels einer Routinedatenanalyse ist transparent beschrieben. Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation jedoch von einer Überschätzung auszugehen. Dies wird im Folgenden näher erläutert:

² Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des DIMDI. Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2018 [29]. [Anmerkung der Redaktion: Das BfArM und wesentliche Funktionseinheiten des DIMDI wurden am 26.05.2020 unter dem Dach des BfArM zu einer Behörde zusammengeführt.]

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

Dapagliflozin ist zugelassen für die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz [21]. Durch die benannten Diagnosecodes (siehe Tabelle 18) schließt der pU zur Bestimmung des Umfangs der Zielpopulation Patientinnen und Patienten in den Stadien 1 bis 5 sowie mit unbekanntem Stadium ein [28], wie den vom pU erstellten Tabellen [31] zu entnehmen und in nachfolgender Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: CKD-Stadienverteilung laut pU

CKD-Stadium	Anzahl Patientinnen und Patienten in der GKV	
	mit einer Verordnung eines ACE-Hemmers oder eines Angiotensin-II-Rezeptorblockers ^a	mit oder ohne Verordnung eines ACE-Hemmers oder eines Angiotensin-II-Rezeptorblockers ^a
1	135 701	207 108
2	467 389	671 805
3	1 039 127	1 312 563
4	258 626	329 456
5	99 038	153 455
unbekannt	520 349	734 801
Summe	2 520 230	3 409 187 ^b
a. Angaben des pU nach Anwendung der Schritte 5a2 und 5b b. Abweichung rundungsbedingt ACE-Hemmer: Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer; CKD: chronische Nierenerkrankung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Es ist zum einen unklar, wie viele Patientinnen und Patienten auf Basis der ICD-10-GM-Diagnosecodes (siehe Tabelle 18) eingeschlossen wurden, bei denen keine chronische Niereninsuffizienz vorliegt. Dies betrifft insbesondere Patientinnen und Patienten mit einem Diagnosecode für Stadium 1 oder 2 (N18.1 oder N18.2) und einer normalen bis leichtgradig eingeschränkten Nierenfunktion ($GFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Auch beispielsweise bei Patientinnen und Patienten mit den Diagnosecodes N18.8 (Sonstige chronische Nierenkrankheit) oder N18.9 (Chronische Nierenkrankheit, nicht näher bezeichnet) besteht Unsicherheit, inwieweit sie Teil der Zielpopulation sind.

Zum anderen wurden in der Routinedatenanalyse Patientinnen und Patienten im Stadium 5 mit einer terminalen Niereninsuffizienz (GFR unter $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) inklusive Patientinnen und Patienten mit einer dialysepflichtigen chronischen Niereninsuffizienz eingeschlossen (siehe Tabelle 18). Gemäß den Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression weiterhin angestrebt wird. Patientinnen und Patienten mit einer Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation wären somit noch nicht umfasst.

Zusammenfassend ist für die vom pU hergeleitete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Basis der diagnostizierten Fälle von einer Überschätzung auszugehen, insbesondere durch den Einschluss von allen Patientinnen und Patienten in den Stadien 1, 2 und 5. Für eine bessere Abschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind weitere Angaben insbesondere zum Anteil derjenigen mit chronischer Niereninsuffizienz in den Stadien 1, 2 sowie bei denjenigen mit unbekanntem Stadium erforderlich.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einem Anstieg der Prävalenz der CKD über die nächsten 5 Jahre aus. Das Ausmaß kann laut pU nicht genau beziffert werden. Er nimmt eine Steigerungsrate von 0,1 % alle 2 Jahre an.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 20 in Verbindung mit Tabelle 21.

In der Nutzenbewertung wurden Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5.2). Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in die Teilpopulationen ohne bzw. mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz unterteilt. Zu Anteilen dieser Teilpopulationen an der Zielpopulation liegen in Modul 3 A keine Angaben vor.

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

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde festgelegt als eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der CKD unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen. Der pU geht davon aus, dass die Behandlungsdauer, der Verbrauch und die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuell unterschiedlich sind. In den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 werden daher nur die Angaben zu den Kosten einer Behandlung mit Dapagliflozin bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Dapagliflozin entsprechen der Fachinformation [21]. Er geht von einer kontinuierlichen Therapie aus. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.2 Verbrauch

Der pU geht korrekt von einer Dosierung von 10 mg 1-mal täglich aus [21]. Dies entspricht pro Jahr 3,72 Packungen zu je 98 Tabletten. Bei der Berechnung des jährlichen Verbrauchs veranschlagt der pU jedoch 4 Packungen. Diese Rundung ist bei der Kostenberechnung für kontinuierliche Therapien nicht nachvollziehbar.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Dapagliflozin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2021 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass der Fachinformation [21] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU berechnet für Dapagliflozin Jahrestherapiekosten in Höhe von 626,84 €. Diese Angabe besteht ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Diese sind überschätzt, da der pU die Anzahl der Packungen aufrundet (siehe Abschnitt 3.2.2). Es wird davon ausgegangen, dass auch bei einer Behandlung mit Dapagliflozin zusätzliche Kosten für die Behandlung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen entstehen.

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

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten, die für eine Therapie mit Dapagliflozin infrage kommen, zuvor bereits mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker vorbehandelt worden sind.

Des Weiteren erwartet der pU keine wesentliche Verminderung der Versorgungsanteile wegen Therapieabbruchs und nur geringe Einschränkungen der Versorgungsanteile aufgrund von Kontraindikationen. Er weist darauf hin, dass der Beginn einer Behandlung mit Dapagliflozin bei Patientinnen und Patienten mit einer GFR < 25 ml/min nicht empfohlen wird [21]. Weitere Einschränkungen der Versorgungsanteile, wie z. B. Patientinnen und Patienten mit Typ-1-Diabetes-mellitus, für die eine Behandlung mit Dapagliflozin gemäß der Fachinformation nicht empfohlen wird, benennt der pU nicht.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Dapagliflozin ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Dapagliflozin ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: 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
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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. 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. CKD: chronische Nierenerkrankung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; UACR: Urin Albumin-Kreatinin-Quotient		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Dapagliflozin	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz, davon	2 520 230 bis 3 409 187 ^a	Insbesondere durch den Einschluss von allen Patientinnen und Patienten in den Stadien 1, 2 und 5 ist von einer Überschätzung des Umfangs der GKV-Zielpopulation auszugehen.
	ohne symptomatische, chronische Herzinsuffizienz	keine Angabe	-
	mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz	keine Angabe	
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittel- kosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres- therapiekosten in € ^a	Kommentar
Dapagliflozin ^b	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz	626,84	0	0	626,84	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind überschätzt, da der pU die Anzahl der Packungen aufrundet.
optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen ^b		patientenindividuell unterschiedlich				Die Angabe ist plausibel.
a. Angaben des pU b. In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass zusätzliche Kosten für die Behandlung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen entstehen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Im Folgenden werden die Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung gemäß Fachinformation von Forxiga® 10 mg Filmtabletten für das Anwendungsgebiet „Chronische Niereninsuffizienz (CKD) bei erwachsenen Patienten“ dargelegt.

Die empfohlene Dosis ist 10 mg Dapagliflozin einmal täglich zu jeder beliebigen Tageszeit unabhängig von einer Mahlzeit.

Basierend auf der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund begrenzter Erfahrung wird der Beginn einer Behandlung mit Dapagliflozin bei Patienten mit einer GFR < 25 ml/min nicht empfohlen. Bei Patienten mit Diabetes mellitus ist die glukosesenkende Wirksamkeit von Dapagliflozin reduziert, wenn die GFR < 45 ml/min beträgt. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung bleibt sie wahrscheinlich aus. Wenn die GFR unter 45 ml/min fällt, sollte daher bei Patienten mit Diabetes mellitus eine zusätzliche glukosesenkende Behandlung in Betracht gezogen werden, falls eine weitere glykämische Kontrolle erforderlich ist

Bei Patienten mit leichter oder moderater Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen. Wenn diese gut vertragen wird, kann die Dosis auf 10 mg erhöht werden.

Dapagliflozin wird nicht zur Behandlung der Herzinsuffizienz oder CKD bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus empfohlen.

Es wird keine Dosisanpassung aufgrund des Alters empfohlen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dapagliflozin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Dapagliflozin ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bestehen für Patienten mit Nierenfunktionsstörung, Leberfunktionsstörung, Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels und/oder Hypotonie, diabetische Ketoazidose, Diabetes mellitus Typ 1, Diabetes mellitus Typ 2 mit Verdacht auf DKA, Nekrotisierende Faszitis des Perineums (Fournier-Gangrän), Harnwegsinfektionen, ältere Patienten (≥ 65 Jahre), Herzinsuffizienz, chronische Niereninsuffizienz, Amputationen der unteren Gliedmaßen, Urin-Laborauswertungen und Lactose.

Über die routinemäßigen Risikominimierungsmaßnahmen hinaus, d. h. über die Angaben in der Produktinformation plus die Routine-Pharmakovigilanz hinaus, wurden keine weiteren Aktivitäten zur Risikominimierung für notwendig erachtet. Forxiga® unterliegt der Verschreibungspflicht.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. AstraZeneca. A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD); study D169AC00001; clinical study report [unveröffentlicht]. 2020.
4. AstraZeneca. A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease [online]. [Zugriff: 08.10.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003896-24.
5. AstraZeneca. A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease [online]. 2021 [Zugriff: 08.10.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036150>.
6. Astrazeneca Peru. A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease [online]. 2021 [Zugriff: 08.10.2021]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-055-16>.
7. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2020; 383(15): 1436-1446. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.
8. AstraZeneca. Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (DAPA-HF); study D1699C00001; clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
9. AstraZeneca. Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction [online]. [Zugriff: 08.10.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003897-41.
10. AstraZeneca. Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure [online]. 2020 [Zugriff: 08.10.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036124>.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-113_dapagliflozin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin (Herzinsuffizienz) – Addendum zum Auftrag A20-113 [online]. 2021 [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-44_dapagliflozin_addendum-zum-auftrag-a20-113_v1-0.pdf.
13. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation* 2021; 143(4): 298-309.
<https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz) [online]. 2021 [Zugriff: 27.10.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/615/>.
15. AstraZeneca. Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events [online]. 2019 [Zugriff: 08.10.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730534>.
16. AstraZeneca. A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin With and Without Saxagliptin on Albuminuria, and to Investigate the Effect of Dapagliflozin and Saxagliptin on HbA1c in Patients With Type 2 Diabetes and CKD [online]. 2019 [Zugriff: 08.10.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547935>.
17. AstraZeneca. A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Blood Glucose Level and Renal Safety in Patients With Type 2 Diabetes [online]. 2018 [Zugriff: 08.10.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413398>.
18. AstraZeneca. Glycemic Efficacy and Renal Safety Study of Dapagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment [online]. 2017 [Zugriff: 08.10.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00663260>.
19. KDIGO. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements* 2013; 3(1): 1-150.
20. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL); Typ-2-Diabetes; Teilpublikation der Langfassung [online]. 2021 [Zugriff: 21.10.2021]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/diabetes-2aufl-vers1.pdf>.
21. AstraZeneca. Fachinformation Forxiga 10 mg Filmtabletten; Stand: August 2021.

22. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis; S3-Leitlinie. 2019.
23. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz; Langfassung [online]. 2019 [Zugriff: 27.10.2021]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/pdf/herzinsuffizienz-3aufl-vers3.pdf>.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
25. Ware JE Jr, Kosinski M, Keller SD. SF-12: How to Score the SF-12 Physical & Mental Health Summary Scales (Second Edition). Boston: The Health Institute; 1995.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dostarlimab (Endometriumkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.09.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-84_dostarlimab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
27. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
28. Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsforschung. A Real-World, Observational, Retrospective Cohort Study – the Dapagliflozin (DAPA-CKD) Applicability Study in Chronic Kidney Disease; Studienbericht. 2021.
29. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018 [online]. 2018 [Zugriff: 14.10.2021]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2018.pdf>.
30. Bundesgesundheitsministerium. KM6 Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart 2018 [online]. 2018 [Zugriff: 06.10.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2018.xlsx
31. AstraZeneca. Excel-Tabelle zur Herleitung der Zielpopulation. 2021.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(dapagliflozin OR BMS-512148) AND (renal OR kidney)

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
(dapagliflozin* OR BMS-512148 OR BMS512148) AND (renal* OR kidney*)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

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

Suchstrategie
dapagliflozin OR BMS-512148 OR BMS512148 OR BMS 512148

Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

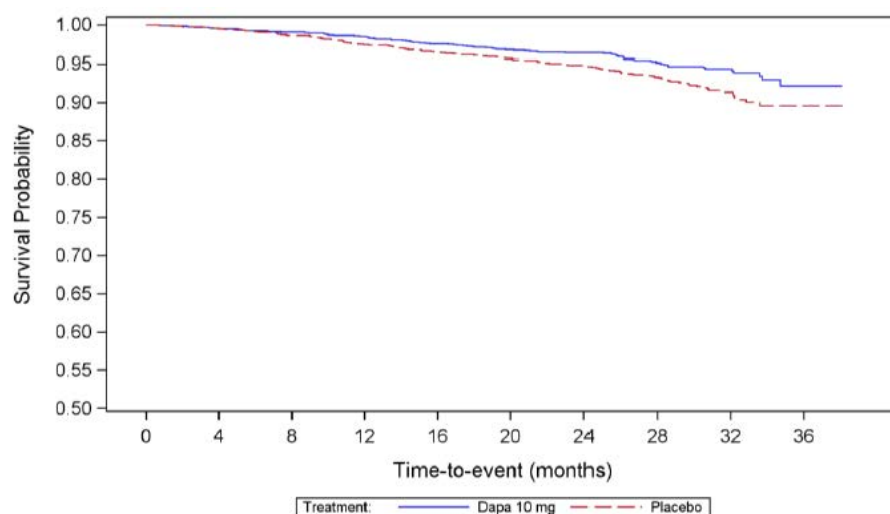


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-CKD

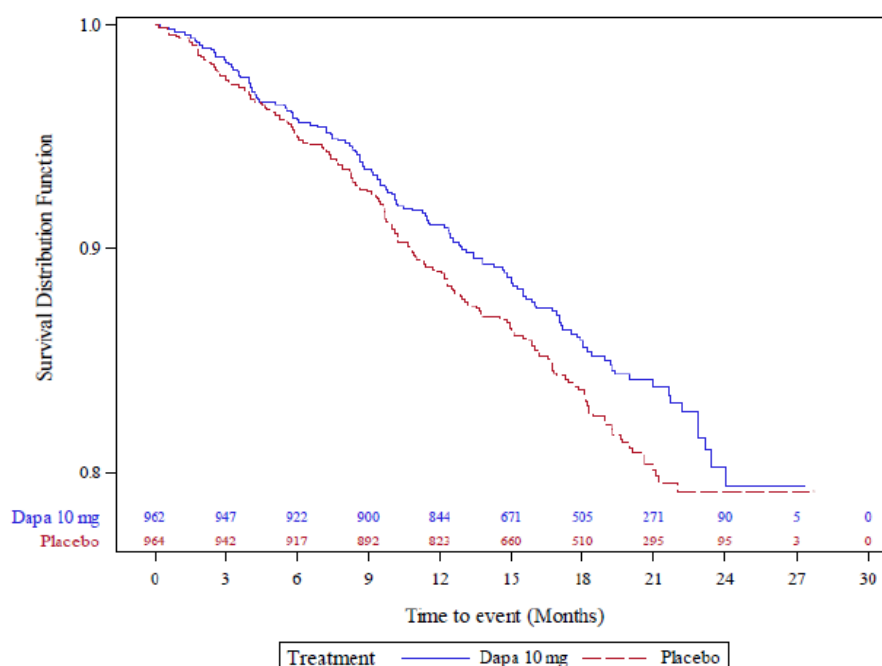


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-HF, CKD-Teilpopulation

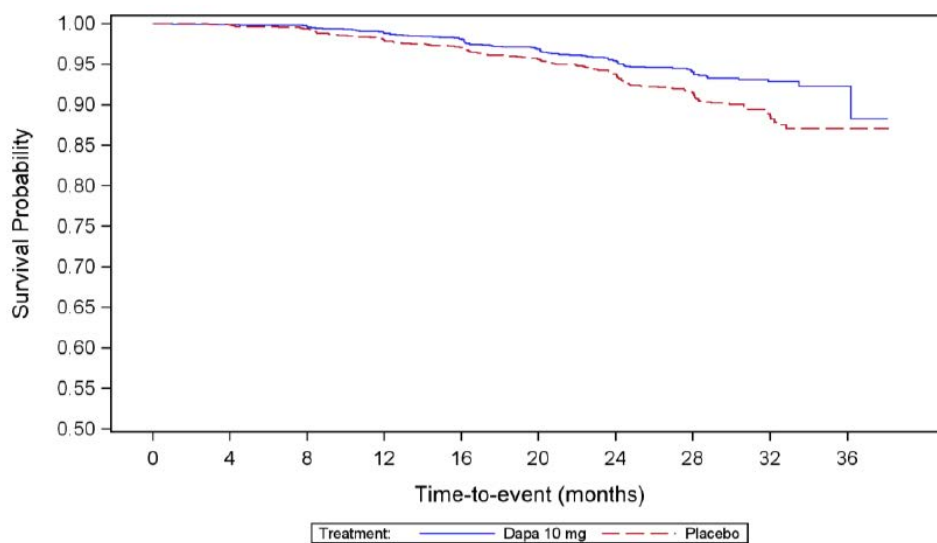


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten Endpunkt ESRD – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-CKD

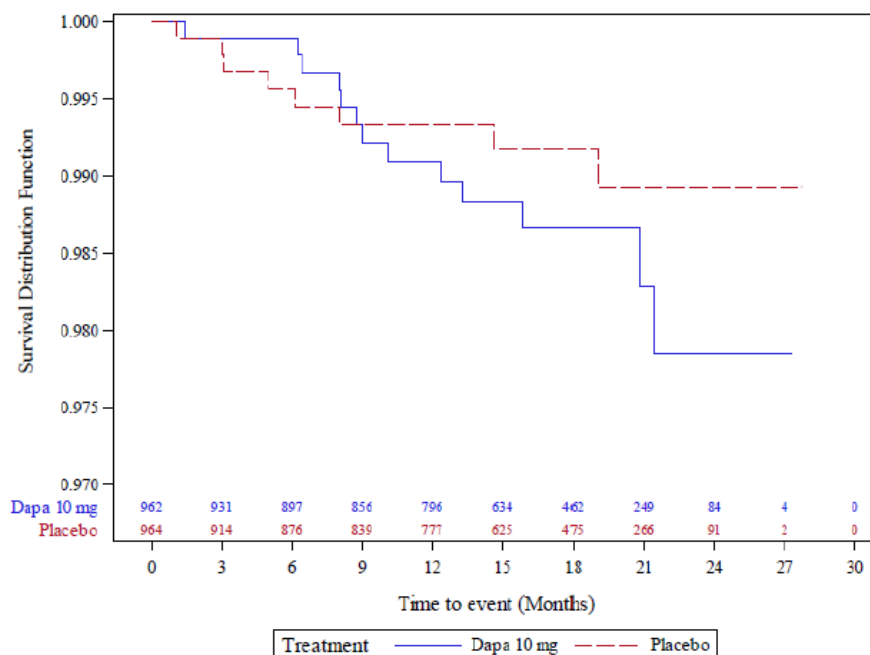


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten Endpunkt ESRD – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-HF, CKD-Teilpopulation

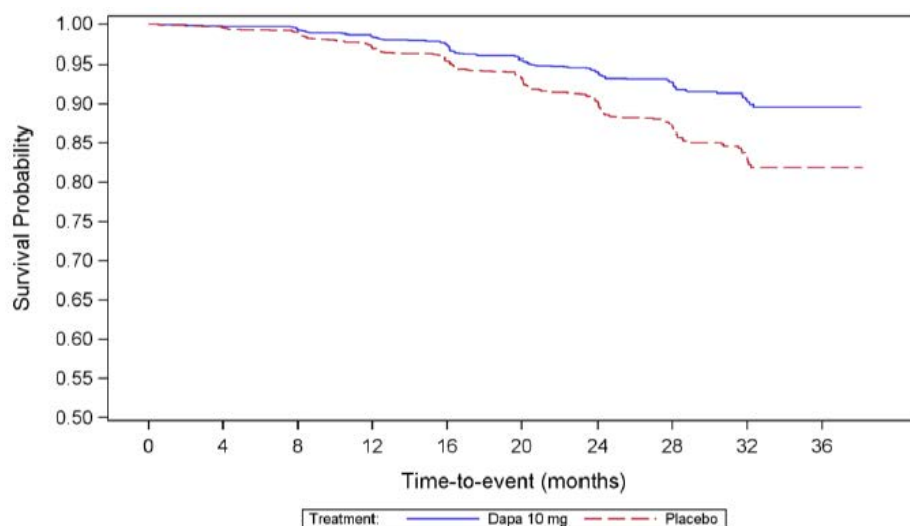


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten Endpunkt renale Morbidität (ergänzend dargestellt) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-CKD

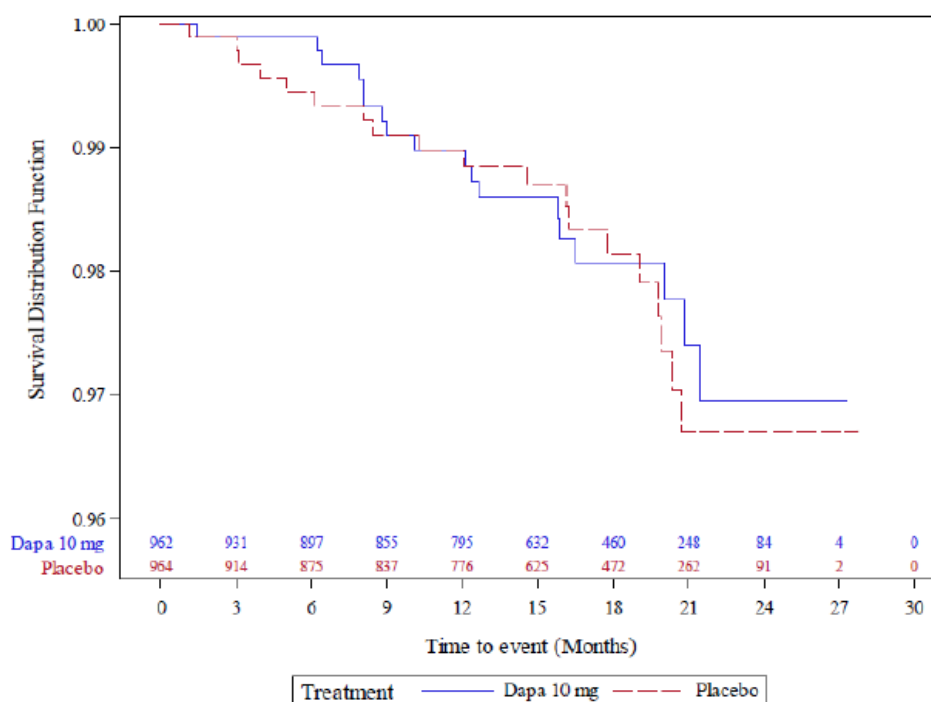


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten Endpunkt renale Morbidität (ergänzend dargestellt) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-HF, CKD-Teilpopulation

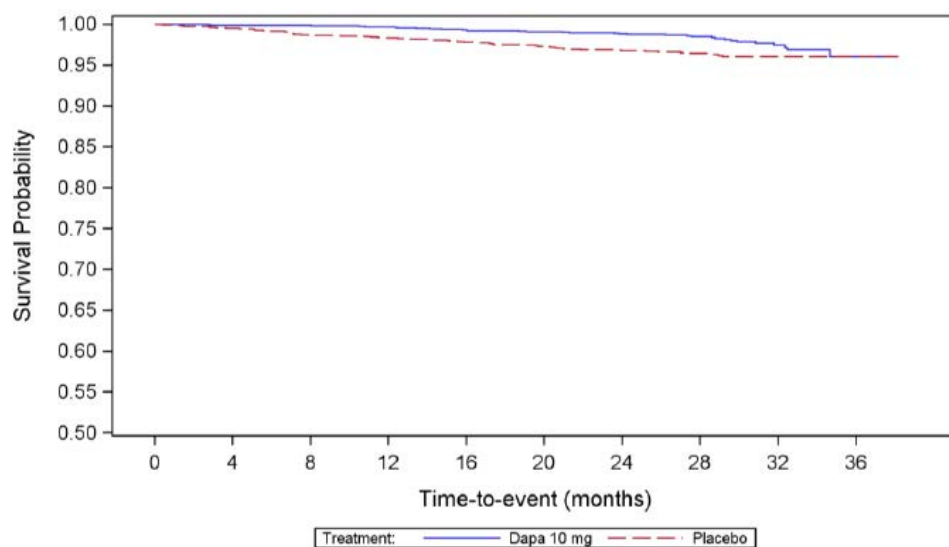


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-CKD

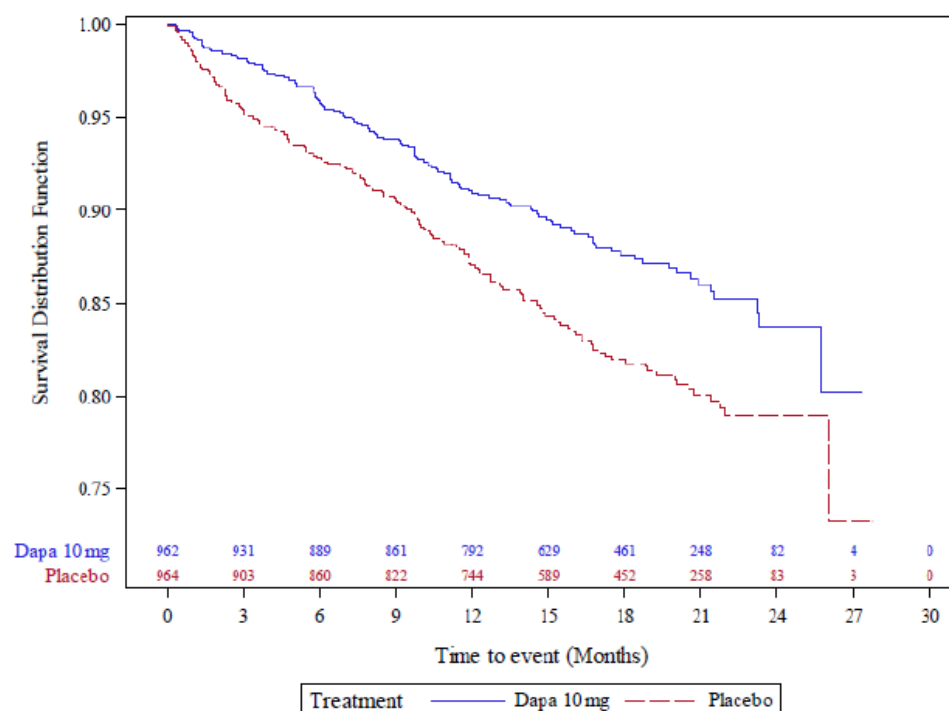


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-HF, CKD-Teilpopulation

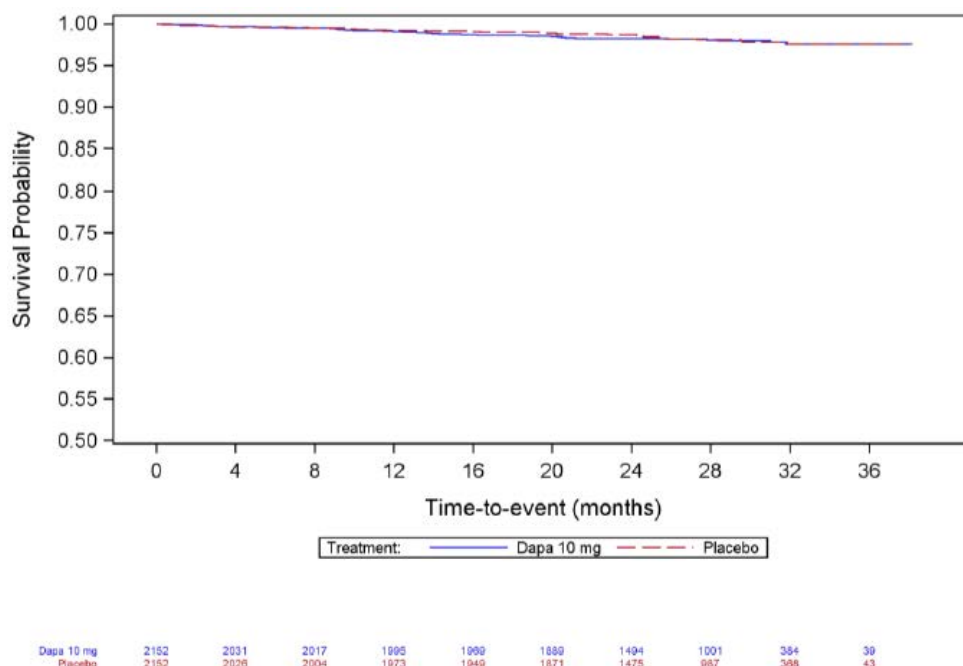


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Myokardinfarkt – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-CKD

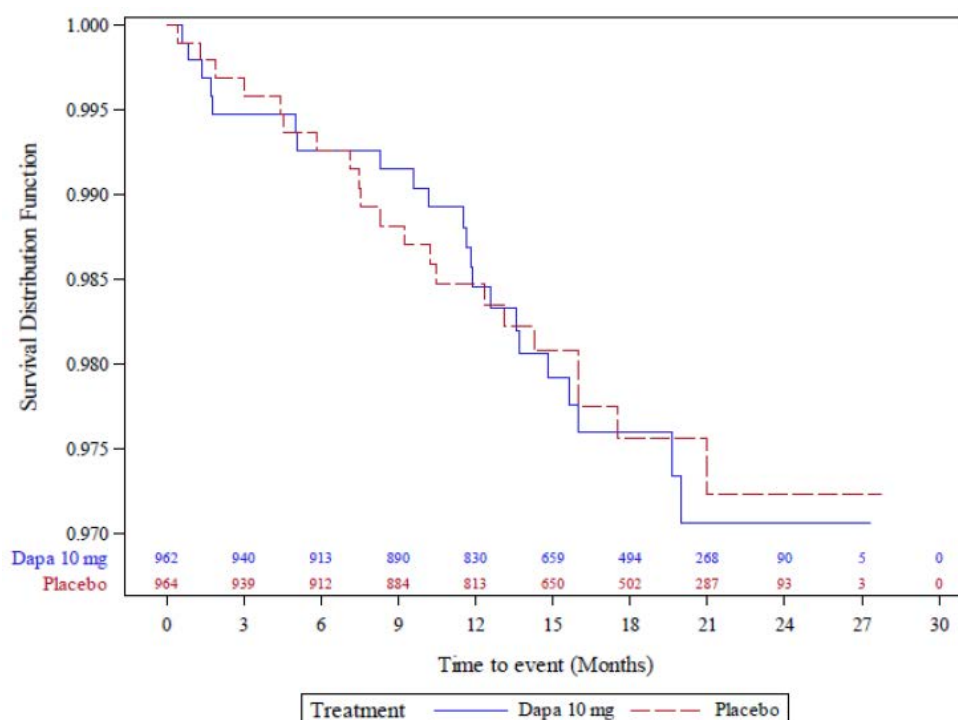


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Myokardinfarkt – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-HF, CKD-Teilpopulation

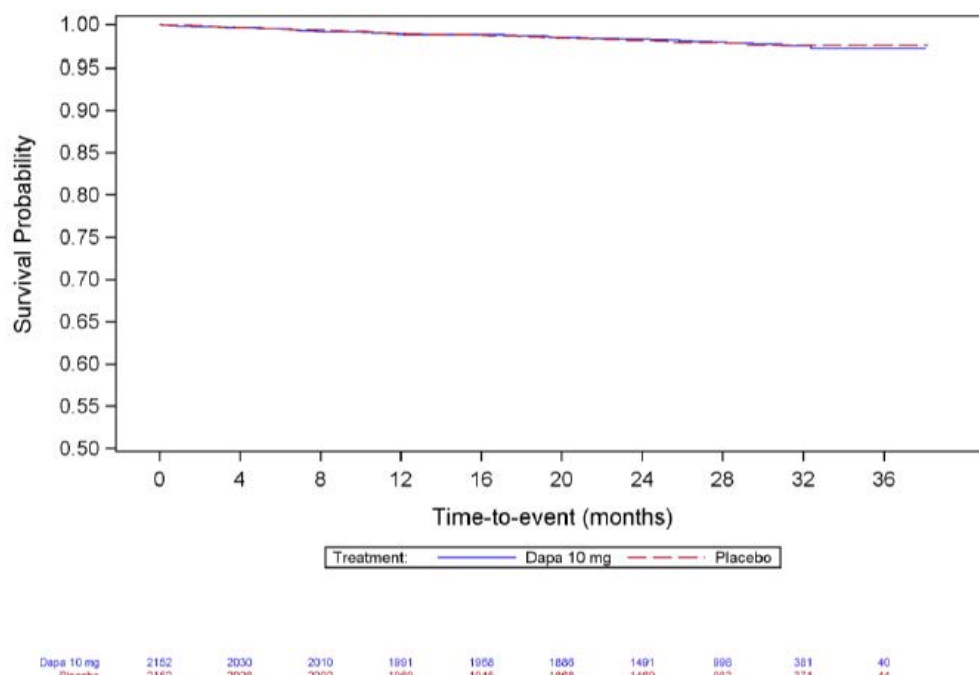


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaganfall – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-CKD

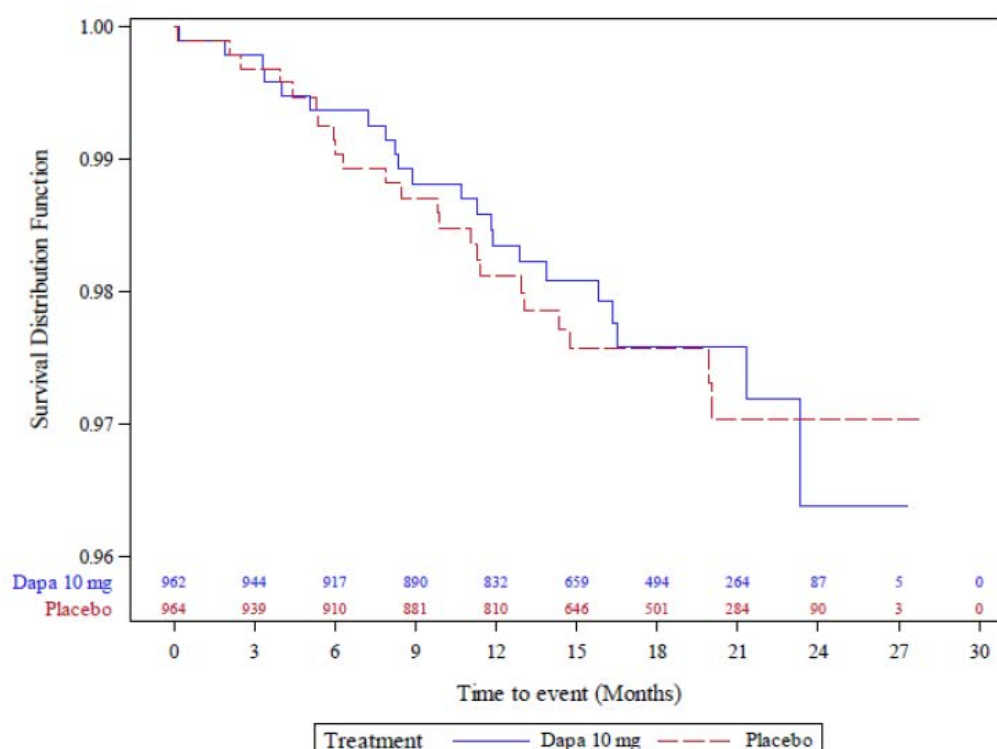


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaganfall – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-HF, CKD-Teilpopulation

Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

UEs (unabhängig vom Schweregrad) wurden nicht erhoben. Es wurden nur nicht schwerwiegende UEs erhoben, welche zum Therapieabbruch oder einer Dosisanpassung führten oder zu einer vom pU prädefinierten Auswahl von UEs gehörten.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 23: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-CKD

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 2149	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 2149
DAPA-CKD		
Gesamtrate SUEs^c	579 (26,9)	656 (30,5)
Herzerkrankungen	128 (6,0)	182 (8,5)
Akuter Myokardinfarkt	28 (1,3)	38 (1,8)
Angina pectoris instabil	12 (0,6)	22 (1,0)
Herzversagen	35 (1,6)	48 (2,2)
Gastrointestinale Erkrankungen	58 (2,7)	49 (2,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	25 (1,2)	31 (1,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	171 (8,0)	180 (8,4)
Pneumonie	36 (1,7)	58 (2,7)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	56 (2,6)	52 (2,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	44 (2,0)	75 (3,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	23 (1,1)	27 (1,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)	55 (2,6)	61 (2,8)
Erkrankungen des Nervensystems	82 (3,8)	82 (3,8)
Ischämischer Schlaganfall	21 (1,0)	22 (1,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	107 (5,0)	143 (6,7)
Akutes Nierenversagen	36 (1,7)	44 (2,0)
Chronische Niereninsuffizienz	15 (0,7)	27 (1,3)
Terminale Niereninsuffizienz	23 (1,1)	29 (1,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	35 (1,6)	51 (2,4)
Gefäßerkrankungen	49 (2,3)	54 (2,5)
a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version: k. A.; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
c. ohne krankheitsbezogene Ereignisse (renale Ereignisse)		
k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-CKD (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 2149	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 2149
DAPA-CKD		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	118 (5,5)	123 (5,7)
Herzerkrankungen	6 (0,3)	11 (0,5)
Akuter Myokardinfarkt	2 (0,1)	5 (0,2)
Herzinsuffizienz	2 (0,1)	1 (< 0,1)
Stauungsinsuffizienz	1 (< 0,1)	2 (0,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	6 (0,3)	4 (0,2)
Diarrhoe	4 (0,2)	3 (0,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	2 (0,1)
Asthenie	0 (0)	2 (0,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (< 0,1)	2 (0,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	24 (1,1)	9 (0,4)
Osteomyelitis	2 (0,1)	0 (0)
Pneumonie	0 (0)	3 (0,1)
Harnwegsinfektion	7 (0,3)	3 (0,1)
Vulvovaginale Pilzinfektion	2 (0,1)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	4 (0,2)
Untersuchungen	12 (0,6)	11 (0,5)
Kreatinin im Blut erhöht	2 (0,1)	1 (< 0,1)
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	9 (0,4)	10 (0,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (0,1)	8 (0,4)
Hyperkaliämie	1 (< 0,1)	2 (0,1)
Hypoglykämie	0 (0)	2 (0,1)
Hypovolämie	2 (0,1)	1 (< 0,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	2 (0,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	12 (0,6)	11 (0,5)
Prostatakarzinom	2 (0,1)	1 (< 0,1)
Erkrankungen des Nervensystems	13 (0,6)	10 (0,5)
Ischämischer Schlaganfall	4 (0,2)	2 (0,1)
Nieren- und Harnwegsinfektionen	34 (1,6)	43 (2,0)
Akute Nierenschädigung	5 (0,2)	6 (0,3)
Chronische Nierenerkrankung	11 (0,5)	6 (0,3)
Diabetische Nephropathie	0 (0)	2 (0,1)

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-CKD (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 2149	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 2149
Terminales Nierenerkrankung	6 (0,3)	7 (0,3)
Nierenversagen	2 (0,1)	2 (0,1)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	9 (0,4)	12 (0,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (0,1)	3 (0,1)
Respiratorische Insuffizienz	0 (0)	2 (0,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	6 (0,3)	5 (0,2)
Hautulkus	2 (0,1)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	2 (0,1)	2 (0,1)
a. Ereignisse, die bei $\geq 0,1$ % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version k. A.; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-HF, CKD-Teilpopulation (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 960	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 962
DAPA-HF^c		
Gesamtrate SUEs^d	415 (43,2)	478 (49,7)
Herzerkrankungen	252 (26,3)	311 (32,3)
Akuter Myokardinfarkt	21 (2,2)	28 (2,9)
Angina pectoris instabil	11 (1,1)	19 (2,0)
Vorhofflimmern	6 (0,6)	20 (2,1)
Herzinsuffizienz	132 (13,8)	183 (19,0)
Herzinsuffizienz akut	24 (2,5)	24 (2,5)
Herzinsuffizienz chronisch	11 (1,1)	17 (1,8)
Stauungsinsuffizienz	32 (3,3)	37 (3,8)
Kardiogener Schock	4 (0,4)	10 (1,0)
Tachykardie ventrikulär	19 (2,0)	19 (2,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	28 (2,9)	36 (3,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	44 (4,6)	51 (5,3)
Tod	17 (1,8)	25 (2,6)
Thoraxschmerzen nicht kardialen Ursprungs	1 (0,1)	10 (1,0)
Plötzlicher Tod	13 (1,4)	2 (0,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	10 (1,0)	13 (1,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	83 (8,6)	109 (11,3)
Pneumonie	31 (3,2)	43 (4,5)
Harnwegsinfektion	8 (0,8)	11 (1,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	31 (3,2)	23 (2,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	28 (2,9)	25 (2,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	13 (1,4)	21 (2,2)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	33 (3,4)	22 (2,3)
Erkrankungen des Nervensystems	39 (4,1)	45 (4,7)
Ischämischer Schlaganfall	13 (1,4)	14 (1,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	36 (3,8)	51 (5,3)
Akute Nierenschädigung	16 (1,7)	27 (2,8)
Niereninsuffizienz	5 (0,5)	12 (1,2)

Tabelle 25: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-HF, CKD-Teilpopulation (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 960	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 962
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	22 (2,3)	53 (5,5)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	6 (0,6)	11 (1,1)
Gefäßerkrankungen	26 (2,7)	28 (2,9)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version: k. A.; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. CKD-Teilpopulation aus Patientinnen und Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² d. ohne krankheitsbezogene Ereignisse (renale Ereignisse) CKD: chronische Nierenerkrankung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-HF, CKD-Teilpopulation (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 960	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 962
DAPA-HF^c		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	56 (5,8)	59 (6,1)
Herzerkrankungen	12 (1,3)	17 (1,8)
Herzinsuffizienz	8 (0,8)	6 (0,6)
Stauungsinsuffizienz	0 (0)	4 (0,4)
Herzinsuffizienz chronisch	1 (0,1)	1 (0,1)
Tachykardie ventrikulär	1 (0,1)	1 (0,1)
Akuter Myokardinfarkt	1 (0,1)	0 (0)
Vorhofflimmern	0 (0)	1 (0,1)
Herzinsuffizienz akut	0 (0)	1 (0,1)
Herz- und Atemstillstand	0 (0)	1 (0,1)
Myokardfibrose	1 (0,1)	0 (0)
Palpitationen	0 (0)	1 (0,1)
Tachykardie	0 (0)	1 (0,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	9 (0,9)	11 (1,1)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	2 (0,2)	5 (0,5)
Akute Nierenschädigung	2 (0,2)	3 (0,3)
Chronische Nierenerkrankung	1 (0,1)	2 (0,2)
Dysurie	0 (0)	1 (0,1)
Terminale Nierenerkrankung	1 (0,1)	0 (0)
Hämaturie	1 (0,1)	0 (0)
Pollakisurie	1 (0,1)	0 (0)
Nierenversagen	1 (0,1)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (0,8)	8 (0,8)
Zystitis	1 (0,1)	3 (0,3)
Harnwegsinfektion	2 (0,2)	1 (0,1)
Bakterielle Sepsis	0 (0)	1 (0,1)
Bronchitis	1 (0,1)	0 (0)
Erysipel	1 (0,1)	0 (0)
Mykotische Balanitis	1 (0,1)	0 (0)
Gastroenteritis	0 (0)	1 (0,1)
Sepsis	0 (0)	1 (0,1)
Septischer Schock	1 (0,1)	0 (0)
Urosepsis	0 (0)	1 (0,1)
Vulvovaginale Pilzinfektion	1 (0,1)	0 (0)

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-HF, CKD-Teilpopulation (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie
	N = 960	N = 962
Erkrankungen des Nervensystems	3 (0,3)	6 (0,6)
Schwindelgefühl	2 (0,2)	3 (0,3)
Apoplektischer Insult	0 (0)	1 (0,1)
Kognitive Störung	1 (0,1)	0 (0)
Hämorrhagischer Schlaganfall	0 (0)	1 (0,1)
Somnolenz	0 (0)	1 (0,1)
Synkope	0 (0)	1 (0,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (0,4)	4 (0,4)
Abdominale Beschwerden	1 (0,1)	0 (0)
Bauch aufgetrieben	0 (0)	1 (0,1)
Schmerzen Unterbauch	1 (0,1)	0 (0)
Obstipation	0 (0)	1 (0,1)
Diarrhoe	0 (0)	1 (0,1)
Erkrankung des Magens	1 (0,1)	0 (0)
Übelkeit	1 (0,1)	0 (0)
Pankreatitis	0 (0)	1 (0,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (0,4)	4 (0,4)
Hypovolämie	2 (0,2)	1 (0,1)
Dehydratation	1 (0,1)	0 (0)
Diabetes mellitus	0 (0)	1 (0,1)
Diabetische Ketose	0 (0)	1 (0,1)
Diabetische metabolische Dekompensation	1 (0,1)	0 (0)
Hypoglykämie	0 (0)	1 (0,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (0,3)	3 (0,3)
Ermüdung	1 (0,1)	1 (0,1)
Gangstörung	1 (0,1)	0 (0)
Unwohlsein	1 (0,1)	0 (0)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	0 (0)	1 (0,1)
Periphere Schwellung	0 (0)	1 (0,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4 (0,4)	2 (0,2)
Pruritus	2 (0,2)	1 (0,1)
Medikamentenausschlag	1 (0,1)	0 (0)
Ekzem	1 (0,1)	0 (0)
Petechien	0 (0)	1 (0,1)

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, DAPA-HF, CKD-Teilpopulation (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 960	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 962
Untersuchungen	2 (0,2)	2 (0,2)
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	1 (0,1)	1 (0,1)
Kreatinin im Blut erhöht	0 (0)	1 (0,1)
Blutdruck erniedrigt	1 (0,1)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	4 (0,4)	0 (0)
Hypotonie	4 (0,4)	0 (0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	1 (0,1)	2 (0,2)
Blasenübergangszellkarzinom	0 (0)	1 (0,1)
Neubildung der Lunge bösartig	1 (0,1)	0 (0)
Pankreaskarzinom	0 (0)	1 (0,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (0,2)	0 (0)
Cholezystitis	1 (0,1)	0 (0)
Gallenblasenvergrößerung	1 (0,1)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (0,1)
Respiratorische Insuffizienz	0 (0)	1 (0,1)
a. Ereignisse, die bei $\geq 0,1$ % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version k. A.; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
c. CKD-Teilpopulation aus Patientinnen und Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²		
CKD: chronische Nierenerkrankung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang D Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Kulschewski, Anke	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

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

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

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

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

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

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

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

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