



IQWiG-Berichte – Nr. 1281

# **Dapagliflozin (Niereninsuffizienz) –**

## **Addendum zum Auftrag A21-109**

### **Addendum**

Auftrag: A22-02  
Version: 1.0  
Stand: 27.01.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Dapagliflozin (Niereninsuffizienz) – Addendum zum Auftrag A21-109

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

11.01.2022

## **Interne Auftragsnummer**

A22-02

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Philip Kranz
- Lars Beckmann
- Daniela Preukschat

**Schlagwörter**

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

**Keywords**

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

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite     |
|---|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>  | <b>iv</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>                                      | <b>v</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                       | <b>vi</b> |
| <b>1 Hintergrund.....</b>   | <b>1</b>  |
| <b>2 Bewertung.....</b>   | <b>2</b>  |
| <b>2.1 Endpunkte.....</b>   | <b>2</b>  |
| 2.1.1 Morbidität .....  | 2         |
| 2.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....                           | 3         |
| 2.1.3 Unerwünschte Ereignisse .....                                     | 3         |
| <b>2.2 Verzerrungspotenzial.....</b>                                    | <b>4</b>  |
| <b>2.3 Ergebnisse .....</b>   | <b>5</b>  |
| 2.3.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....                   | 11        |
| <b>2.4 Zusammenfassung.....</b>   | <b>12</b> |
| <b>3 Literatur .....</b>  | <b>19</b> |
| <b>Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....</b>                      | <b>20</b> |
| <b>Anhang B Ergebnisse zur Morbidität (ergänzende Darstellung).....</b> | <b>24</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie .....                      | 7            |
| Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Standardtherapie.....   | 13           |
| Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie .....   | 17           |
| Tabelle 4: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....   | 18           |
| Tabelle 5: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie .....   | 21           |
| Tabelle 6: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie .....   | 22           |
| Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (ergänzende Darstellung)..... | 24           |
| Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (ergänzende Darstellung) .....             | 25           |

**Abbildungsverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamthospitalisierung in der Studie DAPA-CKD ..... | 24           |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| CKD              | Chronic Kidney Disease (chronische Nierenerkrankung)                          |
| 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   |
| HbA1c            | glykiertes Hämoglobin   |
| IPD              | individuelle Patientendaten   |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen              |
| KCCQ             | Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire                                      |
| KDQOL            | Kidney Disease Quality Of Life  |
| LVEF             | linksventrikuläre Ejektionsfraktion   |
| MCS              | Mental Component Summary (mentale Subskala)                                   |
| MedDRA           | Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung  |
| NYHA             | New York Heart Association  |
| PCS              | Physical Component Summary (physische Subskala)                               |
| pU               | pharmazeutischer Unternehmer  |
| RCT              | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)              |
| RR               | relatives Risiko  |
| SGB              | Sozialgesetzbuch  |
| SGLT1            | Sodium dependent Glucose Transporter-2 (Natrium/Glukose-Cotransporter-2)      |
| SUE              | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis  |
| UACR             | Urin Albumin-Kreatinin-Quotient   |
| UE               | unerwünschtes Ereignis  |
| VAS              | visuelle Analogskala  |

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.01.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-109 (Dapagliflozin) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin in der Indikation chronische Niereninsuffizienz (CKD) wurde die Studie DAPA-CKD sowie eine CKD-Teilpopulation mit einer errechneten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> der Studie DAPA-HF herangezogen [1]. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens [2] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) zusätzlich zum Dossier [3] weitere Ausführungen und Auswertungen vorgelegt.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der folgenden Endpunkte unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt:

- Gesamthospitalisierung; (Studie DAPA-CKD und DAPA-HF)
- EQ-5D visuelle Analogskala (VAS); (Studie DAPA-HF)
- Erreichung des CKD-Stadiums 4; (Studie DAPA-CKD und DAPA-HF)
- Lebensqualität (Kidney Disease Quality Of Life[KDQOL]-36); (Studie DAPA-CKD)
- Sicherheit (unerwünschte Ereignisse [UE] erhoben über den gesamten Beobachtungszeitraum, UE unter Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse); (Studie DAPA-CKD und DAPA-HF)

Darüber hinaus hat der G-BA das IQWiG mit der methodischen Einschätzung bzw. Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ausführungen / Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt:

- zur metaanalytischen Auswertung (individuelle Patientendaten[IPD]-Metaanalyse)
- zur Anpassung von Begleittherapien der Studien DAPA-CKD und DAPA-HF
- zu den Subgruppenanalysen der Studien DAPA-CKD und DAPA-HF

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## **2 Bewertung**

### **2.1 Endpunkte**

#### **2.1.1 Morbidität**

##### **Gesamthospitalisierung**

Der Endpunkt Gesamthospitalisierung wird, im Gegensatz zur Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Der Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz wurde in den Studien DAPA-CKD und DAPA-HF durch ein klinisches Endpunktkomitee adjudiziert und als behandlungsbedürftige Verschlechterung der Herzinsuffizienz anhand vordefinierter Kriterien operationalisiert. Anders als bei dem Endpunkt Gesamthospitalisierung sind für die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz somit die Kriterien für die Relevanz der zum Krankenhausaufenthalt führenden Ereignisse beschrieben. Im Endpunkt Gesamthospitalisierung sind zusätzliche weitere – je nach Versorgungskontext auch weniger relevante Ereignisse – enthalten, die zur Hospitalisierung führen. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamthospitalisierung sind ergänzend in Anhang B dargestellt.

##### **Erreichung des CKD-Stadiums 4**

Die renale Morbidität wurde in der Dossierbewertung A21-109 über den kombinierten Endpunkt Nierenerkrankung im Endstadium ([ESRD]; chronische Dialysebehandlung, Nierentransplantation, bestätigt anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) abgebildet. Der Endpunkt Erreichung des CKD-Stadiums 4 wird nicht zur Nutzenbewertung herangezogen und ergänzend in Anhang B dargestellt. Dies ist darin begründet, dass in die vorliegende Auswertung der Studie DAPA-CKD nur Patientinnen und Patienten eingehen, die bei Randomisierung eine eGFR ≥ 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> aufwiesen. Dies trifft nur auf rund 50 % der Patientinnen und Patienten zu. Diese Auswertung erlaubt somit keine Aussage über die gesamte Studienpopulation und wird daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Für die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF liegen darüber hinaus keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.

##### **Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**

Die nachgereichten Auswertungen zum Endpunkt EQ-5D VAS (Verbesserung und Verschlechterung um 15 Punkte; Skalenspannweite 0 bis 100) der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF entsprechen den Anforderungen (15 % der Skalenspannweite) der Allgemeinen Methoden des Instituts [4,5] und werden daher zur Nutzenbewertung herangezogen. Es fehlen allerdings Angaben zu Rücklaufquoten der CKD-Teilpopulation (zu den Auswirkungen auf das Verzerrungspotenzial siehe Abschnitt 2.2).

Für die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF wird (im Gegensatz zur Studie DAPA-CKD), die Verbesserung um ≥ 15 Punkte betrachtet, auch wenn die Verteilung der absoluten Werte der Skalen zu Studienbeginn in den beiden Studien zunächst vergleichbar erscheint. Diese differenzielle Entscheidung ist zum einen dadurch begründet, dass sich in der

CKD Teilpopulation der Studie DAPA-HF mehr Patientinnen und Patienten während der Studienlaufzeit verbessert als verschlechtert haben. Außerdem wiesen alle Patientinnen und Patienten aufgrund der Einschlusskriterien bereits zu Studienbeginn Symptome entsprechend der New-York-Heart-Association(NYHA)-Klassifikation II bis IV auf. Eine zusätzliche Behandlung mit Dapagliflozin kann daher prinzipiell eine Verbesserung der Symptomatik bewirken. Bei den Patientinnen und Patienten der Studie DAPA-CKD wird hingegen davon ausgegangen, dass ein Großteil zu Studienbeginn keine Symptome durch die Grunderkrankung CKD aufwies und die Patientinnen und Patienten sich daher hinsichtlich ihrer Symptomatik im Studienverlauf eher verschlechtern. Unabhängig davon, zeigen sich bei beiden Operationalisierungen (Verschlechterung und Verbesserung) für die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### **2.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### **KDQOL-36**

Die vom pU nachgereichten Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung der Komponenten des KDQOL-36 entsprechen den Allgemeinen Methoden des Instituts [4,5] und den in der Dossierbewertung A21-109 geforderten Schwellenwerten ( $\geq 8$  Punkte PCS bzw.  $\geq 9$  Punkte MCS;  $\geq 15$  Punkte für die weiteren Skalen). Des Weiteren stellt der pU die Diskrepanz zwischen den Rückläufen zu Monat 36 und Patientinnen und Patienten unter Risiko zu Monat 36 hinreichend klar: Es wurden alle Patientinnen und Patienten, deren Visite im Zeitraum zwischen Tag 781 und  $\geq$  Tag 1081 lag, der Visite 13 (Visite für den Monat 36) zugeordnet. Demgegenüber wurden Ereignisse und Zensierungen (letzter Kontakt) für die Gesamtmortalität mit dem genauen Tag erfasst [2]. Dementsprechend werden die Auswertungen zur Nutzenbewertung herangezogen. Aufgrund der progredient verlaufenden Erkrankung bei relativ geringer Symptomlast zu Studienbeginn, der relativ hohen Ausgangswerte zu Studienbeginn sowie höherer Ereigniszahlen, wird im vorliegenden Anwendungsgebiet der CKD die Verschlechterung betrachtet.

### **2.1.3 Unerwünschte Ereignisse**

#### **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Abbruch wegen UEs**

Die vom pU nachgereichten Auswertungen zu SUEs der Studie DAPA-CKD umfassen, wie in der Dossierbewertung A21-109 gefordert, den gesamten Beobachtungszeitraum (Behandlungsende plus 6 Wochen). Der pU stellt außerdem klar, dass die dargestellten Auswertungen zur CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF in Modul 4 A bereits den gesamten Beobachtungszeitraum umfassen. Des Weiteren hat der pU Auswertungen vorgelegt, in denen zusätzlich zur Systemorganklasse (SOC) Erkrankungen der Nieren und Harnwege auch die Ereignisse der SOC Herzerkrankungen nicht in die Gesamtraten der Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs eingehen. Für die Studien DAPA-CKD sowie die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF liegen somit hinreichend adäquate Analysen für UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse vor (d. h. ohne Ereignisse für die hinreichend eindeutig ist, dass sie durch die Symptomatik der Erkrankung bzw. der Komorbiditäten bedingt sind). Im

Anwendungsgebiet liegt dennoch eine besondere Schwierigkeit dahin gehend vor, dass auch viele andere der aufgetretenen UE durch die Erkrankung bedingt sein können, dies wird im Verzerrungspotenzial berücksichtigt. Das Vorgehen des pU ist dennoch sachgerecht und die nachgereichten Auswertungen zu den Endpunkten SUEs und Abbruch wegen UEs (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse) werden zur Nutzenbewertung herangezogen.

## **2.2 Verzerrungspotenzial**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt SUEs und Abbruch wegen UEs wird als hoch eingeschätzt, da in den nachgereichten Analysen des pU weiterhin ein hoher Anteil an Ereignissen potenziell auch durch die Symptomatik der Erkrankung bzw. der Komorbiditäten ausgelöst sein kann. Diese Problematik ist jedoch durch das Krankheitsbild bedingt und nicht durch weitere Sensitivitätsanalysen sinnvoll adressierbar.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten EQ-5D VAS (Studie DAPA-CKD und CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF) sowie zum KDQOL-36 (Studie DAPA-CKD) werden als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. Dies ist für die Ergebnisse der EQ-5D VAS in der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF darin begründet, dass keine Angaben zu Rücklaufquoten vorliegen und somit keine Einschätzung zum Anteil fehlender Werte möglich ist.

Für die Studie DAPA-CKD wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der EQ-5D VAS in der Dossierbewertung A21-109 primär als niedrig eingeschätzt. Nach erneuter Prüfung ergibt sich aus dem hohen Anteil fehlender Werte (ca. 55 %) zum Auswertungszeitpunkt Monat 36 (alle Erhebungen im Zeitraum  $\geq$  Tag 781) ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts EQ-5D VAS. Dieser hohe Anteil fehlender Werte besteht in einer vergleichbaren Größenordnung auch für den KDQOL-36 und führt daher ebenfalls zu einem hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunkts.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Aussagesicherheit**

Auch unter Berücksichtigung der Angaben im Stellungnahmeverfahren, können auf Basis der Studien DAPA-CKD und DAPA-HF analog zur Dossierbewertung A21-109 weiterhin maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Die Effekte in der Teilpopulation der Studie DAPA-HF sind aufgrund des geringen Anteils von Patientinnen und Patienten mit einer Therapieumstellung auf Sacubitril/Valsartan, bzw. des Verbots von Natrium dependent Glucose Transporter(SGLT)2-Inhibitoren im Vergleichsarm, auch weiterhin nicht quantifizierbar. Dies wird im Folgenden begründet.

In der Dossierbewertung A21-109 wurde die Herabstufung der Aussagesicherheit mit einer eingeschränkten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne einer optimierten Standardtherapie zum einen und zum anderen mit fehlenden Daten zu unerwünschten Ereignissen begründet (keine Analysen ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, keine systematische Erhebung von nicht schwerwiegenden UEs und keine Daten zu UEs für den gesamten Beobachtungszeitraum).

Im Rahmen der Stellungnahme des pU wurden nun Daten zur Anpassung der Begleitbehandlung in der Studie DAPA-CKD und der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF nachgereicht. Aus diesen geht hervor, dass in der Studie DAPA-CKD ca. 50 % und in der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF ca. 60 % der Patientinnen und Patienten im Laufe der Studie eine Anpassung ihrer CKD-Medikation erhielten. Gründe für eine erfolgte oder nicht erfolgte Therapieanpassung bzw. -umstellung (insbesondere zu Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten bei Herzinsuffizienz), sowie ob es sich um eine Neuintitrierung, Dosissteigerung oder Dosisreduktion handelt, liegen jedoch nicht vor. Es kann daher weiterhin nicht abschließend beurteilt werden, ob alle Patientinnen und Patienten eine optimale Therapie der CKD und ihrer Begleiterkrankungen erhielten. Dies gilt insbesondere auch für die Therapie der Herzinsuffizienz mit Sacubitril/Valsartan bzw. SGLT-2-Inhibitoren (nur im Vergleichsarm) in der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF, weshalb die Effekte für diese Patientinnen und Patienten auch weiterhin nicht quantifizierbar sind.

Durch die Stellungnahme des pU liegen nun verwertbare Auswertungen für die Endpunkt SUEs und Abbruch wegen UEs vor. Vollständige Auswertungen zu nicht schweren / nicht schwerwiegenden UEs sind aufgrund der fehlenden systematischen Erhebung in beiden Studien jedoch nicht vorhanden. Eine vollumfängliche Bewertung von UEs ist somit nicht möglich.

Insgesamt bleiben die in der Dossierbewertung A21-109 beschriebenen Unsicherheiten auch unter Berücksichtigung der Angaben im Stellungnahmeverfahren bestehen und ändern die getroffene Einschätzung zur Aussagesicherheit nicht.

## 2.3 Ergebnisse

### **Metaanalyse in vorliegender Datenkonstellation nicht sinnvoll**

Die vom pU vorgelegte Metaanalyse auf Basis von individuellen Patientendaten aus der Studie DAPA-CKD sowie der CKD-Teilpopulationen der Studien DAPA-HF und DECLARE-TIMI 58 ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da die CKD-Teilpopulation der nicht relevanten Studie DECLARE-TIMI 58 eingeschlossen wurde (siehe Dossierbewertung A21-109). Eine metaanalytische Auswertung der Studie DAPA-CKD und der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF ist darüber hinaus nicht sinnvoll. Diese Einschätzung ergibt sich zum einen aus den unterschiedlichen Ausprägungen der Patientencharakteristika zu Studienbeginn (Alter, eGFR, HbA1C, Diabetes Mellitus Typ 2) sowie maßgeblich aus den deutlich unterschiedlichen Basisrisiken der Patientinnen und Patienten mit CKD mit bzw. ohne Herzinsuffizienz. So ist die Wahrscheinlichkeit im Studienverlauf den renalen Endpunkt ESRD zu erreichen in der Studie DAPA-CKD 5-mal höher als in der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF. Das Risiko der Patientinnen und Patienten im Studienverlauf zu versterben ist in der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF hingegen ca. 3-mal höher als in der Studie DAPA-CKD. Auch im Stellungnahmeverfahren wurde bestätigt, dass sich die Patientinnen und Patienten mit CKD mit bzw. ohne Herzinsuffizienz hinsichtlich ihrer Morbidität und Lebenserwartung unterscheiden [6]. Des Weiteren liegen Abweichungen in der Studiendauer vor. Darüber hinaus ist – wie bereits in der Dossierbewertung beschrieben – eine getrennte Betrachtung auch dahin

gehend sinnvoll, da in der Studie DAPA-CKD alle Patientinnen und Patienten eine Albuminurie ( $\geq 200$  mg/g) aufwiesen und bei der Hälfte der Patientinnen und Patienten ein Urin Albumin-Kreatinin-Quotient (UACR) von  $> 1000$  mg/g vorlag. In der Studie DAPA-HF wurde die UACR nicht erhoben, die Selektion der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF erfolgte somit basierend auf der eGFR (eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Die Effekte werden daher auf Basis der Einzelstudien beurteilt.

### **Berechnungen des relativen Risikos**

In der Dossierbewertung A21-109 wurde bei den vom pU dargestellten relativen Risiken zu binären Endpunkten der Studie DAPA-CKD sowie der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF davon ausgegangen, dass es sich um eine Berechnung mittels adjustierter Regression handelt. Bei den Berechnungen handelt es sich jedoch um die relativen Risiken aus Vierfeldertafeln. Diese Auswertungen sind ebenfalls sachgerecht und können für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Es ergibt sich daher keine Konsequenz für die Nutzenbewertung.

### **Ergebnisse**

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen der Studie DAPA-CKD sowie der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF dargestellt. Die häufigen SUEs sind in Anhang A, die ergänzend dargestellten Endpunkte zur Erreichung des CKD-Stadiums 4 und Gesamthospitalisierung in Anhang B dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie                          | Dapagliflozin +<br>optimierte<br>Standardtherapie |  | Placebo + optimierte<br>Standardtherapie |  | Dapagliflozin +<br>optimierte<br>Standardtherapie vs.<br>Placebo + optimierte<br>Standardtherapie |
|--|---|--|--|--|---|
|  | N   | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignis<br>n (%) | N  | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignis<br>n (%) | RR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>  |
| <b>Morbidität</b>  |   |  |  |  |   |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>b</sup>                      |   |  |  |  |   |
| DAPA-CKD   | 2152  | 523 (24,3)   | 2152                                     | 595 (27,6)   | 0,88 [0,79; 0,97]; 0,012  |
| DAPA-HF <sup>c</sup>   | 845   | 241 (28,5)   | 835                                      | 218 (26,1)   | 1,09 [0,93; 1,28]; 0,267  |
| <b>Gesundheitsbezogene<br/>Lebensqualität</b>                    |   |  |  |  |   |
| KDQOL-36 <sup>d</sup>  |   |  |  |  |   |
| DAPA-CKD   |   |  |  |  |   |
| PCS  | 2152  | 509 (23,7)   | 2152                                     | 535 (24,9)   | 0,95 [0,86; 1,06]; 0,355  |
| MCS  | 2152  | 538 (25,0)   | 2152                                     | 564 (26,2)   | 0,95 [0,86; 1,06]; 0,364  |
| Krankheitslast der<br>Niereninsuffizienz                         | 2152  | 613 (28,5)   | 2152                                     | 598 (27,8)   | 1,03 [0,93; 1,13]; 0,611  |
| Symptome und<br>Probleme der<br>Niereninsuffizienz               | 2152  | 307 (14,3)   | 2152                                     | 352 (16,4)   | 0,87 [0,76; 1,00]; 0,057  |
| Auswirkungen der<br>Niereninsuffizienz auf<br>das tägliche Leben | 2152  | 367 (17,1)   | 2152                                     | 422 (19,6)   | 0,87 [0,77; 0,99]; 0,030  |
| DAPA-HF <sup>b</sup>   | Endpunkt nicht erhoben                            |  |  |  |   |
| KCCQ   |   |  |  |  |   |
| DAPA-CKD   | Endpunkt nicht erhoben                            |  |  |  |   |
| DAPA-HF <sup>b</sup>   | keine Daten für relevante Teilpopulation          |  |  |  |   |
| <b>Nebenwirkungen</b>  |   |  |  |  |   |
| UEs (ergänzend dargestellt)                                      |   |  |  |  |   |
| DAPA-CKD   | Endpunkt nicht erhoben <sup>c</sup>               |  |  |  |   |
| DAPA-HF <sup>c</sup>   | Endpunkt nicht erhoben <sup>c</sup>               |  |  |  |   |
| SUEs <sup>f</sup>  |   |  |  |  |   |
| DAPA-CKD   | 2149  | 550 (25,6)   | 2149                                     | 631 (29,4)   | 0,87 [0,79; 0,96]; 0,006  |
| DAPA-HF <sup>c</sup>   | 960   | 277 (28,9)   | 962                                      | 322 (33,5)   | 0,86 [0,75; 0,99]; 0,029  |
| Abbruch wegen UEs <sup>f</sup>                                   |   |  |  |  |   |
| DAPA-CKD   | 2149  | 99 (4,6)   | 2149                                     | 93 (4,3)   | 1,07 [0,81; 1,40]; 0,658  |
| DAPA-HF <sup>c</sup>   | 960   | 36 (3,8)   | 962                                      | 30 (3,1)   | 1,20 [0,75; 1,94]; 0,447  |

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidity, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie  | Dapagliflozin +<br>optimierte<br>Standardtherapie |  | Placebo + optimierte<br>Standardtherapie |  | Dapagliflozin +<br>optimierte<br>Standardtherapie vs.<br>Placebo + optimierte<br>Standardtherapie<br>RR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> |
|--|---|--|--|--|---|
|  | N   | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignis<br>n (%) | N  | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignis<br>n (%) |   |
| Pneumonie (PT, SUEs)   |   |  |  |  |   |
| DAPA-CKD   | 2149  | 44 (2,0)   | 2149                                     | 70 (3,3)   | 0,63 [0,43; 0,91]; 0,014 <sup>g</sup>   |
| DAPA-HF <sup>c</sup>   |   |  |  |  | kein statistisch signifikanter Unterschied  |
| Stoffwechsel- und<br>Ernährungsstörungen (SOC,<br>SUEs)  |   |  |  |  |   |
| DAPA-CKD   | 2149  | 49 (2,3)   | 2149                                     | 84 (3,9)   | 0,58 [0,41; 0,83]; 0,002 <sup>g</sup>   |
| DAPA-HF <sup>c</sup>   |   |  |  |  | kein statistisch signifikanter Unterschied  |
| Thoraxschmerzen nicht<br>kardial (PT, SUEs)  |   |  |  |  |   |
| DAPA-CKD   |   |  |  |  | kein statistisch signifikanter Unterschied  |
| DAPA-HF <sup>c</sup>   | 960   | 1 (0,1)  | 962                                      | 10 (1,0)   | 0,10 [0,01; 0,78]; 0,007 <sup>g</sup>   |
| Erkrankungen der<br>Atemwege, des Brustraums<br>und Mediastinums (SOC,<br>SUEs)  |   |  |  |  |   |
| DAPA-CKD   |   |  |  |  | kein statistisch signifikanter Unterschied  |
| DAPA-HF <sup>c</sup>   | 960   | 22 (2,3)   | 962                                      | 53 (5,5)   | 0,42 [0,26; 0,68]; < 0,001 <sup>g</sup>   |
| <p>a. Effektschätzung: 2-seitiges 95 %-Wald-KI; p-Wert: Chi-Quadrat-Test; falls Chi-Quadrat-Test Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, exakter Fisher's Test</p> <p>b. DAPA-CKD: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des Scores um <math>\geq 15</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verschlechterung der Symptomatik.<br/>DAPA-HF: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores um <math>\geq 15</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>c. CKD-Teilpopulation aus Patientinnen und Patienten mit einer eGFR &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <p>d. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme um jeweils 15 % der Skalenspannweite von PCS (entspricht <math>\geq 8</math> Punkte, Skalenspannweite 13 bis 69), MCS (entspricht <math>\geq 9</math> Punkte, Skalenspannweite 10 bis 70), Krankheitslast der Niereninsuffizienz, Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz und Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben (entspricht jeweils <math>\geq 15</math> Punkte, Skalenspannweite 0 bis 100) im Vergleich zum Studienbeginn im Zeitraum von Tag 781 und <math>\geq</math> Tag 1081. Verschlechterung Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>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.</p> <p>f. ohne krankheitsbezogene Ereignisse der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie SOC Herzerkrankungen</p> <p>g. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [7])</p> |   |  |  |  |   |

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie  | Dapagliflozin +<br>optimierte<br>Standardtherapie |  | Placebo + optimierte<br>Standardtherapie |  | Dapagliflozin +<br>optimierte<br>Standardtherapie vs.<br>Placebo + optimierte<br>Standardtherapie<br>RR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> |
|--|---|--|--|--|---|
|  | N   | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignis<br>n (%) | N  | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignis<br>n (%) |   |
| CKD: chronische Niereninsuffizienz; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KCCQ: Kansas City<br>Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MCS: mentale Subskala; n: Anzahl Patientinnen und<br>Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: physische<br>Subskala; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte<br>Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;<br>UACR: Urin Albumin-Kreatinin Quotient; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala |   |  |  |  |   |

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

## Morbidität

### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Für den Endpunkt EQ-5D VAS (Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, Skalenspannweite 0 bis 100) 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.

In der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF (Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte, Skalenspannweite 0 bis 100) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu optimierter Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist damit für die beiden relevanten Studienpopulationen nicht belegt.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KDQOL-36)*

Für den Endpunkt Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben zeigt sich in der Studie DAPA-CKD ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu optimierter Standardtherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Für die Endpunkte physische Subskala (PCS), mentale Subskala (MCS), sowie Krankheitslast der Niereninsuffizienz und Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz zeigen sich keine

signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen der Studie DAPA-CKD. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

In der DAPA-CKD Teilpopulation der Studie DAPA-HF wurde der KDQOL nicht erhoben. Stattdessen wurde der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) erhoben. In der Gesamtpopulation der Studie DAPA-HF zeigte sich dabei für den KCCQ-Overall Symptom Score (OSS) ein Vorteil für Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie (Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte, Skalenspannweite 0 bis 100). Daraus ergab sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu optimierter Standardtherapie [8]. Für die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF liegen für den KCCQ keine Auswertungen vor.

### **Nebenwirkungen**

Vor dem Hintergrund, dass es sich um placebokontrollierte Studien handelt, ist unklar, ob es sich bei den beobachteten Effekten bei den Endpunkten zu Nebenwirkungen tatsächlich um Nebenwirkungen oder eher um eine Ausprägung der krankheitsbezogenen Morbidität handelt.

### ***SUEs (ohne krankheitsbezogene Ereignisse)***

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Studie DAPA-CKD und in der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu optimierter Standardtherapie. Daraus ergibt sich in der Studie DAPA-CKD und in der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Es ist anzumerken, dass in die Auswertungen zu SUEs der bevorzugte Begriff (PT) plötzlicher Tod eingeht. In diesem PT zeigt sich jedoch ein Nachteil für Dapagliflozin (numerisch in der Studie DAPA-CKD und statistisch signifikant in der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF). Dadurch kann hinreichend sicher ausgeschlossen werden, dass der beobachtete Vorteil für Dapagliflozin beim Endpunkt SUEs nur durch Unterschiede in der Gesamtmortalität bedingt ist. Der Vorteil für Dapagliflozin in der Gesamtrate der SUEs wird daher trotz des in den Auswertungen berücksichtigten PT plötzlicher Tod nicht infrage gestellt.

### ***Abbruch wegen UEs (ohne krankheitsbezogene Ereignisse)***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Studie DAPA-CKD und in der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringen Schaden von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

**Weitere spezifische UEs***Pneumonie (PT, SUEs) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, SUEs)*

Für die Endpunkte Pneumonie (PT, SUEs) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, SUEs) zeigt sich in der Studie DAPA-CKD jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu optimierter Standardtherapie. Daraus ergibt sich in der Studie DAPA-CKD für beide Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

In der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF zeigt sich in den oben genannten Endpunkten kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringen Schaden von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

*Thoraxschmerzen nicht kardial (PT, SUEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)*

Für die Endpunkte Thoraxschmerzen nicht kardial (PT, SUEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs) zeigt sich in der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu optimierter Standardtherapie. Daraus ergibt sich in der Studie DAPA-CKD für beide Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

In der Studie DAPA-CKD zeigt sich in den oben genannten Endpunkten kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringen Schaden von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

**2.3.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

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

Der pU reicht in seiner Stellungnahme Interaktionstests auf Subgruppeneffekte bezüglich des Effektmaßes relatives Risiko (RR) nach. Zusätzlich stellt er die verwendete statistische Methodik der Subgruppenanalysen bei den Ereigniszeitanalysen hinreichend klar. Die Subgruppenanalysen können somit zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

Insgesamt zeigen sich 3 relevante positive Interaktionstests in der Studie DAPA-CKD:

- Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz: Geschlecht ( $p = 0,002$ ), positiver Effekt nur bei Frauen
- Auswirkung der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben (KDQOL-36): Geschlecht ( $p = 0,039$ ), positiver Effekt nur bei Frauen
- SUE (ohne krankheitsbezogene Ereignisse): Alter ( $p = 0,045$ ), positiver Effekt nur bei  $\leq 65$  Jahren

Für die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF zeigen sich keine relevanten positiven Interaktionstests.

Die vorliegenden Subgruppenergebnisse sind insgesamt nicht fazitrelevant und haben somit keine Auswirkung auf die Ableitung des Zusatznutzens. Auf eine detaillierte Darstellung der Subgruppenergebnisse wird daher verzichtet.

#### **2.4 Zusammenfassung**

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie aus der Dossierbewertung A21-109 nicht. Es ergeben sich jedoch zum Teil weitere relevante Effekte in nachbewerteten Endpunkten zur Morbidität (Gesundheitszustand), zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu unerwünschten Ereignissen (siehe Tabelle 2 und Tabelle 3). Es zeigen sich ausschließlich positive Effekte durch die Therapie mit Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie.

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

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

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie<br>Effektmodifikator<br>Subgruppe | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. optimierte Standardtherapie bzw. Ereignisanteil (%)<br>Effektschätzung [95 %-KI];<br>p-Wert<br>Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup> | Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>   |
|---|--|---|
| Schlaganfall  |  |   |
| DAPA-CKD  | k. A. vs. k. A.<br>HR: 0,99 [0,65; 1,51];<br>p = 0,967   | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt   |
| DAPA-HF   | k. A. vs. k. A.<br>HR: 0,95 [0,53; 1,70];<br>p = 0,860   | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt   |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)  |  |   |
| DAPA-CKD  | 24,3 % vs. 27,6 %<br>RR: 0,88 [0,79; 0,97];<br>p = 0,012   | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen<br>$0,90 \leq KI_o < 1,00$<br>geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>d</sup> |
| DAPA-HF   | 28,5 % vs. 26,1 %<br>RR: 1,09 [0,93; 1,28];<br>p = 0,267   | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt   |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                                 |  |   |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KDQOL-36)                             |  |   |
| DAPA-CKD<br>PCS   | 23,7 % vs. 24,9 %<br>RR: 0,95 [0,86; 1,06];<br>p = 0,355   | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt   |
| MCS   | 25,0 % vs. 26,2 %<br>RR: 0,95 [0,86; 1,06];<br>p = 0,364   | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt   |
| Krankheitslast der Niereninsuffizienz                                     | 28,5 % vs. 27,8 %<br>RR: 1,03 [0,93; 1,13];<br>p = 0,611   | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt   |
| Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz                              | 14,3 % vs. 16,4 %<br>RR: 0,87 [0,76; 1,00];<br>p = 0,057   | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt   |
| Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben                | 17,1 % vs. 19,6 %<br>RR: 0,87 [0,77; 0,99];<br>p = 0,030<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt   | Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität<br>$0,90 \leq KI_o < 1,00$<br>Zusatznutzen, Ausmaß: gering   |
| DAPA-HF   | Endpunkt nicht erhoben   | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt   |

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie<br>Effektmodifikator<br>Subgruppe | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. optimierte Standardtherapie bzw. Ereignisanteil (%)<br>Effektschätzung [95 %-KI];<br>p-Wert<br>Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup> | Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>   |
|---|--|---|
| <b>Nebenwirkungen</b>   |  |   |
| SUEs  |  |   |
| DAPA-CKD  | 25,6 % vs. 29,4 %<br>RR: 0,87 [0,79; 0,96];<br>p = 0,006<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt   | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen<br>$0,90 \leq KI_o < 1,00$<br>geringerer Schaden, Ausmaß: gering |
| DAPA-HF   | 28,9 % vs. 33,5 %<br>RR: 0,86 [0,75; 0,99];<br>p = 0,029<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt   | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen<br>geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar             |
| Abbruch wegen UEs   |  |   |
| DAPA-CKD  | 4,6 % vs. 4,3 %<br>RR: 1,07 [0,81; 1,40];<br>p = 0,658   | höherer / geringerer Schaden nicht belegt   |
| DAPA-HF   | 3,8 % vs. 3,1 %<br>RR: 1,20 [0,75; 1,94];<br>p = 0,447   | höherer / geringerer Schaden nicht belegt   |
| Genitalinfektionen (UEs)  |  |   |
| DAPA-CKD  | keine verwertbaren Daten <sup>c</sup>  | höherer / geringerer Schaden nicht belegt   |
| DAPA-HF   |  |   |
| Harnwegsinfektionen (PT, UEs)   |  |   |
| DAPA-CKD  | keine verwertbaren Daten <sup>c</sup>  | höherer / geringerer Schaden nicht belegt   |
| DAPA-HF   |  |   |
| Diabetische Ketoacidosen (UEs)  |  |   |
| DAPA-CKD  | 0,0 % vs. 0,1 %<br>RR: 0,20 [0,01; 4,16];<br>p = 0,212   | höherer / geringerer Schaden nicht belegt   |
| DAPA-HF   | 0,0 % vs. 0,0 %  |   |
| Pneumonie (SUEs)  |  |   |
| DAPA-CKD  | 2,0 % vs. 3,3 %<br>RR: 0,63 [0,43; 0,91];<br>p = 0,014<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt   | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen<br>$0,90 \leq KI_o < 1,00$<br>geringerer Schaden, Ausmaß: gering |
| DAPA-HF   | kein statistisch signifikanter Unterschied   | höherer / geringerer Schaden nicht belegt   |

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie<br>Effektmodifikator<br>Subgruppe   | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. optimierte Standardtherapie<br>bzw. Ereignisanteil (%)<br>Effektschätzung [95 %-KI];<br>p-Wert<br>Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup> | Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>   |
|---|---|---|
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUEs)  |   |   |
| DAPA-CKD  | 2,3 % vs. 3,9 %<br>RR: 0,58 [0,41; 0,83];<br>p = 0,002<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt  | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen<br>0,75 ≤ KI <sub>o</sub> < 0,90<br>geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| DAPA-HF   | kein statistisch signifikanter Unterschied  | höherer / geringerer Schaden nicht belegt   |
| Thoraxschmerzen nicht kardial (SUEs)  |   |   |
| DAPA-CKD  | kein statistisch signifikanter Unterschied  | höherer / geringerer Schaden nicht belegt   |
| DAPA-HF   | 0,1 % vs. 1,0 %<br>RR: 0,10 [0,01; 0,78];<br>p = 0,007<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt  | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen<br>geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar                         |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs)   |   |   |
| DAPA-CKD  | kein statistisch signifikanter Unterschied  | höherer / geringerer Schaden nicht belegt   |
| DAPA-HF   | 2,3 % vs. 5,5 %<br>RR: 0,42 [0,26; 0,68];<br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt  | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen<br>geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar                         |
| <p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je für die Studie DAPA-CKD nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>). Auf Grundlage der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF können keine quantifizierbaren Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.2 sowie Dossierbewertung A21-109).</p> <p>c. definiert als bestätigt anhaltende eGFR &lt; 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder chronische Dialyse-Behandlung oder Erhalt eines Nierentransplantats</p> <p>d. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>e. 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.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KDQOL: Kidney Disease Quality Of Life 36; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MCS: mentale Subskala; PCS: physische Subskala; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p> |   |   |

In Tabelle 3 sind die positiven und negativen Effekte der Behandlung mit Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich mit optimierter Standardtherapie dargestellt.

Tabelle 3: Positive und negative Effekte<sup>a</sup> aus der Bewertung von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie

| Positive Effekte   | Negative Effekte |
|--|------------------|
| <b>DAPA-CKD</b>  |                  |
| Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtmortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul> </li> </ul>  | –                |
| Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ESRD <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul> </li> <li>▪ Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul> </li> </ul>  | –                |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>KDQOL – Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ <b>Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering</b></li> </ul> </li> </ul>  | –                |
| schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>SUEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering<sup>b</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ <b>Pneumonie (SUEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering<sup>b</sup></b></li> <li>▫ <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich<sup>b</sup></b></li> </ul> </li> </ul>  | –                |
| <b>CKD-Teilpopulation der DAPA-HF</b>  |                  |
| Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar</li> </ul> </li> </ul>   | –                |
| schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>SUEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar<sup>b</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ <b>Thoraxschmerzen nicht kardial (SUEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar<sup>b</sup></b></li> <li>▫ <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar<sup>b</sup></b></li> </ul> </li> </ul>  | –                |
| <p>Für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen für die CKD-Teilpopulation der DAPA-HF Studie keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>Nicht schwerwiegende UEs wurden in der Studie DAPA-CKD und DAPA-HF nicht systematisch erhoben.</p> <p>a. Neue Effekte, die sich aus dem vorliegenden Addendum ergeben, sind <b>fett</b> dargestellt.</p> <p>b. Es ist fraglich, ob der Effekt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder das Krankheitsbild der Grunderkrankung oder der Komorbiditäten abbildet.</p> <p>CKD: chronische Niereninsuffizienz; KDQOL: Kidney Disease Quality Of Life 36; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</p> |                  |

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A21-109 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 4: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>   | 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 <sup>b</sup>          |
| mit zusätzlich symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz als Komorbidität   |   | Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>c</sup> |
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Aussage zum Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen der Studie DAPA-CKD. In der DAPA-CKD wurden Patientinnen und Patienten mit eGFR <math>\geq 25</math>–<math>\leq 75</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und Albuminurie (UACR <math>\geq 200</math>–<math>\leq 5000</math> mg/g) eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob sich die beobachteten Effekte auf weitere Patientinnen und Patienten der Zielpopulation übertragen lassen. Nur 11 % der Patientinnen und Patienten zeigten eine Herzinsuffizienz bei Studieneinschluss.</p> <p>c. Die Aussage zum Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen der CKD-Teilpopulation der DAPA-HF. In der CKD-Teilpopulation der DAPA-HF wurden Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und mit eGFR <math>&lt; 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> unabhängig von einer Albuminurie eingeschlossen (Angaben zur UACR liegen in der Studie nicht vor). Es bleibt unklar, ob sich die beobachteten Effekte auf weitere Patientinnen und Patienten der Zielpopulation übertragen lassen.</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; UACR: Urin Albumin-Kreatinin-Quotient</p> |   |  |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin (Niereninsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.12.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-109\\_dapagliflozin\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-109_dapagliflozin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
2. AstraZeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1250: Dapagliflozin (Niereninsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. 2021: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/734/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. AstraZeneca. Dapagliflozin (Forxiga 5 mg/10 mg Filmtabletten); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 04.01.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/734/#dossier>.
4. 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](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_dwa-entwurf-fuer-version-6-0\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf).
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dapagliflozin (D-713): mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2022 [Zugriff: 24.01.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-734/2022-01-10\\_Wortprotokoll\\_Dapagliflozin\\_D-713.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-734/2022-01-10_Wortprotokoll_Dapagliflozin_D-713.pdf).
7. 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).
8. 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](https://www.iqwig.de/download/a21-44_dapagliflozin_addendum-zum-auftrag-a20-113_v1-0.pdf).

## **Anhang A 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.

Tabelle 5: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

| Studie<br>SOC <sup>b</sup><br>PT <sup>b</sup>   | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%)           |  |
|---|--|--|
|   | Dapagliflozin + optimierte<br>Standardtherapie<br>N = 2149 | Placebo + optimierte<br>Standardtherapie<br>N = 2149 |
| <b>DAPA-CKD</b>   |  |  |
| <b>Gesamtrate SUEs (ohne krankheitsbezogene Ereignisse)<sup>c</sup></b>   | 550 (25,6)   | 631 (29,4)   |
| Herzerkrankungen  | 145 (6,7)  | 216 (10,1)   |
| Akuter Myokardinfarkt   | 32 (1,5)   | 46 (2,1)   |
| Angina pectoris instabil  | 14 (0,7)   | 22 (1,0)   |
| Herzversagen  | 39 (1,8)   | 59 (2,7)   |
| Stauungsinsuffizienz  | 13 (0,6)   | 22 (1,0)   |
| Gastrointestinale Erkrankungen  | 66 (3,1)   | 63 (2,9)   |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden<br>am Verabreichungsort   | 40 (1,9)   | 54 (2,5)   |
| Tod   | 15 (0,7)   | 27 (1,3)   |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen   | 193 (9,0)  | 207 (9,6)  |
| Pneumonie   | 44 (2,0)   | 70 (3,3)   |
| Verletzungen, Vergiftungen und durch<br>Eingriffe bedingte Komplikationen   | 61 (2,8)   | 60 (2,8)   |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen   | 49 (2,3)   | 84 (3,9)   |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und<br>Knochenerkrankungen   | 24 (1,1)   | 30 (1,4)   |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte<br>Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)   | 59 (2,7)   | 71 (3,3)   |
| Erkrankungen des Nervensystems  | 87 (4,0)   | 91 (4,2)   |
| Ischämischer Schlaganfall   | 22 (1,0)   | 28 (1,3)   |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege  | 119 (5,5)  | 170 (7,9)  |
| Akutes Nierenversagen   | 39 (1,8)   | 52 (2,4)   |
| Chronische Niereninsuffizienz   | 20 (0,9)   | 31 (1,4)   |
| Terminale Niereninsuffizienz  | 26 (1,2)   | 36 (1,7)   |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums<br>und Mediastinums   | 48 (2,2)   | 58 (2,7)   |
| Gefäßerkrankungen   | 56 (2,6)   | 58 (2,7)   |
| a. Ereignisse, die bei $\geq 1$ % 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 der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie SOC<br>Herzerkrankungen  |  |  |
| k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der<br>Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl<br>ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;<br>SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |  |  |

Tabelle 6: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

| Studie<br>SOC <sup>b</sup><br>PT <sup>b</sup>  | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%)          |   |
|--|---|---|
|  | Dapagliflozin + optimierte<br>Standardtherapie<br>N = 960 | Placebo + optimierte<br>Standardtherapie<br>N = 962 |
| <b>DAPA-HF<sup>c</sup></b>   |   |   |
| <b>Gesamtrate SUEs (ohne krankheitsbezogene Ereignisse)<sup>d</sup></b>                    | 277 (28,9)  | 322 (33,5)  |
| 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<br>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<br>bedingte Komplikationen                      | 31 (3,2)  | 23 (2,4)  |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen  | 28 (2,9)  | 25 (2,6)  |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und<br>Knochenerkrankungen                                | 13 (1,4)  | 21 (2,2)  |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte<br>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)  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums<br>und Mediastinums                              | 22 (2,3)  | 53 (5,5)  |
| Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung   | 6 (0,6)   | 11 (1,1)  |
| Gefäßerkrankungen  | 26 (2,7)  | 28 (2,9)  |

Tabelle 6: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrsseitige Tabelle)

| Studie<br>SOC <sup>b</sup><br>PT <sup>b</sup>   | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%)          |   |
|---|---|---|
|   | Dapagliflozin + optimierte<br>Standardtherapie<br>N = 960 | Placebo + optimierte<br>Standardtherapie<br>N = 962 |
| <p>a. Ereignisse, die bei <math>\geq 10</math> Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind<br/> b. MedDRA-Version: k. A.; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen<br/> c. CKD-Subpopulation aus Patientinnen und Patienten mit einer eGFR <math>&lt; 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und / oder einer UACR <math>&gt; 30</math> mg/g<br/> d. ohne krankheitsbezogene Ereignisse der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie SOC Herzerkrankungen</p> <p>CKD: chronische Niereninsuffizienz; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; k. A.: keine Angabe;<br/> MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;<br/> PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;<br/> SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UACR: Urin Albumin-Kreatinin Quotient</p> |   |   |

**Anhang B Ergebnisse zur Morbidität (ergänzende Darstellung)**

Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (ergänzende Darstellung)

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie  | Dapagliflozin +<br>optimierte<br>Standardtherapie |  | Placebo + optimierte<br>Standardtherapie |  | Dapagliflozin + optimierte<br>Standardtherapie vs.<br>Placebo + optimierte<br>Standardtherapie<br><br>HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup> |
|--|---|--|--|--|---|
|  | N   | Mediane Zeit<br>bis zum<br>Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br><br>Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignis<br>n (%) | N  | Mediane Zeit<br>bis zum<br>Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br><br>Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignis<br>n (%) |   |
| <b>Morbidität</b>  |   |  |  |  |   |
| Gesamthospitalisierung   |   |  |  |  |   |
| DAPA-CKD   | 2152  | k. A.<br>567 (26,3)  | 2152                                     | k. A.<br>664 (30,9)  | 0,83 [0,74; 0,93]; 0,001  |
| a. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell  |   |  |  |  |   |
| CKD: chronische Niereninsuffizienz; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; 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 |   |  |  |  |   |

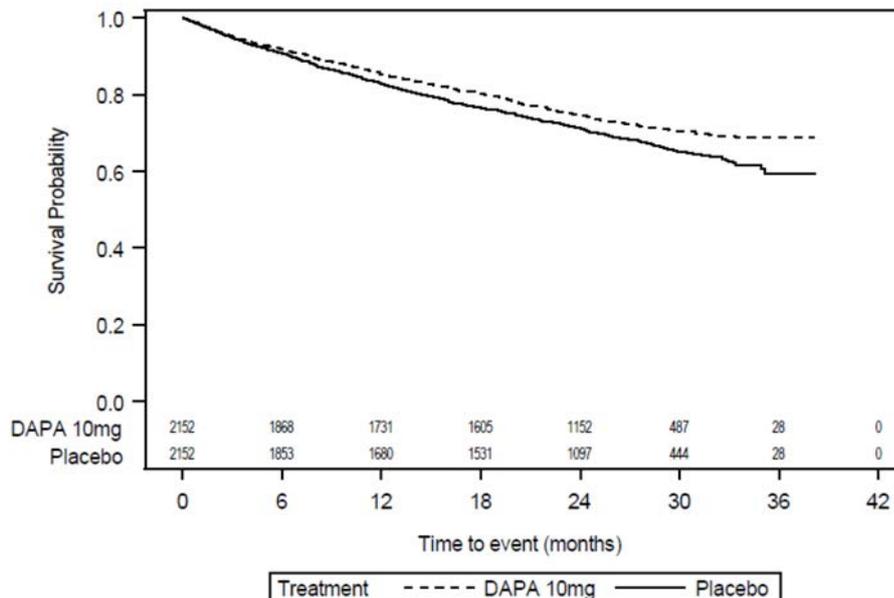


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamthospitalisierung in der Studie DAPA-CKD

Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidity, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (ergänzende Darstellung)

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie   | Dapagliflozin +<br>optimierte<br>Standardtherapie |  | Placebo + optimierte<br>Standardtherapie |  | Dapagliflozin + optimierte<br>Standardtherapie vs.<br>Placebo + optimierte<br>Standardtherapie<br><br>RR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> |
|---|---|--|--|--|--|
|   | N   | Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | N  | Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) |  |
| <b>Morbidity</b>  |   |  |  |  |  |
| Gesamthospitalisierung  |   |  |  |  |  |
| DAPA-HF <sup>b</sup>  | 960   | 367 (38,2)   | 962                                      | 440 (45,7)   | 0,84 [0,75; 0,93]; < 0,001   |
| Renale Morbidity  |   |  |  |  |  |
| Übergang in CKD-<br>Stadium 4 <sup>c</sup>  |   |  |  |  |  |
| DAPA-CKD  | 1135  | 84 (7,4)   | 1134                                     | 132 (11,6)   | 0,636 [0,49; 0,83]; < 0,001  |
| DAPA-HF   |   |  |  | keine Daten  |  |
| <p>a. Effektschätzung: 2-seitiges 95 %-Wald-KI; p-Wert: Chi-Quadrat-Test; falls Chi-Quadrat-Test Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, exakter Fisher's Test</p> <p>b. CKD-Teilpopulation aus Patientinnen und Patienten mit einer eGFR &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <p>c. Anteil der Patientinnen und Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 4 (eGFR von 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) übergegangen sind und bei Randomisierung eine eGFR ≥ 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> aufwiesen.</p> <p>CKD: chronische Niereninsuffizienz; 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; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UACR: Urin Albumin-Kreatinin Quotient; UE: unerwünschtes Ereignis</p> |   |  |  |  |  |