

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Chronische
Niereninsuffizienz)

Vom 17. Februar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. Dezember 2021 (BAnz AT 02.03.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin gemäß dem Beschluss vom 20. Mai 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Dapagliflozin

Beschluss vom: 17. Februar 2022

In Kraft getreten am: 17. Februar 2022

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 5. August 2021):

Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Februar 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz ohne symptomatische, chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dapagliflozin gegenüber der optimierten Standardtherapie der chronischen Niereninsuffizienz:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

- b) Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz mit zusätzlich symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz als Komorbidität

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dapagliflozin gegenüber der optimierten Standardtherapie der chronischen Niereninsuffizienz:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz ohne symptomatische, chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil bei Gesamtmortalität
Morbidität	↑	Vorteile bei ESRD und Gesamthospitalisierung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↑	Vorteile bei SUE sowie im Detail bei spezifischen UE
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie DAPA-CKD: Dapagliflozin vs. Placebo (jeweils zusätzlich zur optimierten Standardtherapie²)

Mortalität

Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	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 (%)	
Gesamtmortalität	2152	k. A. 101 (4,7)	2152	k. A. 146 (6,8)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) 0,69 [0,53; 0,89]; 0,003 AD = 2,1 %

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-109) und dem Addendum (A22-02) sofern nicht anders indiziert.

² patientenindividuelle Standardtherapie gemäß lokalen Leitlinien sowohl für die Behandlung der Niereninsuffizienz als auch weiterer Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen oder Diabetes mellitus Typ 2

Morbidität

Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	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 (%)	
renale Morbidität (kombinierter Endpunkt) ^c (ergänzend dargestellt)	2152	k. A. 142 (6,6)	2152	k. A. 243 (11,3)	0,56 [0,45; 0,68]; < 0,001 AD = 4,7 %
bestätigt anhaltende Reduzierung der eGFR um ≥ 50 % (ergänzend dargestellt)	2152	k. A. 112 (5,2)	2152	k. A. 201 (9,3)	0,53 [0,42; 0,67]; < 0,001 AD = 4,1 %
renaler Tod ^d (ergänzend dargestellt)	2152	k. A. 2 (0,1)	2152	k. A. 6 (0,3)	0,34 [0,07; 1,70]; 0,170
ESRD ^b	2152	k. A. 109 (5,1)	2152	k. A. 161 (7,5)	0,64 [0,51; 0,82] < 0,001 AD = 2,4 %
bestätigt anhaltende eGFR von < 15 ml/min/1,73 m ²	2152	k. A. 84 (3,9)	2152	k. A. 120 (5,6)	0,67 [0,51; 0,88]; 0,004 AD = 1,7 %
chronische Dialyse- Behandlung	2152	k. A. 68 (3,2)	2152	k. A. 99 (4,6)	0,66 [0,49; 0,90]; 0,008 AD = 1,4 %
Erhalt eines Nierentransplantats	2152	k. A. 3 (0,1)	2152	k. A. 8 (0,4)	0,35 [0,09; 1,32]; 0,105
Gesamthospitalisierungen	2152	k. A. 567 (26,3)	2152	k. A. 664 (30,9)	0,83 [0,74; 0,93]; 0,001
Myokardinfarkt ^e	2152	k. A. 40 (1,9)	2152	k. A. 37 (1,7)	1,07 [0,69; 1,68]; 0,761
Schlaganfall ^e	2152	k. A. 43 (2,0)	2152	k. A. 43 (2,0)	0,99 [0,65; 1,51]; 0,967

Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^f	2152	523 (24,3)	2152	595 (27,6)	0,88 [0,79; 0,97]; 0,012 ^g AD = 3,3 %

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)
KDQOL-36					
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 Niereninsuffizienz	2152	613 (28,5)	2152	598 (27,8)	1,03 [0,93; 1,13]; 0,611
Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz	2152	307 (14,3)	2152	352 (16,4)	0,87 [0,76; 1,00]; 0,057
Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben	2152	367 (17,1)	2152	422 (19,6)	0,87 [0,77; 0,99]; 0,030

Nebenwirkungen

Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
UE	Endpunkt nicht erhoben ^h				
SUE ^m	2149	550 (25,6)	2149	631 (29,4)	0,87 [0,79; 0,96]; 0,006 AD = 3,8 %
Abbruch wegen UE ^m	2149	99 (4,6)	2149	93 (4,3)	1,07 [0,81; 1,40]; 0,658
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Genitalinfektionen (UEs)	Keine verwertbaren Daten				
Harnwegsinfektionen (PT, UEs)	Keine verwertbaren Daten				
Diabetische Ketoacidosen (UEs) ⁱ	2149	0 (0)	2149	2 (0,1)	0,20 [0,01; 4,16] ^j ; 0,212 ^k
Pneumonie (PT, SUEs)	2149	44 (2,0)	2149	70 (3,3)	0,63 [0,43; 0,91]; 0,014 ^k
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, SUEs)	2149	49 (2,3)	2149	84 (3,9)	0,58 [0,41; 0,83]; 0,002 ^k
<p>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</p> <p>b. definiert als bestätigt anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m² oder chronische Dialyse-Behandlung oder Erhalt eines Nierentransplantats</p> <p>c. Der kombinierte Endpunkt umfasst bestätigt anhaltende Reduzierung der eGFR um ≥ 50 %, ESRD und renaler Tod.</p> <p>d. Todesfälle aufgrund ungeklärter Ursache wurden in beiden Studien als kardiovaskuläre Todesfälle, jedoch nicht als renale Todesfälle, gewertet.</p> <p>e. tödliche und nicht tödliche Ereignisse</p> <p>f. 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.</p> <p>g. Effektschätzung und p-Wert aus seiner logistischen Regression, adjustiert bezüglich des Baselinewertes</p> <p>h. 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>i. analysiert wurden wahrscheinliche und definitive diabetische Ketoacidosen adjudiziert durch ein Endpunktkomitee</p>					

- j. Zur Berechnung der Effektschätzer wurde aufgrund von 0 Ereignissen in 1 Studienarm der Korrekturfaktor 0,5 verwendet.
- k. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)
- l. Anteil der Patientinnen und Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 4 (eGFR von 15–29 ml/min/1,73 m²) übergegangen sind und bei Randomisierung eine eGFR \geq 40 ml/min/1,73 m² aufwiesen.
- m. ohne krankheitsbezogene Ereignisse der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie SOC Herzerkrankungen

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CKD = chronische Niereninsuffizienz; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD = Nierenerkrankung im Endstadium; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KDQOL = Kidney Disease Quality Of Life; KI = Konfidenzintervall; MCS = mentale Subskala; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechnet; PCS = physische Subskala; PT = bevorzugter Begriff; RR = Relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T2DM = Diabetes mellitus Typ 2; UACR = Urin Albumin-Kreatinin Quotient; UE = Unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

b) Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz mit zusätzlich symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz als Komorbidität

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
Morbidität	↑	Vorteil bei Gesamthospitalisierung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	↑	Vorteile bei SUE sowie im Detail bei spezifischen UE
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie DAPA-HF: Dapagliflozin vs. Placebo (jeweils zusätzlich zur optimierten Standardtherapie³), Relevante Teilpopulation: Personen mit CKD⁴

Mortalität

Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	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 (%)	
Gesamtmortalität	962	k. A. 143 (14,9)	964	k. A. 168 (17,4)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) 0,85 [0,68; 1,07]; 0,162

³ patientenindividuell optimierte Standardtherapie der Herzinsuffizienz nach lokal anerkannten Leitlinien (ACE-Hemmer, Angiotensin II Rezeptorblocker (ARB), Sacubitril/Valsartan, Betablocker, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA), Diuretika)

⁴ CKD-Teilpopulation aus Patientinnen und Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m²

Morbidität

Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	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 Absolute Differenz (AD)
renale Morbidität (kombinierter Endpunkt) ^c <i>(ergänzend dargestellt)</i>	962	k. A. 18 (1,9)	964	k. A. 19 (2,0)	0,96 [0,50; 1,82]; 0,893
bestätigt anhaltende Reduzierung der eGFR um ≥ 50 % <i>(ergänzend dargestellt)</i>	962	k. A. 7 (0,7)	964	k. A. 10 (1,0)	0,70 [0,27; 1,85]; 0,476
renaler Tod ^d <i>(ergänzend dargestellt)</i>	962	k. A. 0 (0)	964	k. A. 1 (0,1)	n. b.
ESRD ^b	962	k. A. 13 (1,4)	964	k. A. 8 (0,8)	1,64 [0,68; 3,97]; 0,264
bestätigt anhaltende eGFR von < 15 ml/min/1,73 m ²	962	k. A. 1 (0,1)	964	k. A. 0 (0)	n. b.
chronische Dialyse-Behandlung	962	k. A. 13 (1,4)	964	k. A. 8 (0,8)	1,64 [0,68; 3,96]; 0,265
Erhalt eines Nierentransplantats	962	k. A. 0 (0)	964	k. A. 0 (0)	–
Myokardinfarkt ^e	962	k. A. 22 (2,3)	964	k. A. 21 (2,2)	1,06 [0,58; 1,93]; 0,842
Schlaganfall ^e	962	k. A. 22 (2,3)	964	k. A. 23 (2,4)	0,95 [0,53; 1,70]; 0,860
Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^f	845	241 (28,5)	835	218 (26,1)	1,09 [0,93; 1,28]; 0,267
Gesamthospitalisierungen	960	367 (38,2)	962	440 (45,7)	0,84

Mediastinums (SOC, SUEs)					
<p>a. 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</p> <p>b. definiert als bestätigt anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m² oder chronische Dialyse-Behandlung oder Erhalt eines Nierentransplantats</p> <p>c. Der kombinierte Endpunkt umfasst bestätigt anhaltende Reduzierung der eGFR um ≥ 50 %, ESRD und renaler Tod.</p> <p>d. Todesfälle aufgrund ungeklärter Ursache wurden in beiden Studien als kardiovaskuläre Todesfälle, jedoch nicht als renale Todesfälle, gewertet.</p> <p>e. tödliche und nicht tödliche Ereignisse</p> <p>f. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>g. 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>h. analysiert wurden wahrscheinliche und definitive diabetische Ketoacidosen adjudiziert durch ein Endpunktkomitee</p> <p>i. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)</p> <p>j. ohne krankheitsbezogene Ereignisse der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie SOC Herzerkrankungen</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CKD = chronische Niereninsuffizienz; 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 einem) Ereignis; n. b. = nicht berechnet; PT = bevorzugter Begriff; RR = Relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T2DM = Diabetes mellitus Typ 2; UE = Unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus</p>					

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

a) + b) Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz

ca. 2 520 200 bis 3 409 200 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Forxiga (Wirkstoff: Dapagliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Januar 2022):

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz ohne symptomatische, chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dapagliflozin	584,56 €
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

b) Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz mit zusätzlich symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz als Komorbidität

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dapagliflozin	584,56 €
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich

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

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. Februar 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken