

Tragende Gründe

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 3	
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dapagliflozin (Forxiga) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	19
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	21
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21
2.4	Therapiekosten	21
3.	Bürokratiekostenermittlung	24
4.	Verfahrensablauf	24

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Dapagliflozin (Forxiga) wurde am 15. November 2012 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 5. August 2021 hat Forxiga die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 26. August 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Dapagliflozin mit dem neuen Anwendungsgebiet (erwachsene Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Dapagliflozin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dapagliflozin (Forxiga) gemäß Fachinformation

Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.02.2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

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

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

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Spezifisch für die Behandlung der Niereninsuffizienz sind keine Arzneimittel zugelassen.
Zur Behandlung der Niereninsuffizienz zugrundeliegenden Erkrankungen und häufiger Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie kommen die in den jeweiligen Indikationen zugelassenen Arzneimittel infrage.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind im Rahmen der Bestimmung als zweckmäßige Vergleichstherapie keine Beschlüsse zu berücksichtigen.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Der G-BA versteht die vorliegende Indikation als einen Komplex aus der chronischen Niereninsuffizienz und an deren Entstehung beteiligter, bzw. zu deren Progression beitragender Erkrankungen (Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie). In Übereinstimmung mit nationalen und internationalen Leitlinien erachtet der G-BA es für angezeigt, patientenindividuell und unter Berücksichtigung der Art und der Ausprägung der vorliegenden Komorbiditäten zu behandeln. Den ACE-Hemmern und AT-1-Antagonisten kommt in diesem therapeutischen Komplex im Rahmen der patientenindividuellen Therapie eine wichtige Rolle zu, da für diese Wirkstoffklassen ein positiver Einfluss auf die Progression der Niereninsuffizienz gezeigt werden konnte.

Es wird davon ausgegangen, dass nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz den Einsatz von ACE-Hemmern oder AT-1-Antagonisten umfasst, sofern diese in Frage kommen und nicht kontraindiziert

oder unverträglich sind. ACE-Hemmer oder AT-1-Antagonisten 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 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 Niereninsuffizienz und zugelassenen Wirkstoffen.

Placebo bzw. die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie der Grunderkrankung entspricht, wenn noch weitere Optionen einer Therapieoptimierung bestehen, nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die zu behandelnde Zielpopulation sind für Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) Zielwerte vor Studienbeginn zu definieren, die die Patientinnen und 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.

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten im geplanten Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression weiterhin angestrebt wird, sodass eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation für die Patientinnen und Patienten für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie noch nicht umfasst ist.

Unter Berücksichtigung der Behandlungsoptionen sowie der Empfehlungen bestimmt der G-BA für beide Patientenpopulationen a) und b) als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie).

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dapagliflozin wie folgt bewertet:

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

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie DAPA-CKD und supportiv eine Metaanalyse auf Basis individueller Patientendaten der Studie DAPA-CKD und Teilpopulationen mit Niereninsuffizienz der Studien DAPA-HF und DECLARE-TIMI 58 vor. Ergänzend reicht der pharmazeutische Unternehmer eine weitere Metaanalyse mit den renalen Sicherheitsstudien DELIGHT, DERIVE und MB102029 ein.

DAPA-CKD

Bei der Studie DAPA-CKD handelt es sich um eine placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie, in die 4304 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) eingeschlossen wurden. 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.

Es erfolgte eine 1:1 Randomisierung auf die beiden Studienarme (Dapagliflozin bzw. Placebo), wobei nach dem Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 und dem UACR (≤ 1000 mg/g vs. > 1000 mg/g) stratifiziert wurde. In der Studie erhielten die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine individuell angepasste Therapie der Niereninsuffizienz und der Komorbiditäten.

Der primäre Endpunkt der Studie DAPA-CKD ist der kombinierte Endpunkt aus anhaltender Reduzierung der eGFR um ≥ 50 %, Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD), kardiovaskulärer Tod und renaler Tod. Die Studie war dabei 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. Insgesamt sind die Behandlungsdauer mit knapp 27 Monaten und auch die Beobachtungszeiträume für die einzelnen Endpunkte in beiden Studienarmen vergleichbar.

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar: Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten der Studie DAPA-CKD 62 Jahre alt und überwiegend männlich. Bei 68 % der Patientinnen und Patienten lag bei Studieneinschluss die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2, bei 11 % eine Herzinsuffizienz vor. Die eGFR lag bei den Patientinnen und Patienten im Median bei 41 (Interventionsarm) bzw. 42 ml/min/1,73m² (Vergleichsarm), der UACR lag bei 965 mg/g bzw. 934 mg/g.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DAPA-CKD

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vorliegend eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) bestimmt.

In der Studie sollten die Patientinnen und Patienten eine patientenindividuelle Standardtherapie gemäß lokalen Leitlinien sowohl für die Behandlung der Niereninsuffizienz als auch weiterer Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen oder Diabetes mellitus Typ 2 erhalten. Gemäß Einschlusskriterien musste von allen Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARB in maximal tolerierter Dosis ≥ 4 Wochen vor

Studieneinschluss vorgewiesen werden. Im weiteren Studienverlauf gab es keine Einschränkungen bezüglich der Anpassung der Hintergrundtherapie (Wechseln der Therapie bzw. Dosisanpassungen).

Nach leitliniengerechter Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz² sollen sowohl die Ursachen behandelt, die Krankheitsprogression verlangsamt und Komorbiditäten behandelt werden. Patientinnen und Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² und einem Blutdruck von > 140/90 mmHg sollen demnach Maßnahmen zur Blutdrucksenkung angeboten werden. Darüber hinaus wird auch Patientinnen und Patienten mit Proteinurie und / oder Diabetes ohne erhöhten Blutdruck eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARB zur Progressionshemmung empfohlen. In der Studie DAPA-CKD erhielten zu Studienbeginn 97 % der Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARB. Erhöhte Anteile des glykierten Hämoglobin (HbA1c-Wert) bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes und ein erhöhter Blutdruck steigern das Risiko einer Progression der Niereninsuffizienz. Ca. 94 % der Patientinnen und Patienten erhielten zu Studienbeginn eine Therapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, der HbA1c lag im Mittel bei 7,8 % in beiden Behandlungsgruppen. Zudem lag der systolische Blutdruck in beiden Gruppen mit einem bei Studienbeginn durchschnittlichen Wert von 137 mmHg, an dem sich im Studienverlauf nichts Wesentliches ändert, nicht im Zielbereich für Patientinnen und Patienten mit CKD laut aktueller KDIGO-Leitlinie. Aus den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Daten des pharmazeutischen Unternehmers geht hervor, dass in der Studie DAPA-CKD ca. 50% der Patientinnen und Patienten im Laufe der Studie eine Anpassung ihrer CKD-Medikation erhielten. Es liegen jedoch keine Angaben zu den Gründen für eine erfolgte oder nicht erfolgte Therapieanpassung bzw. -umstellung vor, sowie dazu, ob es sich um eine Neuinitiierung, Dosissteigerung oder Dosisreduktion handelt.

Trotz dieser verbleibenden Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die Studie DAPA-CKD für die Nutzenbewertung herangezogen.

DAPA-HF

Bei der Studie DAPA-HF handelt es sich um eine placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie, in die 4744 Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV mit reduzierter Ejektionsfraktion, definiert als linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ≤ 40 % eingeschlossen wurden, die mindestens 4 Wochen vor Studieneinschluss mit einer unveränderten, optimierten Standardtherapie für Herzinsuffizienz behandelt wurden. Diese Standardtherapie sollte - sofern nicht kontraindiziert - ACE-Hemmer, ARB oder Sacubitril/Valsartan in Kombination mit einem Betablocker und gegebenenfalls einem MRA4 umfassen.

Es erfolgte eine 1:1 Randomisierung auf die beiden Studienarme (Dapagliflozin bzw. Placebo), wobei eine Stratifizierung nach dem gleichzeitigen Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 erfolgte. In der Studie erhielten die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen sowohl eine individuell angepasste Therapie der Herzinsuffizienz als auch anderer Komorbiditäten wie z. B. Diabetes mellitus Typ 2.

Der primäre Endpunkt der Studie DAPA-HF ist der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz. Die Studie war dabei ereignisgesteuert und sollte nach 844 Ereignissen des primären Endpunkts beendet und alle Endpunkte bis zu 6 Wochen

² Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis; S3-Leitlinie. 2019.

nachbeobachtet werden. Patientinnen und Patienten, welche die Studienmedikation nach Randomisierung vorzeitig abbrechen, wurden ebenso bis zu 6 Wochen nach Studienende nachbeobachtet. Insgesamt sind die Behandlungsdauer mit knapp 18 Monaten und auch die Beobachtungszeiträume für die einzelnen Endpunkte in beiden Studienarmen vergleichbar.

Relevante Teilpopulation der Studie DAPA-HF

Die relevante Teilpopulation (CKD-Teilpopulation) bilden die Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit eGFR < 60 ml/min/1,73 m², die ca. 41 % der Gesamtpopulation der DAPA-HF-Studie ausmachen. 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 Patientencharakteristika der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF sind zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar: Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten 71 Jahre alt und überwiegend männlich. Bei 48 % der Patientinnen und Patienten lag bei Studieneinschluss die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 vor. Die eGFR lag bei den Patientinnen und Patienten im Median bei 48 ml/min/1,73 m².

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DAPA-HF

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vorliegend eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) bestimmt.

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. Laut Studienprotokoll waren Therapieanpassungen im Studienverlauf jederzeit möglich, jedoch sollte die Therapie ≥ 4 Wochen vor Studieneinschluss optimiert sein und möglichst stabil gehalten werden.

In der Studie DAPA-HF erhielten zu Studienbeginn ca. 81 % der Patientinnen und Patienten der CKD-Teilpopulation eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARBs, ca. 95 % eine Behandlung mit Betablocker und ca. 11 % eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan. Für Mineralkortikoidrezeptor-Antagonisten (MRAs) liegen keine Angaben für die CKD-Teilpopulation vor, jedoch erhielten in der Gesamtpopulation ca. 71% zusätzlich MRAs. Ca. 81 % der Patientinnen und Patienten der CKD-Teilpopulation erhielten zu Studienbeginn eine Therapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, der HbA1c lag in beiden Behandlungsgruppen im Mittel bei 6,6 %. Aus den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Daten des pharmazeutischen Unternehmers geht hervor, dass in der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF ca. 60 % der Patientinnen und Patienten im Laufe der Studie eine Anpassung ihrer CKD-Medikation erhielten. Es liegen jedoch keine Angaben zu den Gründen für eine erfolgte oder nicht erfolgte Therapieanpassung bzw -umstellung vor, sowie dazu, ob es sich um eine Neuintiierung, Dosissteigerung oder Dosisreduktion handelt.

Es bestehen zudem Unsicherheiten, ob noch weitere Patientinnen und Patienten einen Therapiewechsel auf Sacubitril/Valsartan erhalten hätten können. Gemäß Leitlinienempfehlungen für Herzinsuffizienz³ wird bei Patientinnen und Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern oder ARB, Betablockern und MRA Symptome zeigen, ein Wechsel auf Sacubitril/Valsartan (Angiotensinrezeptor-Neprilysin-Inhibitor, ARNI)

³NVL Herzinsuffizienz (<https://www.leitlinien.de/nvl/html/nvl-chronische-herzinsuffizienz/3-auflage/kapitel-6#section-1>)

empfohlen. Dabei ist jedoch aufgrund der derzeit bestehenden Unsicherheiten bezüglich der Schwierigkeiten in der Umstellungsphase und des Nebenwirkungsprofils bei diesen Patientinnen und Patienten besonders auf Kontraindikationen und Unverträglichkeiten, die laut Fachinformation zu Sacubitril-Valsartan bei Patientinnen und Patienten mit Niereninsuffizienz in noch höherem Maße auftreten können, zu achten.

Trotz dieser verbleibenden Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die Studie DAPA-CKD für die Nutzenbewertung herangezogen.

DECLARE-TIMI 58

Bei der Studie DECLARE-TIMI 58 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte zweiarmige Studie, in die Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen wurden, die ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufwiesen. In die Studie wurden auch Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit eGFR < 60 ml/min/1,73 m² und/oder UACR > 30 mg/ eingeschlossen, die 34 % der Gesamtpopulation ausmachen. Ungefähr 80 % der Patientinnen und Patienten dieser Teilpopulation zeigen jedoch eine eGFR > 60 ml/min/1,73 m². Es lässt sich ableiten, dass die Nierenfunktion der CKD-Teilpopulation der DECLARE-TIMI 58-Studie nicht so stark eingeschränkt ist, wie bei den Populationen der Studien DAPA-CKD und DAPA-HF.

Die Studie DECLARE-TIMI 58 wird nicht zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin bei chronischer Niereninsuffizienz herangezogen, da für die CKD-Teilpopulation in dieser Studie die ausreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA fraglich ist und keine relevanten Aussagen über die Ergebnisse der Studien DAPA-CKD und DAPA-HF hinaus erhalten werden können.

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-Diabetes⁴ Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und gleichzeitiger kardiovaskulärer Erkrankung bzw. hohem kardiovaskulärem Risiko zusätzlich Natrium/Glukose-Cotransporter-2 (SGLT2)-Inhibitoren und Glukagon-like Peptide 1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten (z. B. Liraglutid) angeboten werden. Der Zielwert soll zwar patientenindividuell festgelegt werden, jedoch grundsätzlich ein Zielwertbereich für die Blutzuckereinstellung anhand des HbA1c-Wertes von <8,0% angestrebt werden. Die Behandlung der CKD-Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleichsarm der Studie DECLARE-TIMI 58 entsprach jedoch nicht den derzeit gültigen aktuellen Empfehlungen, da eine Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren nicht erlaubt war und Liraglutid kaum eingesetzt wurde. Somit entsprach die Behandlung im Vergleichsarm dieser Studie nicht dem Therapiealgorithmus der aktuellen Nationalen VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes. In den Studien DAPA-CKD und DAPA-HF war zwar ebenfalls die Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren ausgeschlossen. Laut Fachinformation(en) zu den SGLT2-Inhibitoren (z.B. Empagliflozin⁵) ist die blutzuckersenkende Wirksamkeit von SGLT2-Inhibitoren bei Patientinnen und Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung vermindert und bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wahrscheinlich nicht vorhanden. Bei ca. 90 % der Patientinnen und Patienten der Studie DAPA CKD und bei der gesamten CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF lagen die eGFR-Werte

⁴ Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Nationale Versorgungsleitlinie: Typ-2-Diabetes: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-2auf1-vers1.pdf> (letzter Zugriff: 10. Dezember 2021). AWMF-Reg-Nr.: nvl-001. – Langfassung. 2. Auflage, Version 1: ÄZQ 2021.

⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_de.pdf

unter 60 ml/min/1,73 m², so dass der Therapieoption eines SGLT-2-Inhibitoren bei diesen Patientinnen und Patienten ein deutlich niedrigerer Stellenwert zukommt als bei Patientinnen und Patienten mit einer eGFR > 60 ml/min/1,73 m², wie es bei einer deutlichen Mehrzahl der CKD-Patientinnen und Patienten der Studie DECLARE-TIMI 58 der Fall war. Außerdem wurde in den Studien DAPA-CKD und DAPA-HF im Gegensatz zur DECLARE-TIMI 58-Studie während des Studienverlaufes in beiden Studienarmen vergleichbare hohe HbA1c-Werte erreicht, die durchgehend im Mittel im Zielwertbereich für die Blutzuckereinstellung lagen (HbA1c <8,0%). Für die Studien DAPA-CKD und DAPA-HF kann somit auch ohne die Möglichkeit einer Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren von einer zumindest grundsätzlich hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Bezug auf Diabetes mellitus Typ 2 ausgegangen werden.

Für die Studie DECLARE-TIMI 58 werden insgesamt so große Mängel hinsichtlich der Umsetzung der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet gesehen, dass für die vorliegende Fragestellung keine relevanten Aussagen über die Ergebnisse der Studien DAPA-CKD und der DAPA-HF hinaus erhalten werden können. Unbeschadet der Frage der grundsätzlichen Heranziehbarkeit der DECLARE-TIMI 58 für die vorliegende Fragestellung untersucht diese Studie, wie ganz überwiegend auch die DAPA-CKD-Studie, eine Population mit Typ-2-Diabetes als Grunderkrankung. Die Ergebnisse der DAPA-CKD werden insgesamt bestätigt, aber es werden keine wesentlichen zusätzlichen Ergebnisse geliefert, so dass von einer weiteren Diskussion der Ergebnisse der DECLARE-TIMI 58 abgesehen.

Renale Sicherheitsstudien DELIGHT, DERIVE und MB102029

Die vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend vorgelegten renalen Sicherheitsstudien *DELIGHT*, *DERIVE* und *MB102029*, in welche Patientinnen und Patienten mit einer Niereninsuffizienz und Diabetes Typ 2 eingeschlossen wurden, sind aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung nicht relevant und werden daher nicht berücksichtigt.

Zur Aufteilung der Patientenpopulation

Die Patientenpopulationen der Studie DAPA-CKD und der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF unterscheiden sich in mehreren relevanten Punkten.

Zum einen liegen unterschiedliche Basisrisiken in Hinblick auf die Patientencharakteristika Alter, Albuminurie und eGFR vor. Die Patientinnen und Patienten der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF sind im Schnitt ca. 10 Jahre älter, durch die Nichterfassung der UACR ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Albuminurie nicht bekannt und es gibt prozentual deutlich weniger Patientinnen und Patienten mit einer eGFR < 45 mL/min/1,73 m² zu Baseline. Auch die Komorbiditäten sind zwischen den Patientenpopulationen unterschiedlich verteilt: ca. 68 % der Patientinnen und Patienten der Studie DAPA-CKD haben die Diagnose Diabetes mellitus Typ 2, in der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF sind es nur 48 %. In der Studie DAPA-CKD weisen nur 11 % der Patientinnen und Patienten eine chronische Herzinsuffizienz vor; in der DAPA-HF-Studie hingegen alle Patientinnen und Patienten, da es sich bei der DAPA-HF-Studie um die Zulassungsstudie in der Indikation chronische Herzinsuffizienz handelt.

Zum anderen ergeben sich unterschiedliche Ergebnisse in den Effektschätzern der Endpunkte. Beispielsweise haben die Patientinnen und Patienten der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF eine 3-fach höhere Mortalität und eine 5-fach niedrigere Ereignisrate beim renalen

Endpunkt ESRD. Es lässt sich ableiten, dass die Patientinnen und Patienten in der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF eine deutlich höhere Krankheitslast haben als die Patientinnen und Patienten der Studie DAPA-CKD. Somit lassen sich aus dieser Patientenpopulation spezifischere Aussagen zum Zusatznutzen einer Behandlung mit Dapagliflozin bei Patientinnen und Patienten mit der Komorbidität Herzinsuffizienz ableiten.

Aufgrund der beschriebenen Unterschiede in den Studien DAPA-CKD und DAPA-HF kann eine Ableitung des Zusatznutzens für Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz nicht durch die gemeinsame Betrachtung der Studien erfolgen. Vor diesem Hintergrund werden zwei Patientengruppen anhand der Komorbidität Herzinsuffizienz unterschieden: a) Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz ohne symptomatische, chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität und b) Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz mit zusätzlich symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz als Komorbidität.

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie DAPA-CKD verstarben statistisch signifikant weniger Patientinnen und Patienten im Dapagliflozin- im Vergleich zum Kontrollarm

Morbidität

Renale Morbidität

Die renale Morbidität wurde über einen kombinierten Endpunkt erfasst, welcher sich aus den Einzelendpunkten bestätigt anhaltende Reduzierung der eGFR um $\geq 50\%$, ESRD und renaler Tod zusammensetzt. Für die Bewertung wird nur der Endpunkt ESRD herangezogen und der weiter gefasste, kombinierte Endpunkt zur renalen Morbidität insgesamt ergänzend dargestellt.

Anhaltende Reduzierung der eGFR um $\geq 50\%$

Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die Nierenfunktion gemessen anhand der eGFR einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt.

Ebenso herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die anhaltende Reduzierung der eGFR um $\geq 50\%$ im vorliegenden Fall einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt.

Der Endpunkt bestätigt anhaltende Reduzierung der eGFR um $\geq 50\%$ wird daher nur ergänzend dargestellt.

Renaler Tod

Aufgrund konkurrierender Ereignisse z. B. mit kardialen Todesursachen (siehe Endpunkt „Gesamtmortalität“) wird die separate Betrachtung des Endpunkts „renaler Tod“ nicht als geeignet erachtet und der Endpunkt nur ergänzend dargestellt.

ESRD

Der kombinierte Endpunkt Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) enthält die Einzelkomponenten anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m², chronische Dialyse-Behandlung

und Erhalt eines Nierentransplantats. Der Stellenwert der Einzelkomponente Erhalt eines Nierentransplantats“ ist fraglich, da abhängig vom Studienort, die Organverfügbarkeit als sehr heterogen anzusehen ist.

Es zeigten sich sowohl beim kombinierten Endpunkt als auch bei den beiden Einzelkomponenten „eGFR < 15 ml/min/1,73 m²“ und „chronische Dialyse-Behandlung“ statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin. Für die Einzelkomponente „Erhalt eines Nierentransplantats“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, allerdings traten hier jeweils nur sehr wenige Ereignisse auf.

Erreichung des CKD-Stadium 4

Die Erreichung des CKD-Stadiums 4 ist patientenrelevant. In die vorliegende Auswertung des Endpunkts in der Studie DAPA-CKD gehen jedoch nur Patientinnen und Patienten ein, die bei Randomisierung eine eGFR ≥ 40 ml/min/1,73 m² aufwiesen. Da dies nur auf ca. 50% der Patientinnen und Patienten der Studie DAPA-CKD zutrifft, erlaubt diese Auswertung keine Aussage über die gesamte Studienpopulation und wird daher nicht zur Bewertung herangezogen.

Gesamthospitalisierungen

Beim Endpunkt „Gesamthospitalisierungen“ traten in der Studie DAPA-CKD statistisch signifikant weniger Hospitalisierungen im Dapagliflozin- im Vergleich zum Kontrollarm auf.

Myokardinfarkt

Für den kombinierten Endpunkt „Myokardinfarkt“, bestehend aus den Einzelkomponenten „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „tödlicher Myokardinfarkt“, ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Schlaganfall

Für den kombinierten Endpunkt „Schlaganfall“, bestehend aus den Einzelkomponenten „nicht tödlicher Schlaganfall“ und „tödlicher Schlaganfall“, ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitszustand

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Für die Verschlechterung um ≥ 15 Punkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig.

Lebensqualität

Kidney Disease Quality Of Life (KDQOL-36)

Der KDQOL-36 ist ein Instrument zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei der Niereninsuffizienz. Er besteht aus zwei Subskalen des generischen Fragebogens SF-12 sowie drei krankheitsspezifischen Subskalen zur Erfassung der Niereninsuffizienz:

- Physische Subskala des SF-12 (PCS)
- Mentale Subskala des SF-12 (MCS)
- Krankheitslast der Niereninsuffizienz
- Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz
- Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben

Für die Auswertung wurden die Antworten jeder Subskala in Scores zwischen 0 (denkbar schlechteste Lebensqualität) und 100 (denkbar beste Lebensqualität) transformiert.

Für die Subskala „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“ zeigt sich in der Studie DAPA-CKD ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm. Hierbei zeigte sich eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht (positiver Effekt nur bei Frauen), welche jedoch nicht fazitrelevant ist.

Für anderen Subskalen „physische Subskala (PCS)“, „mentale Subskala (MCS)“, sowie „Krankheitslast der Niereninsuffizienz“ und „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Nebenwirkungen

In der Studie DAPA-CKD erfolgte keine systematische Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UE) unabhängig vom Schweregrad. Es wurden ausschließlich nicht schwerwiegende UE erhoben, welche zum Therapieabbruch oder einer Dosisanpassung führten oder zu einer vom pharmazeutischen Unternehmer prädefinierten Auswahl von UE gehörten. Dieses Vorgehen kann dazu führen, dass häufige, patientenrelevante nicht schwerwiegende UE in der Studie nicht systematisch identifiziert werden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigte sich in der Studie DAPA-CKD ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm. Hierbei zeigte sich eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter (positiver Effekt nur bei ≤ 65 Jahren), welche jedoch nicht fazitrelevant ist.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich in der Studie DAPA-CKD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UE

Genitalinfektionen und Harnwegsinfektionen

Die zu den Komplexen Genitalinfektion und Harnwegsinfektion gehörenden UEs sind nicht als UE von speziellem Interesse (UESI) in den Studienprotokollen aufgeführt. Es ist daher davon auszugehen, dass nicht schwerwiegende UEs nicht vollständig erhoben wurden. Da im Anwendungsgebiet primär nicht schwerwiegende Genitalinfektionen und Harnwegsinfektionen zu erwarten sind, sind die Angaben zu den diesen UEs somit nicht verwertbar.

Diabetische Ketoacidosen

Diabetische Ketoacidosen traten nur bei 2 (0,1 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm auf, im Dapagliflozin-Arm gab es kein Ereignis. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Pneumonie und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Für die Endpunkte „Pneumonie“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zeigte sich in der Studie DAPA-CKD jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegt die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie DAPA-CKD vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo

(jeweils zusätzlich zu einer optimalen Standardtherapie der Niereninsuffizienz) über ca. 33 Monate bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit einer eGFR von ≥ 25 bis ≤ 75 ml/min/1,73 m² und Albuminurie (UACR: ≥ 200 bis ≤ 5000 mg/g) untersuchte.

In der Kategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich für den kombinierten Endpunkt ESRD und die Einzelkomponenten eGFR < 15 ml/min/1,73 m² und chronische Dialyse-Behandlung ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin.

Die Ergebnisse zur Vermeidung von Gesamthospitalisierungen unterstützen das Ergebnis.

Hinsichtlich des Gesundheitszustands erhoben anhand des EQ-5D VAS zeigt sich für die Verschlechterung um ≥ 15 Punkte ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm, der jedoch nicht mehr als geringfügig ist.

Für die weiteren Endpunkte der Kategorie Morbidität, Myokardinfarkt und Schlaganfall, ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich nur für eine Subskala des KDQOL-36-Fragebogens („Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin. In allen anderen vier Subskalen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie Nebenwirkungen ist zu beachten, dass in der Studie DAPA-CKD keine systematische Erhebung der UE unabhängig vom Schweregrad erfolgte. Es wurden ausschließlich nicht schwerwiegende UE erhoben, welche zum Therapieabbruch oder einer Dosisanpassung führten oder zu einer vom pharmazeutischen Unternehmer prädefinierten Auswahl von UE gehörten. Bei SUE zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin, wie auch im Detail jeweils bei den spezifischen UE Pneumonie und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen. Für den Endpunkt „Diabetische Ketoacidosen“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte von Dapagliflozin bei den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität (ESRD, Gesamthospitalisierungen) sowie Nebenwirkungen (SUE, und im Detail den spezifischen UE) wird insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen für Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Insgesamt weist die Studie DAPA-CKD Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen Unsicherheiten, inwiefern alle Optimierungsmöglichkeiten in der Studie ausgeschöpft wurden, sofern eine Therapieanpassung angezeigt war.

Weitere Unsicherheiten ergeben sich daraus, dass keine Patientinnen und Patienten mit einer Albuminurie mit UACR < 200 mg/g in die Studie DAPA-CKD eingeschlossen wurden.

Des Weiteren können aufgrund der fehlenden systematischen Erhebung der UE unabhängig vom Schweregrad die Nebenwirkungen nicht vollständig beurteilt werden. Es fehlen Angaben zu nicht schwerwiegenden UEs, da ausschließlich nicht schwerwiegende UE erhoben wurden, welche zum Therapieabbruch oder einer Dosisanpassung führten oder zu einer vom pharmazeutischen Unternehmer prädefinierten Auswahl von UE gehörten.

Vor dem Hintergrund dieser Unsicherheiten wird daher die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ zeigte sich in der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Renale Morbidität

Die renale Morbidität wurde über einen kombinierten Endpunkt erfasst, welcher sich aus den Einzelendpunkten bestätigt anhaltende Reduzierung der eGFR um $\geq 50\%$, ESRD und renaler Tod zusammensetzt. Für die Bewertung wird der kombinierte Endpunkt ESRD herangezogen und der weiter gefasste, kombinierte Endpunkt zur renalen Morbidität insgesamt ergänzend dargestellt. Es zeigten sich beim kombinierten Endpunkt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

anhaltende Reduzierung der eGFR um $\geq 50\%$

Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die Nierenfunktion gemessen anhand der eGFR einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt.

Ebenso herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die anhaltende Reduzierung der eGFR um $\geq 50\%$ im vorliegenden Fall einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt. Es liegen für den Endpunkt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Renaler Tod

Aufgrund konkurrierender Ereignisse z. B. mit kardialen Todesursachen (siehe Endpunkt „Gesamtmortalität“) wird die separate Betrachtung des Endpunkts „renaler Tod“ nicht als geeignet erachtet und der Endpunkt nur ergänzend dargestellt. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

ESRD

Der kombinierte Endpunkt Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) enthält die Einzelkomponenten anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m², chronische Dialyse-Behandlung und Erhalt eines Nierentransplantats. Der Stellenwert der Einzelkomponente Erhalt eines Nierentransplantats“ ist fraglich, da abhängig vom Studienort, die Organverfügbarkeit als sehr heterogen anzusehen ist. Es zeigten sich sowohl beim kombinierten Endpunkt als auch bei den Einzelkomponenten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamthospitalisierungen

Beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ traten in der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF statistisch signifikant weniger Hospitalisierungen im Dapagliflozin- im Vergleich zum Kontrollarm auf.

Myokardinfarkt

Für den kombinierten Endpunkt „Myokardinfarkt“, bestehend aus den Einzelkomponenten „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „tödlicher Myokardinfarkt“, ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Schlaganfall

Für den kombinierten Endpunkt „Schlaganfall“, bestehend aus den Einzelkomponenten „nicht tödlicher Schlaganfall“ und „tödlicher Schlaganfall“, ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitszustand

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Für die Verbesserung um ≥ 15 Punkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

In der Studie DAPA-HF wurde ausschließlich die für die Herzinsuffizienz krankheitsspezifische Lebensqualität anhand des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) erhoben. Die Auswertungen zum KCCQ für die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF hat der pharmazeutische Unternehmer nicht eingereicht. Demnach lassen sich keine Aussagen zur Lebensqualität ableiten.

Nebenwirkungen

In der Studie DAPA-HF erfolgte keine systematische Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UE) unabhängig vom Schweregrad. Es wurden ausschließlich nicht schwerwiegende UE erhoben, welche zum Therapieabbruch oder einer Dosisanpassung führten oder zu einer vom pharmazeutischen Unternehmer prädefinierten Auswahl von UE gehörten. Dieses Vorgehen kann dazu führen, dass häufige, patientenrelevante nicht schwerwiegende UE in der Studie nicht systematisch identifiziert werden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigte sich in der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich in der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UEs

Genitalinfektionen und Harnwegsinfektionen

Die zu den Komplexen Genitalinfektion und Harnwegsinfektion gehörenden UEs sind nicht als UE von speziellem Interesse (UESI) in den Studienprotokollen aufgeführt. Es ist daher davon auszugehen, dass nicht schwerwiegende UEs nicht vollständig erhoben wurden. Da im Anwendungsgebiet primär nicht schwerwiegende Genitalinfektionen und

Harnwegsinfektionen zu erwarten sind, sind die Angaben zu den diesen UEs somit nicht verwertbar.

Diabetische Ketoacidosen

Diabetische Ketoacidosen traten in der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF in keinem der beiden Behandlungsarme auf.

Thoraxschmerzen nicht kardial und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Für die Endpunkte „Thoraxschmerzen nicht kardial“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ zeigte sich in der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegt die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie DAPA-HF vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo (jeweils zusätzlich zu einer optimalen Standardtherapie der Herzinsuffizienz) über ca. 18 Monate bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV mit reduzierter Ejektionsfraktion untersuchte. Die relevante Teilpopulation (CKD-Teilpopulation) bilden die Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, die 41% der Gesamtpopulation der DAPA-HF-Studie ausmachen

In der Kategorie Mortalität zeigen sich für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich für den kombinierten Endpunkt ESRD und die Einzelkomponenten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin.

Hinsichtlich des Gesundheitszustands erhoben anhand des EQ-5D VAS zeigten sich für die Verbesserung um ≥ 15 Punkte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für die weiteren Endpunkte der Kategorie Morbidität, Myokardinfarkt und Schlaganfall, ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie Nebenwirkungen ist zu beachten, dass in der Studie DAPA-HF keine systematische Erhebung der UE unabhängig vom Schweregrad erfolgte. Es wurden ausschließlich nicht schwerwiegende UE erhoben, welche zum Therapieabbruch oder einer Dosisanpassung führten oder zu einer vom pharmazeutischen Unternehmer prädefinierten Auswahl von UE gehörten. Beim Endpunkt SUE zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin, sowie im Detail jeweils bei den spezifischen UE „Thoraxschmerzen nicht kardial“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und

Mediastinums“. Für den Endpunkt „Diabetische Ketoacidosen“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, da keine Ereignisse auftraten.

In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte von Dapagliflozin bei der Vermeidung von Gesamthospitalisierungen sowie bei den Vorteilen der Kategorie Nebenwirkungen (SUE) wird insgesamt ein geringer Zusatznutzen für Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Insgesamt weist die Studie DAPA-HF Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse zur CKD-Teilpopulation einschränken.

Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Unsicherheiten behaftet, die insbesondere daraus resultieren, dass trotz der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten keine detaillierten Informationen zu Therapieoptimierungen im Studienverlauf vorliegen, z.B. ob es sich bei den Therapieanpassungen um eine Neuintiierung, Dosissteigerung oder Dosisreduktion handelte.

Weitere Unsicherheiten ergeben sich daraus, dass keine Angaben über den Anteil von Patientinnen und Patienten mit einer Albuminurie vorliegen, da die UACR nicht gemessen wurde.

Des Weiteren können aufgrund der fehlenden systematischen Erhebung der UE unabhängig vom Schweregrad die Nebenwirkungen nicht vollständig beurteilt werden. Es fehlen Angaben zu nicht schwerwiegenden UEs, da ausschließlich nicht schwerwiegende UE erhoben wurden, welche zum Therapieabbruch oder einer Dosisanpassung führten oder zu einer vom pharmazeutischen Unternehmer prädefinierten Auswahl von UE gehörten.

Vor dem Hintergrund dieser Unsicherheiten wird daher die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Dapagliflozin. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet „Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für beide Patientengruppen a) und b) „eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie)“ vom G-BA bestimmt.

Zu Patientengruppe a)

Für diese Patientengruppe liegt die Studie DAPA-CKD vor, die Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo (jeweils zusätzlich zu einer optimalen Standardtherapie der Niereninsuffizienz) bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz untersuchte.

Für die Gesamtmortalität liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin vor.

Hinsichtlich Morbidität zeigen sich in den Endpunkten „ESRD“ und „Gesamthospitalisierung“ statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Dapagliflozin bei den SUE und im Detail bei spezifischen UE vor.

Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten insbesondere bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der Ausschöpfung von Optimierungsmöglichkeiten, des Ausschlusses von Patientinnen und Patienten mit Albuminurie mit UACR <200 mg/g und der fehlenden systematischen Erhebungen der UE unabhängig vom Schweregrad auf.

In der Gesamtschau der positiven Effekte unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten, stellt der G-BA einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Zu Patientengruppe b)

Für diese Patientengruppe liegen die Ergebnisse für die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF vor, welche Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo (jeweils zusätzlich zu einer optimalen Standardtherapie) bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV mit reduzierter Ejektionsfraktion untersuchte.

Für die Gesamtmortalität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich im Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin.

In der Kategorie Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Dapagliflozin bei den SUE und im Detail bei spezifischen UE vor.

Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten insbesondere bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der Ausschöpfung von Optimierungsmöglichkeiten, der fehlenden Angaben zum Anteil an Patientinnen und Patienten mit Albuminurie und der fehlenden systematischen Erhebungen der UE unabhängig vom Schweregrad auf.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Es wird hierbei nicht in die Patientenpopulationen a) und b) unterteilt, da keine Berechnungen differenziert nach der Komorbidität Herzinsuffizienz vorliegen.

Die Angaben folgen der Bewertung des IQWiG. Unsicherheiten bestehen insbesondere durch den Einschluss von allen Patientinnen und Patienten in den CKD-Stadien 1, 2 und 5. Insgesamt ist von einer Überschätzung der Patientenzahlen auszugehen.

2.3 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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2022). Da die zweckmäßige Vergleichstherapie für beide Patientenpopulationen (Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz mit oder ohne symptomatische/r, chronische/r Herzinsuffizienz) übereinstimmt, werden die Kosten hier zusammen dargestellt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie)“ sind viele und in ihrer Art sehr unterschiedliche Behandlungsoptionen umfasst. Die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz erfolgt insbesondere mit Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmern und Angiotensin II Rezeptorblockern (ARB).

Da die optimierte Standardtherapie der chronischen Niereninsuffizienz patientenindividuell erfolgt, können vorliegend keine konkreten Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie benannt werden. Darüber hinaus erfolgt optimierte zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Niereninsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen sowohl im Rahmen des zu bewertenden Arzneimittels Dapagliflozin als auch im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dapagliflozin	1 x täglich	365	1	365
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a) + b) Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz				
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dapagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) + b)					
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen

Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dapagliflozin	98 FTA	158,72 €	1,77 €	0,00 €	156,95 €
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) + b)					
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Tabax: 1. Februar 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Juli 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Die AG § 35a hat in ihrer Sitzung am 13. Juli 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst.

Am 25. August 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. August 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Dapagliflozin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. November 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Januar 2022 statt.

Mit Schreiben vom 11. Januar 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 28. Januar 2022 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Februar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juli 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

AG § 35a	13. Juli 2021	Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Januar 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Januar 2022 1. Februar 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Februar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Februar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken