

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Dapagliflozin

Vom 17. Februar 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	23
4.	Verfahrensablauf.....	23
5.	Beschluss	25
6.	Anhang	36
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	36
B.	Bewertungsverfahren	45
1.	Bewertungsgrundlagen	45
2.	Bewertungsentscheidung.....	45
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
2.2	Nutzenbewertung	45
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	46
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	47
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	51
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	52
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	52
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	54
5.1	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	54

5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.....	205
5.3	Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH	228
5.4	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH	235
5.5	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	246
5.6	Stellungnahme der Fachgesellschaften DDG, DGfN, DGK, DGIM	251
5.7	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	265
5.8	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	273
D.	Anlagen	278
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	278
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	296

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 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.

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

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) 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.

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

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 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.

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

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 $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, 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 $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ “ 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 $\geq 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ 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 ml/min/1,73 m², 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 § 130a 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 €
+ Standardtherapie	optimierte	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

5. Beschluss



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 15.03.2022 B3

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
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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 (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD)
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
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
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)
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				

Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
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> <p>j. Zur Berechnung der Effektschätzer wurde aufgrund von 0 Ereignissen in 1 Studienarm der Korrekturfaktor 0,5 verwendet.</p> <p>k. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)</p> <p>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 ≥ 40 ml/min/1,73 m² aufwiesen.</p> <p>m. 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; 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</p>					

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
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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 (%)	
Gesamt mortalität	962	k. A. 143 (14,9)	964	k. A. 168 (17,4)	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 (%)	
renale Morbidität (kombinierter Endpunkt) ^c (ergänzend dargestellt)	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 % (ergänzend dargestellt)	962	k. A. 7 (0,7)	964	k. A. 10 (1,0)	0,70 [0,27; 1,85]; 0,476
renaler Tod ^d (ergänzend dargestellt)	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
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 [0,75; 0,93]; < 0,001 AD = 7,5 %

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)
KCCQ	Keine Daten für relevante Teilpopulation berichtet.				

Nebenwirkungen

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)
UE	Endpunkt nicht erhoben ^g				
SUE ^j	960	277 (28,9)	962	322 (33,5)	0,86 [0,75; 0,99]; 0,029 AD = 4,6 %
Abbruch wegen UE ^j	960	36 (3,8)	962	30 (3,1)	1,20 [0,75; 1,94]; 0,447
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Genitalinfektionen (UEs)	keine verwertbaren Daten				
Harnwegsinfektionen (PT, UEs)	keine verwertbaren Daten				
Diabetische Ketoacidosen (UEs) ^h	960	0 (0)	962	0 (0)	–
Thoraxschmerzen nicht kardial (PT, SUEs)	960	1 (0,1)	962	10 (1,0)	0,10 [0,01; 0,78]; 0,007 ⁱ
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)	960	22 (2,3)	962	53 (5,5)	0,42 [0,26; 0,68]; < 0,001 ⁱ
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 b. definiert als bestätigt anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m ² oder chronische Dialyse-Behandlung oder Erhalt eines Nierentransplantats					

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)
<p>c. Der kombinierte Endpunkt umfasst bestätigt anhaltende Reduzierung der eGFR um $\geq 50\%$, 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
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

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses 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 Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Dapagliflozin

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

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



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
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 (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD)
Gesamtmortalität	2 152	k. A. 101 (4,7)	2 152	k. A. 146 (6,8)	0,69 [0,53; 0,89]; 0,003 AD = 2,1 %

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 (ergänzend dargestellt)	2 152	k. A. 142 (6,6)	2 152	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)	2 152	k. A. 112 (5,2)	2 152	k. A. 201 (9,3)	0,53 [0,42; 0,67]; < 0,001 AD = 4,1 %
renaler Tod ^d (ergänzend dargestellt)	2 152	k. A. 2 (0,1)	2 152	k. A. 6 (0,3)	0,34 [0,07; 1,70]; 0,170
ESRD ^b	2 152	k. A. 109 (5,1)	2 152	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	2 152	k. A. 84 (3,9)	2 152	k. A. 120 (5,6)	0,67 [0,51; 0,88]; 0,004 AD = 1,7 %

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



chronische Dialyse-Behandlung	2 152	k. A. 68 (3,2)	2 152	k. A. 99 (4,6)	0,66 [0,49; 0,90]; 0,008 AD = 1,4 %
Erhalt eines Nierentransplantats	2 152	k. A. 3 (0,1)	2 152	k. A. 8 (0,4)	0,35 [0,09; 1,32]; 0,105
Gesamthospitalisierungen	2 152	k. A. 567 (26,3)	2 152	k. A. 664 (30,9)	0,83 [0,74; 0,93]; 0,001
Myokardinfarkt ^e	2 152	k. A. 40 (1,9)	2 152	k. A. 37 (1,7)	1,07 [0,69; 1,68]; 0,761
Schlaganfall ^f	2 152	k. A. 43 (2,0)	2 152	k. A. 43 (2,0)	0,99 [0,65; 1,51]; 0,967
		Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie	Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	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	2 152	523 (24,3)	2 152	595 (27,6)	0,88 [0,79; 0,97]; 0,012 ^g AD = 3,3 %

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	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	2 152	509 (23,7)	2 152	535 (24,9)	0,95 [0,86; 1,06]; 0,355
MCS	2 152	538 (25,0)	2 152	564 (26,2)	0,95 [0,86; 1,06]; 0,364
Krankheitslast der Niereninsuffizienz	2 152	613 (28,5)	2 152	598 (27,8)	1,03 [0,93; 1,13]; 0,611
Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz	2 152	307 (14,3)	2 152	352 (16,4)	0,87 [0,76; 1,00]; 0,057
Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben	2 152	367 (17,1)	2 152	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	2 149	550 (25,6)	2 149	631 (29,4)	0,87 [0,79; 0,96]; 0,006 AD = 3,8 %
Abbruch wegen UE ^m	2 149	99 (4,6)	2 149	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	2 149	0 (0)	2 149	2 (0,1)	0,20 [0,01; 4,16] ^j ; 0,212 ^k
Pneumonie (PT, SUEs)	2 149	44 (2,0)	2 149	70 (3,3)	0,63 [0,43; 0,91]; 0,014 ^k
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, SUEs)	2 149	49 (2,3)	2 149	84 (3,9)	0,58 [0,41; 0,83]; 0,002 ^k

a HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Randomisierungsstrata T2DM zu Baseline (ja vs. nein) und UACR ($\leq 1\ 000$ mg/g vs. $> 1\ 000$ mg/g) als Faktoren und Baseline eGFR als Kovariable

b definiert als bestätigt anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m² oder chronische Dialyse-Behandlung oder Erhalt eines Nierentransplantats

c Der kombinierte Endpunkt umfasst bestätigt anhaltende Reduzierung der eGFR um ≥ 50 %, ESRD und renaler Tod.

d Todesfälle aufgrund ungeklärter Ursache wurden in beiden Studien als kardiovaskuläre Todesfälle, jedoch nicht als renale Todesfälle, gewertet.

e tödliche und nicht tödliche Ereignisse

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.

g Effektschätzung und p-Wert aus seiner logistischen Regression, adjustiert bezüglich des Baselinewertes

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.

i Analysiert wurden wahrscheinliche und definitive diabetische Ketoacidosen, adjustiert durch ein Endpunktkomitee.

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 ≥ 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 = Nierenkrankung 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 (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD)
Gesamtmortalität	962	k. A. 143 (14,9)	964	k. A. 168 (17,4)	0,85 [0,68; 1,07]; 0,162

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 (ergänzend dargestellt)	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 % (ergänzend dargestellt)	962	k. A. 7 (0,7)	964	k. A. 10 (1,0)	0,70 [0,27; 1,85]; 0,476
renaler Tod ^d (ergänzend dargestellt)	962	k. A. 0 (0)	964	k. A. 1 (0,1)	n. b.

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



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 ^f	962	k. A. 22 (2,3)	964	k. A. 23 (2,4)	0,95 [0,53; 1,70]; 0,860	
		Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^f	845	241 (28,5)		218 (26,1)		1,09 [0,93; 1,28]; 0,267
Gesamthospitalisierungen	960	367 (38,2)		440 (45,7)		0,84 [0,75; 0,93]; < 0,001 AD = 7,5 %

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)

KCCQ Keine Daten für relevante Teilpopulation berichtet.

Nebenwirkungen

	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)
UE	Endpunkt nicht erhoben ^g				
SUE ^l	960	277 (28,9)	962	322 (33,5)	0,86 [0,75; 0,99]; 0,029 AD = 4,6 %
Abbruch wegen UE ^l	960	36 (3,8)	962	30 (3,1)	1,20 [0,75; 1,94]; 0,447



Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Genitalinfektionen (UEs)	keine verwertbaren Daten				
Harnwegsinfektionen (PT, UEs)	keine verwertbaren Daten				
Diabetische Ketoacidosen (UEs) ^h	960	0 (0)	962	0 (0)	–
Thoraxschmerzen nicht kardial (PT, SUEs)	960	1 (0,1)	962	10 (1,0)	0,10 [0,01; 0,78]; 0,007 ⁱ
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)	960	22 (2,3)	962	53 (5,5)	0,42 [0,26; 0,68]; < 0,001 ⁱ

- 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
- b definiert als bestätigt anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m² oder chronische Dialyse-Behandlung oder Erhalt eines Nierentransplantats
- c Der kombinierte Endpunkt umfasst bestätigt anhaltende Reduzierung der eGFR um ≥ 50 %, ESRD und renaler Tod.
- d Todesfälle aufgrund ungeklärter Ursache wurden in beiden Studien als kardiovaskuläre Todesfälle, jedoch nicht als renale Todesfälle, gewertet.
- e tödliche und nicht tödliche Ereignisse
- 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.
- 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.
- h Analysiert wurden wahrscheinliche und definitive diabetische Ketoacidosen, adjudiziert durch ein Endpunktcommittee.
- i eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)
- j 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 = Nierenkrankung 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

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 – 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



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

- 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
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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 26. August 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Dapagliflozin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 27. Januar 2022 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz (CKD))



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz (CKD))

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Dapagliflozin
- **Handelsname:** Forxiga
- **Therapeutisches Gebiet:** Chronische Niereninsuffizienz (CKD) (Krankheiten des Urogenitalsystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-09-01-D-713)

Modul 1

(pdf 550,16 kB)

Modul 2

(pdf 585,61 kB)

Modul 3

(pdf 1,60 MB)

Modul 4A

(pdf 20,56 MB)

Modul 4A – Anhang 4-G

(pdf 71,65 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 1,11 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Dapagliflozin (Forxiga®)

Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung

zweckmäßige Vergleichstherapie für Dapagliflozin:

- Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen.

Stand der Information: Juli 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 1,25 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2021
 - Mündliche Anhörung: 10.01.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.01.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.12.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Dapagliflozin - 2021-09-01-D-713*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 10.01.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.01.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.12.2012 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
[Verfahren vom 01.01.2018 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
[Verfahren vom 01.05.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.07.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Januar 2022 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Dapagliflozin**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	22.12.2021
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	20.12.2021
Novo Nordisk Pharma GmbH	08.12.2021
Bayer Vital GmbH	16.12.2021
Novartis Pharma GmbH	17.12.2021
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreis- laufforschung (DGK) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	21.12.2021
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	21.12.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.12.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AstraZeneca GmbH						
Frau Dr. Shekarriz	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Arnold	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Rohwedder	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Schulze	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Herr Prof. Mühlbauer	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Wille	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Frau Dr. Stückemann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Kuckelsberg	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bayer Vital GmbH						
Herr Dr. Kuklan	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. von der Osten	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Novartis Pharma GmbH						
Frau Wilmer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Merkel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fachgesellschaften						
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Herr Prof. Dr. Müller-Wieland	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Gallwitz	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)						
Herr Prof. Dr. Galle	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Frau Dr. Kulschewski	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)						
Herr Prof. Dr. Marx	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)						
Herr Prof. Dr. Sauerbruch	ja	ja	ja	nein	ja	nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Frau Hein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Urbisch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	22. Dezember 2021
Stellungnahme zu	Dapagliflozin/Forxiga® IQWiG-Bericht – Nr. 1250 Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Auftrag A21-109 Version 1.0 Stand: 29. November 2021 Veröffentlichung: 01. Dezember 2021
Stellungnahme von	<i>AstraZeneca GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch V zu der am 01.12.2021 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Dapagliflozin (Forxiga®) Stellung. AstraZeneca ist als zuständiger pharmazeutischer Unternehmer für das Arzneimittel Forxiga® direkt betroffen.</p> <p>Dapagliflozin wurde im Jahr 2012 als erster selektiver Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (SGLT-2)-Inhibitor zur Behandlung von erwachsenen PatientInnen mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) eingeführt. Im Jahr 2020 wurde die Zulassung um die Behandlung von erwachsenen PatientInnen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) erweitert. Am 05.08.2021 erfolgte im Rahmen einer Indikationserweiterung die Zulassung von Dapagliflozin zur Behandlung von erwachsenen PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD).</p> <p>Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vergebene zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Anwendungsgebiet ist eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen (1). Gemäß dem Stand der medizinischen Erkenntnisse und Leitlinienempfehlungen umfasst die Behandlung der CKD den Einsatz von ACE-Hemmern (ACE-I) oder Angiotensin-II-Rezeptorblockern (ARBs), insofern diese in Frage kommen und nicht kontraindiziert oder unverträglich sind. Ferner erfolgt eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankung sowie vorhandener Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen. Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist hierbei zu berücksichtigen (1).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die CKD ist eine chronisch-progrediente Erkrankung, und geht mit einem signifikant erhöhten Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen, und einer insgesamt deutlich erhöhten Gesamtsterblichkeit einher. Gleichzeitig weisen betroffene PatientInnen stark belastende Krankheitssymptome und Komorbiditäten auf (2-4). Die mitunter einschneidendste Folgekomplikation der Erkrankung ist jedoch das terminale Nierenversagen, welche mit einer chronischen Dialysepflicht oder der Notwendigkeit einer Nierentransplantation einhergeht. Diese späten und schwerwiegenden Folgeerscheinungen führen dazu, dass die Lebensqualität der betroffenen PatientInnen stark eingeschränkt ist (5, 6).</p> <p>Daher ist das Ziel der Therapie einer CKD, einerseits das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen und andererseits die kardiovaskuläre Morbidität als auch die renale Morbidität sowie die Gesamtsterblichkeit zu reduzieren. Es besteht ein hoher Bedarf für medikamentöse Maßnahmen, die, zusätzlich zur Behandlung der häufigen Komorbiditäten, gezielt zur Behandlung der CKD eingesetzt werden können.</p> <p>Dapagliflozin kann als neu zugelassenes Medikament für die Behandlung der CKD das Risiko für den frühzeitigen Tod, sowie für das Auftreten von renalen und kardiovaskulären Folgekomplikationen statistisch signifikant reduzieren. Zudem weist Dapagliflozin ein gutes Sicherheitsprofil auf, was im Einklang mit den Ergebnissen früherer Studien steht.</p> <p>Im Rahmen der Zulassungsstudie DAPA-CKD konnten unter zusätzlicher Gabe von Dapagliflozin zur bestehenden Hintergrundtherapie der CKD und häufiger Komorbiditäten ausschließlich positive Effekte gezeigt werden.</p> <p>Die DAPA-CKD Studie ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3b-Studie, welche erwachsene CKD-PatientInnen mit Niereninsuffizienz ($eGFR \leq 75$ und ≥ 25 mL/min/1,73 m²) und Albuminurie (UACR ≥ 200 und ≤ 5.000 mg/g) mit oder ohne T2DM untersuchte. Es wurden 4.304 PatientInnen im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Behandlung erfolgte mit 10 mg Dapagliflozin oder Placebo, zusätzlich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie gemäß dem Stand der</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>medizinischen Erkenntnisse (Standard-of-Care, SoC) zur Behandlung von Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen wie T2DM, Hypertonie oder Dyslipidämie.</p> <p>Unter anderem zeigte sich in der DAPA-CKD Studie unter zusätzlicher Gabe von Dapagliflozin zur bestehenden Hintergrundtherapie der CKD und häufiger Komorbiditäten (SoC) gegenüber Placebo + SoC eine statistisch signifikante Reduktion</p> <ul style="list-style-type: none">• der Gesamtmortalität um 31 % (HR [95 %-KI]: 0,687 [0,533; 0,885]; p = 0,003);• des renal kombinierten Endpunkts aus einer $\geq 50\%$igen Reduzierung der eGFR, einer Niereninsuffizienz im Endstadium (ESRD), renalem Tod oder kardiovaskulärem (CV) Tod um 39 % (HR [95 %-KI]: 0,606 [0,507; 0,725]; p < 0,001);• der Zeit bis zur ESRD um 36 % (HR [95 %-KI]: 0,644 [0,505; 0,822]; p < 0,001), sowie der Einzelkomponenten<ul style="list-style-type: none">○ chronische Dialyse-Behandlung um 34 % (HR [95 %-KI]: 0,660 [0,485; 0,899]; p = 0,008) und○ anhaltende eGFR von < 15 mL/min/1,73 m² um 33 % (HR [95 %-KI]: 0,668 [0,505; 0,884]; p = 0,004);• sowie von Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen um 49 % (HR [95 %-KI]: 0,510 [0,343; 0,759]; p < 0,001) und Gesamthospitalisierungen um 17 % (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,74; 0,93]; p = 0,0011). <p>Gleichzeitig war das Risiko einer Verschlechterung der Lebensqualität der PatientInnen unter Dapagliflozin hinsichtlich der Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben (gemessen anhand des validierten Fragebogens Kidney Disease Quality of Life-36, KDQOL-36) signifikant reduziert (Anteil an PatientInnen mit Verschlechterung um 15 Punkte, RR [95 %-KI]: 0,870 [0,766; 0,987]; p = 0,030), was aufgrund des progredienten Charakters der Erkrankung besonders relevant für die Patienten ist.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zudem traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse statistisch signifikant seltener im Dapagliflozin-Arm auf (RR [95 %-KI]: 0,883 [0,803; 0,970]; p = 0,009, relative Risikoreduktion um 12 %).</p> <p>Auf Grundlage der DAPA-CKD Studie stellt das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin bei PatientInnen mit CKD ohne symptomatische, chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität fest.</p> <p>Der vom IQWiG für die Nutzenbewertung in der Indikation CKD herangezogene Studienpool umfasst neben der DAPA-CKD Studie auch die CKD-Teilpopulation der DAPA-HF Studie (7).</p> <p>Bei der DAPA-HF Studie handelt es sich um eine multizentrische, ereignisgesteuerte, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Schwesterstudie der DAPA-CKD, in die 4.744 erwachsene PatientInnen mit symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion eingeschlossen wurden. Die Behandlung erfolgte mit 10 mg Dapagliflozin oder Placebo, jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie gemäß relevanten Leitlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten sowie bei Bedarf des T2DM (SoC). Die CKD-Teilpopulationen wurden im der Bewertung zugrundeliegenden Dossier orientierend an der Leitlinie der Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) definiert, wonach eine CKD vorliegt, wenn die PatientInnen eine eGFR < 60 mL/min/1,73 m² und/oder eine UACR > 30 mg/g aufweisen (8). Da in der DAPA-HF Studie die UACR nicht gemessen wurde, erfolgte die Selektion der CKD-PatientInnen der DAPA-HF Studie basierend auf dem eGFR-Kriterium (eGFR < 60 mL/min/1,73 m²). Anhand dieses Kriteriums wurden rund 41 % der PatientInnen (1.926 PatientInnen), die neben einer Herzinsuffizienz eine CKD aufwiesen, identifiziert.</p> <p>Auf Grundlage der CKD-Teilpopulation der DAPA-HF Studie stellt das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dapagliflozin bei PatientInnen mit CKD und mit gleichzeitig symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz als Komorbidität fest.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Darüber hinaus präsentiert AstraZeneca im Nutzendossier auch die CKD-Teilpopulation der Studie DECLARE-TIMI 58, die Daten zu 5.916 PatientInnen mit einer eGFR < 60 mL/min/1,73 m² und/oder einer UACR > 30 mg/g liefert. Aus Sicht des IQWiG ist die DECLARE-TIMI 58 Studie aufgrund einer nicht hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht geeignet. In der DELCARE-TIMI 58 Studie erhielten T2DM-PatientInnen mit erhöhtem CV-Risiko eine patientenindividuelle antidiabetische und auf die Risikofaktoren und Begleiterkrankungen abgestimmte Therapie. Aus Sicht von AstraZeneca ist die Vergleichstherapie der DECLARE-TIMI 58 Studie, im Einklang mit der bereits durch den G-BA vorgenommenen Bewertung der Studie im Indikationsgebiet Diabetes mellitus Typ-2, als sachgemäß und die CKD-Teilpopulation der DECLARE-TIMI 58 Studie in der Indikation erwachsene PatientInnen mit CKD als bewertungsrelevant zu erachten.</p> <p>Auf dieser Grundlage ist demnach aus Sicht von AstraZeneca auch die im Nutzendossier präsentierte IPD Metaanalyse aus der Gesamtpopulation der DAPA-CKD Studie und den CKD-Teilpopulationen der DAPA-HF und DECLARE-TIMI 58 Studien als bewertungsrelevant zu erachten.</p> <p>Zusammen mit den Ergebnissen der DAPA-CKD Studie zu insgesamt 4.304 PatientInnen liegen somit insgesamt Daten zu 12.128 CKD-PatientInnen der drei Studien (DAPA-CKD Studie, sowie der CKD-Teilpopulationen der DAPA-HF und DECLARE-TIMI 58 Studien) vor, die für die Ableitung des Zusatznutzen relevant sind.</p> <p>Das IQWiG weist in seiner Nutzenbewertung für PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz ohne symptomatische, chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen sowie für PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz mit zusätzlich chronischer Herzinsuffizienz einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dapagliflozin aus. In der Gesamtschau liegen dieser Beurteilung ausschließlich positive Effekte von Dapagliflozin gegenüber der optimierten Standardtherapie zu Grunde. Nach Ansicht des IQWiG ergeben</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sich verschiedene Aspekte, welche die Aussagesicherheit der vorliegenden Studien für die Nutzenbewertung einschränken. Daher stuft das Institut die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf einen Anhaltspunkt herab. Gleichzeitig kommt das IQWiG zu einem unterschiedlichen Bewertungsergebnis bei PatientInnen mit CKD mit, bzw. ohne gleichzeitig vorliegende chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität.</p> <p>AstraZeneca geht in der vorliegenden Stellungnahme auf die vom IQWiG genannten Aspekte ein und begründet im Einzelnen, dass zum einen die Ergebnissicherheit als Beleg einzustufen ist und zum anderen, abweichend zur Einschätzung des IQWiG, der bereits im Nutzendossier dargelegte erhebliche Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der CKD-PatientInnen ohne eine Unterteilung der Population nach Herzinsuffizienz als Komorbidität abzuleiten ist.</p> <p>AstraZeneca nimmt zu den folgenden spezifischen Aspekten Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Aufteilung der Population in zwei Teilpopulationen (PatientInnen mit CKD ohne bzw. mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz)2. Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der DAPA-CKD Studie und DAPA-HF Studie3. Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KDQOL-36)4. Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UE)5. Erhebung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS)6. Subgruppenanalysen7. Aussagesicherheit des Zusatznutzens8. Kostenberechnung der Therapie für die GKV – Verbrauch9. Anzahl PatientInnen in der GKV-Zielpopulation <p>A.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	
S. 7, Z. 14 ff und S. 36, Z. 15 ff	<p>1. Aufteilung der Population in zwei Teilpopulationen (PatientInnen mit CKD ohne bzw. mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz)</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„[...] Für die vorliegende Nutzenbewertung ist davon auszugehen, dass die in den Studien DAPA-CKD und DAPA-HF eingesetzte Begleitbehandlung der Niereninsuffizienz und der Komorbiditäten nur mit Einschränkungen eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne einer optimierten Standardtherapie darstellt.“ [...]</i></p> <p><i>„Für Patientinnen und Patienten mit einer zusätzlichen Herzinsuffizienz als Komorbidität ist außerdem unklar, inwiefern sich der möglicherweise zu geringe Anteil an Patientinnen und Patienten (nach den neuen Empfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie Version 3 [23] nur bezogen auf den Vergleichsarm), die auf eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan umgestellt wurden, bzw. dass SGLT2-Inhibitoren untersagt waren, auf die Effekte zu den patientenrelevanten Endpunkten auswirkt. Da in der Studie DAPA-HF alle Patientinnen und Patienten eine symptomatische, chronische Herzinsuffizienz zeigten, lassen sich die Effekte zu den einzelnen Endpunkten für die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF nicht quantifizieren [...]“</i></p>	<p>Zur Aufteilung der Patientenpopulation</p> <p>Die Patientenpopulationen der Studie DAPA-CKD und der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF unterscheiden sich in mehreren relevanten Punkten.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„[...] Da in der Studie DAPA-HF alle Patientinnen und Patienten eine symptomatische, chronische Herzinsuffizienz zeigten, lassen sich die Effekte zu den einzelnen Endpunkten für die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF nicht quantifizieren. In der Studie DAPA-CKD lag hingegen nur bei 11 % der Studienpopulation eine Herzinsuffizienz vor. [...]“</i></p> <p><i>„[...] Zur Ableitung, beispielsweise eines Zusatznutzens, werden daher aufgrund des unterschiedlichen Anteils an Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz die Studienpopulation der DAPA-CKD und die die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF getrennt betrachtet.“</i></p> <p>Position von AstraZeneca:</p> <p>AstraZeneca folgt nicht der Auffassung des IQWiG bezüglich der separaten Bewertung des Zusatznutzens von CKD-PatientInnen mit bzw. ohne chronische, symptomatische Herzinsuffizienz als Komorbidität.</p> <p>Die positiven Therapieeffekte von Dapagliflozin traten in der DAPA-CKD Studie sowie der CKD-Teilpopulation der DAPA-HF Studie, als auch der IPD Metaanalyse basierend auf den CKD-Populationen der DAPA-CKD, DAPA-HF und DECLARE-TIMI 58 Studien, jeweils unabhängig von vorliegenden Komorbiditäten auf. Insbesondere konnten gleichgerichtete Therapieeffekte für CKD-PatientInnen mit und ohne Herzinsuffizienz als Komorbidität gezeigt werden.</p> <p>So zeigten die Subgruppenanalysen in der DAPA-CKD Studie für die wichtigsten Endpunkte der Nutzenbewertung keine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal einer Herzinsuffizienz zu Baseline, u. a.:</p>	<p>DAPA-HF-Studie um die Zulassungsstudie in der Indikation chronische Herzinsuffizienz handelt.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität: p-Interaktionsterm = 0,390 • Zeit bis zur ESRD: p-Interaktionsterm = 0,460 <ul style="list-style-type: none"> ○ Einzelkomponente chronische Dialyse-Behandlung: p-Interaktionsterm = 0,733 ○ Einzelkomponente anhaltende eGFR von < 15 mL/min/1,73 m²: p-Interaktionsterm = 0,473 • Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz: p-Interaktionsterm = 0,283 • Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand KDQOL-36 <ul style="list-style-type: none"> ○ Physical Component Summary, PCS: p-Interaktionsterm = 0,100 ○ Mental Component Summary, MCS: p-Interaktionsterm = 0,863 ○ Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz: p-Interaktionsterm = 0,576 ○ Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben: p-Interaktionsterm = 0,881 • Abbruch wegen UEs: p-Interaktionsterm = 0,589 <p>Lediglich für den Endpunkt zu schwerwiegenden UE war der p-Interaktionsterm (= 0,015) signifikant. Die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen der DAPA-CKD Studie zeigen eindrucksvoll, dass keine fazitrelevante Effektmodifikation durch eine gleichzeitig vorliegende Herzinsuffizienz als Komorbidität vorliegt (ausführliche Darstellung siehe Anhang Tabelle 1) und somit alle CKD-PatientInnen von einer Behandlung mit Dapagliflozin gleichermaßen profitieren.</p> <p>Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in den Subgruppenanalysen zur Herzinsuffizienz als Komorbidität aus der IPD Metaanalyse der DAPA-CKD Studie und den CKD-Teilpopulationen der DAPA-HF und DECLARE-TIMI 58 Studien mit Daten zu insgesamt 12.128 CKD-PatientInnen wider (siehe Anhang Tabelle 2), u. a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität: p-Interaktionsterm = 0,7899 • ESRD: p-Interaktionsterm = 0,6651 <ul style="list-style-type: none"> ○ Einzelkomponente chronische Dialyse-Behandlung: p-Interaktionsterm = 0,4531 	<p>symptomatische, chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität und b) Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz mit zusätzlich symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz als Komorbidität.</p>
---	---

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Einzelkomponente anhaltende eGFR von < 15 mL/min/1,73 m²: p-Interaktionsterm = 0,7719 ● Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz: p-Interaktionsterm = 0,4202 ● Schwerwiegende UE: p-Interaktionsterm = 0,9591 ● Abbruch wegen UEs: p-Interaktionsterm = 0,7581 <p>Die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen der IPD Metaanalyse bestätigen analog zu den zuvor dargestellten Subgruppenanalysen aus der DAPA-CKD Studie, dass keine Effektmodifikation durch eine gleichzeitig vorliegende Herzinsuffizienz als Komorbidität vorliegt und somit alle CKD-PatientInnen von einer Behandlung mit Dapagliflozin gleichermaßen profitieren.</p> <p>Übereinstimmend konnte in einer Publikation zur DAPA-HF Studie bei einem Patientenkollektiv, bei dem zusätzlich zu einer chronischen Herzinsuffizienz auch eine CKD (eGFR < 60 mL/min/1,73 m²) vorlag, über alle Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkte hinweg ein gleichgerichteter Behandlungseffekt analog zu PatientInnen der DAPA-HF Studie ohne CKD (eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m²) nachgewiesen werden (9).</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese gleichgerichteten Effekte zeigten sich auch in den Subgruppenanalysen zur eGFR (< 60 ml/min/1,73 m² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m²) für die Gesamtpopulation der DAPA-HF (siehe Anhang Tabelle 3), die für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin in der Indikation chronische HFrEF zur Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens von Dapagliflozin herangezogen wurden (10). Im Einklang mit den zuvor gezeigten Subgruppenergebnissen lag auch hier keine Effektmodifikation hinsichtlich des Behandlungsvorteils von Dapagliflozin bei PatientInnen, die zusätzlich zur symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz eine CKD aufwiesen oder nicht, vor. Der G-BA Beschluss zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin bei Erwachsenen mit symptomatischer chronischer HFrEF untermauert dieses Ergebnis, da auch der G-BA den Zusatznutzen bereits für die Gesamtpopulation der DAPA-HF Studie unabhängig von der Nierenfunktion und für alle PatientInnen als beträchtlich festgestellt hat (11).</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse aus den zuvor genannten Studien DAPA-CKD, sowie DAPA-HF und DECLARE-TIMI 58, und deren metaanalytischer Zusammenfassung für die Zielpopulation der CKD zeigt sich, dass keine Effektmodifikation und somit kein fazitrelevanter Behandlungsunterschied bei PatientInnen mit CKD mit, bzw. ohne gleichzeitig vorliegender Herzinsuffizienz als Komorbidität vorliegt, und somit alle CKD-PatientInnen in der Zielpopulation von einer Behandlung mit Dapagliflozin gleichermaßen profitieren.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es zeigt sich kein Unterschied hinsichtlich des Behandlungseffekts von Dapagliflozin bei PatientInnen mit einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD) mit, bzw. ohne zusätzlicher symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz als</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Komorbidität. Die in der vorliegenden Stellungnahme präsentierten Subgruppenanalysen zur DAPA-CKD Studie, sowie zu den 12.128 CKD-PatientInnen der IPD Metaanalyse aus der DAPA-CKD Studie und den CKD-Teilpopulationen aus den DAPA-HF und DECLARE-TIMI 58 Studien, zeigen, dass das Subgruppenmerkmal Herzinsuffizienz als Komorbidität keinen Einfluss auf die Studienergebnisse hatte. Die Ergebnisse waren stets gleichgerichtet zugunsten von Dapagliflozin, und es zeigte sich keine fazitrelevante Subgruppeninteraktion durch das Merkmal Herzinsuffizienz zu Studienbeginn.</p> <p>Publizierte Subgruppenanalysen zur DAPA-HF Studie bestätigen dieses Ergebnis und zeigen gleichermaßen, dass die positiven Effekte von Dapagliflozin hinsichtlich der Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz und gleichzeitiger CKD gleichermaßen vorliegen wie bei HF-PatientInnen ohne CKD. Der vom G-BA festgestellte beträchtliche Zusatznutzen von Dapagliflozin bei PatientInnen mit HFREF, der sich aus der Nutzenbewertung dieser Studiendaten ergab, wurde dementsprechend auch bereits durch den G-BA für die Gesamtpopulation abgeleitet und als beträchtlich eingestuft. Eine Unterteilung hinsichtlich PatientInnen mit einer zusätzlich vorliegender CKD wurde auf Grundlage der Daten nicht vorgenommen (11).</p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca ist der Zusatznutzen in der vorliegenden Indikation zur Behandlung von erwachsenen PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz für die gesamte Population der PatientInnen mit CKD, unabhängig vom Vorliegen einer zusätzlich symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz als Komorbidität abzuleiten.</p> <p>Der Zusatznutzen ist dabei auf Basis der Gesamtpopulation der CKD-PatientInnen auf Grundlage der Ergebnisse der DAPA-CKD Studie, sowie der</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>IPD Metaanalyse, als erheblich einzustufen. Insbesondere konnte auf Grundlage der Ergebnisse zur Reduktion der Gesamtmortalität, sowie weiterer statistisch signifikanter Behandlungsvorteile in den Endpunktkategorien zur renalen und kardiovaskulären Morbidität (u. a. Zeit bis zur ESRD und deren Einzelkomponente Reduktion der Notwendigkeit einer chronischen Dialysebehandlung, sowie die Reduktion von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz), Lebensqualität (KDQOL-36), sowie Sicherheit (Reduktion von SUE), gemäß Verfahrensordnung des G-BA eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1, insbesondere eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen, eine für die PatientInnen spürbare Linderung der Erkrankung, sowie eine weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen (SUE) gezeigt werden (12).</p>	
<p>S. 6, Z. 16 ff</p>	<p>2. Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den DAPA-CKD und DAPA-HF Studien</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><u>2.1 Anpassung der Begleittherapie</u></p> <p><i>„In den eingeschlossenen Studien ist die Vergleichstherapie nur mit Einschränkungen eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Maßgebliche Einschränkungen in der Umsetzung der</i></p>	<p><i>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DAPA-CKD</i></p> <p>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.</p> <p>In der Studie sollten die Patientinnen und Patienten eine patientenindividuelle Standardtherapie gemäß lokalen Leitlinien sowohl für die Behandlung der</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich daraus, dass der pU keine Daten vorlegt aus denen ersichtlich wird, ob und wie eine Therapie im Studienverlauf optimiert wurde.</i></p> <p><i>In den Studien DAPA-CKD und DAPA-HF sollten die Patientinnen und Patienten eine patientenindividuelle Standardtherapie nach lokalen Leitlinien erhalten. Dies galt für die Behandlung der Niereninsuffizienz sowie für die Behandlung von Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen oder Diabetes mellitus Typ 2. In beiden Studien sollten alle Patientinnen und Patienten ≥ 4 Wochen vor Studieneinschluss mit ACE-Hemmern oder ARBs bzw. Sacubitril / Valsartan behandelt werden und es gab keine Einschränkungen bezüglich Therapiewechseln und Dosisanpassungen der Hintergrundtherapie. Der pU legt jedoch keine Angaben zur Therapieoptimierung im Studienverlauf vor. Somit bleibt weitestgehend unklar inwieweit Therapieoptimierungen im Studienverlauf in beiden Studien tatsächlich durchgeführt wurden.“</i></p> <p><u>2.2 Therapiewechsel auf ARNI in der CKD-Teilpopulation der DAPA-HF</u></p> <p><i>„In der Studie DAPA-HF lag bei allen Patientinnen und Patienten zusätzlich eine chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion vor. Patientinnen und Patienten, die trotz einer leitliniengerechten Therapie mit einem ACE-Hemmer oder einem ARB, einem Betablocker und einem MRA weiterhin Symptome zeigen, soll ein Wechsel von ACE-Hemmern / ARBs auf Sacubitril/Valsartan oder eine zusätzliche Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor empfohlen werden. Der empfohlene Therapiewechsel von ACE-Hemmern / ARBs auf Sacubitril/Valsartan</i></p>	<p>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).</p> <p>Nach leitliniengerechter Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz¹ 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</p>

¹ Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis; S3-Leitlinie. 2019.

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>wurde nur bei wenigen Patientinnen und Patienten durchgeführt: ca. 11 % der Patientinnen und Patienten der CKD-Teilpopulation waren zu Studieneinschluss mit Sacubitril/Valsartan vorbehandelt. SGLT2-Inhibitoren waren in der Studie DAPA-HF nicht erlaubt. Der pU legt keine weiterführenden Informationen zu dem geringen Anteil an mit Sacubitril/Valsartan behandelten Patientinnen und Patienten vor.“</i></p> <p>Position von AstraZeneca:</p> <p><u>Zu 2.1: Anpassung der Begleittherapie</u></p> <p>Gemäß Studienprotokoll konnten sowohl während der DAPA-CKD Studie als auch im Verlauf der DAPA-HF und DECLARE-TIMI 58 Studien die Therapien zur Behandlung der CKD, der Herzinsuffizienz sowie der Behandlung weiterer Komorbiditäten wie z. B. Diabetes mellitus patientenindividuell angepasst werden. Eine Therapieanpassung konnte sowohl durch Dosissteigerung, Neuintiierung oder Absetzen eines Medikaments zur kardiovaskulären, renalen und diabetesspezifischen Therapie erfolgen. Die Anpassungsraten im Studienverlauf der DAPA-CKD Studie sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 dargestellt.</p>	<p>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 Neuintiierung, Dosissteigerung oder Dosisreduktion handelt.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																			
	<p>Tabelle 1: Veränderung der renalen und kardiovaskulären Begleitmedikation im Studienverlauf der DAPA-CKD Studie</p> <table border="1" data-bbox="291 523 1361 1399"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 523 658 603">Wirkstoff</th> <th data-bbox="658 523 999 603">Dapagliflozin + SoC N = 2.149</th> <th data-bbox="999 523 1361 603">Placebo + SoC N = 2.149</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="291 603 1361 675">Neuinitierung oder Dosissteigerung oder Dosisreduktion der CKD- und CV-Medikation während der Studie; n/N^a (%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 675 658 746">CKD-Medikation und CV-Medikation gesamt^b</td> <td data-bbox="658 675 999 746">1.051/2.143 (49,0)</td> <td data-bbox="999 675 1361 746">1.062/2.142 (49,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 746 658 794">ACE-Hemmer</td> <td data-bbox="658 746 999 794">197/673 (29,3)</td> <td data-bbox="999 746 1361 794">207/678 (30,5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 794 658 842">ARB</td> <td data-bbox="658 794 999 842">423/1.441 (29,4)</td> <td data-bbox="999 794 1361 842">425/1.426 (29,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 842 658 890">Renin Inhibitor</td> <td data-bbox="658 842 999 890">1/3 (33,3)</td> <td data-bbox="999 842 1361 890">0/0 (0,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 890 658 938">ARNI</td> <td data-bbox="658 890 999 938">0/1 (0,0)</td> <td data-bbox="999 890 1361 938">1/2 (50,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 938 658 986">Kalziumkanalblocker</td> <td data-bbox="658 938 999 986">359/1.073 (33,5)</td> <td data-bbox="999 938 1361 986">339/1.108 (30,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 986 658 1034">Betablocker</td> <td data-bbox="658 986 999 1034">223/843 (26,5)</td> <td data-bbox="999 986 1361 1034">230/833 (27,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1034 658 1082">Diuretika</td> <td data-bbox="658 1034 999 1082">354/927 (38,2)</td> <td data-bbox="999 1034 1361 1082">353/953 (37,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1082 658 1129">Schleifendiuretika</td> <td data-bbox="658 1082 999 1129">197/522 (37,7)</td> <td data-bbox="999 1082 1361 1129">206/532 (38,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1129 658 1177">Diuretika - Thiazide</td> <td data-bbox="658 1129 999 1177">161/452 (35,6)</td> <td data-bbox="999 1129 1361 1177">150/454 (33,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1177 658 1225">MRA</td> <td data-bbox="658 1177 999 1225">31/109 (28,4)</td> <td data-bbox="999 1177 1361 1225">35/120 (29,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1225 658 1273">Andere Diuretika</td> <td data-bbox="658 1225 999 1273">2/13 (15,4)</td> <td data-bbox="999 1225 1361 1273">2/14 (14,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1273 658 1321">Phosphatbinder</td> <td data-bbox="658 1273 999 1321">7/23 (30,4)</td> <td data-bbox="999 1273 1361 1321">5/25 (20,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1321 658 1369">Kaliumbinder</td> <td data-bbox="658 1321 999 1369">18/51 (35,3)</td> <td data-bbox="999 1321 1361 1369">33/65 (50,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1369 658 1399">Antikoagulantien</td> <td data-bbox="658 1369 999 1399">182/1.022 (17,8)</td> <td data-bbox="999 1369 1361 1399">169/1.018 (16,6)</td> </tr> </tbody> </table>	Wirkstoff	Dapagliflozin + SoC N = 2.149	Placebo + SoC N = 2.149	Neuinitierung oder Dosissteigerung oder Dosisreduktion der CKD- und CV-Medikation während der Studie; n/N^a (%)			CKD-Medikation und CV-Medikation gesamt ^b	1.051/2.143 (49,0)	1.062/2.142 (49,6)	ACE-Hemmer	197/673 (29,3)	207/678 (30,5)	ARB	423/1.441 (29,4)	425/1.426 (29,8)	Renin Inhibitor	1/3 (33,3)	0/0 (0,0)	ARNI	0/1 (0,0)	1/2 (50,0)	Kalziumkanalblocker	359/1.073 (33,5)	339/1.108 (30,6)	Betablocker	223/843 (26,5)	230/833 (27,6)	Diuretika	354/927 (38,2)	353/953 (37,0)	Schleifendiuretika	197/522 (37,7)	206/532 (38,7)	Diuretika - Thiazide	161/452 (35,6)	150/454 (33,0)	MRA	31/109 (28,4)	35/120 (29,2)	Andere Diuretika	2/13 (15,4)	2/14 (14,3)	Phosphatbinder	7/23 (30,4)	5/25 (20,0)	Kaliumbinder	18/51 (35,3)	33/65 (50,8)	Antikoagulantien	182/1.022 (17,8)	169/1.018 (16,6)	<p>Trotz dieser verbleibenden Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die Studie DAPA-CKD für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p><i>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DAPA-HF</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>In der Studie DAPA-HF erhielten zu Studienbeginn ca. 81 % der Patientinnen und Patienten der CKD-</p>
Wirkstoff	Dapagliflozin + SoC N = 2.149	Placebo + SoC N = 2.149																																																			
Neuinitierung oder Dosissteigerung oder Dosisreduktion der CKD- und CV-Medikation während der Studie; n/N^a (%)																																																					
CKD-Medikation und CV-Medikation gesamt ^b	1.051/2.143 (49,0)	1.062/2.142 (49,6)																																																			
ACE-Hemmer	197/673 (29,3)	207/678 (30,5)																																																			
ARB	423/1.441 (29,4)	425/1.426 (29,8)																																																			
Renin Inhibitor	1/3 (33,3)	0/0 (0,0)																																																			
ARNI	0/1 (0,0)	1/2 (50,0)																																																			
Kalziumkanalblocker	359/1.073 (33,5)	339/1.108 (30,6)																																																			
Betablocker	223/843 (26,5)	230/833 (27,6)																																																			
Diuretika	354/927 (38,2)	353/953 (37,0)																																																			
Schleifendiuretika	197/522 (37,7)	206/532 (38,7)																																																			
Diuretika - Thiazide	161/452 (35,6)	150/454 (33,0)																																																			
MRA	31/109 (28,4)	35/120 (29,2)																																																			
Andere Diuretika	2/13 (15,4)	2/14 (14,3)																																																			
Phosphatbinder	7/23 (30,4)	5/25 (20,0)																																																			
Kaliumbinder	18/51 (35,3)	33/65 (50,8)																																																			
Antikoagulantien	182/1.022 (17,8)	169/1.018 (16,6)																																																			

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<table border="1"> <tr> <td>Jeglicher Thrombozytenaggregationshemmer</td> <td>157/952 (16,5)</td> <td>143/927 (15,4)</td> </tr> <tr> <td>Andere Antithrombotika</td> <td>31/109 (28,4)</td> <td>31/115 (27,0)</td> </tr> <tr> <td>Lipidsenker</td> <td>319/1.493 (21,4)</td> <td>347/1.490 (23,3)</td> </tr> <tr> <td>Statine</td> <td>272/1.393 (19,5)</td> <td>293/1.396 (21,0)</td> </tr> <tr> <td>Andere Lipidsenker</td> <td>84/320 (26,3)</td> <td>91/325 (28,0)</td> </tr> <tr> <td>ESA</td> <td>17/45 (37,8)</td> <td>16/44 (36,4)</td> </tr> </table>	Jeglicher Thrombozytenaggregationshemmer	157/952 (16,5)	143/927 (15,4)	Andere Antithrombotika	31/109 (28,4)	31/115 (27,0)	Lipidsenker	319/1.493 (21,4)	347/1.490 (23,3)	Statine	272/1.393 (19,5)	293/1.396 (21,0)	Andere Lipidsenker	84/320 (26,3)	91/325 (28,0)	ESA	17/45 (37,8)	16/44 (36,4)			<p>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.</p> <p>Es bestehen zudem Unsicherheiten, ob noch weitere Patientinnen und Patienten einen Therapiewechsel auf Sacubitril/Valsartan erhalten hätten können.</p>
Jeglicher Thrombozytenaggregationshemmer	157/952 (16,5)	143/927 (15,4)																				
Andere Antithrombotika	31/109 (28,4)	31/115 (27,0)																				
Lipidsenker	319/1.493 (21,4)	347/1.490 (23,3)																				
Statine	272/1.393 (19,5)	293/1.396 (21,0)																				
Andere Lipidsenker	84/320 (26,3)	91/325 (28,0)																				
ESA	17/45 (37,8)	16/44 (36,4)																				
	<p>Abkürzungen: ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme; ARB: Angiotensin-II-Rezeptorblocker, Sartane; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; CV: kardiovaskulär; ESA: Erythropoese-stimulierenden Agenzien; MRA: Mineralkortikoid Rezeptor Antagonist; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; SoC: Standard of Care.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).</p> <p>a: n definiert die Anzahl der PatientInnen, die zu einem beliebigen Zeitpunkt eine Neuintiierung oder Dosissteigerung oder Dosisreduktion der jeweiligen Medikation erhalten haben. N definiert die Anzahl der PatientInnen, die zu Studienbeginn das jeweilige Medikament bereits erhalten hatten und einen nicht-fehlenden Wert für die Dosierung aufweisen. N definiert die Anzahl der PatientInnen, die im Studienverlauf mit einem Medikament der jeweiligen Substanzklasse behandelt wurden.</p> <p>b: Gesamt ist definiert als der Anteil an PatientInnen, die eine Therapie mit einer der in der Tabelle genannten Substanzklassen erhalten haben.</p>																					

Tabelle 2: Veränderung der diabetesspezifischen Begleitmedikation im Studienverlauf der DAPA-CKD Studie

Wirkstoff	Dapagliflozin + SoC N = 2.149	Placebo + SoC N = 2.149
Neuinitiiierung oder Dosissteigerung oder Dosisreduktion der Diabetes-Medikation während der Studie; n/N^a (%)		
Diabetes-Medikation gesamt ^b	669/1.365 (49,0)	689/1.359 (50,7)
Insulin	429/813 (52,8)	396/784 (50,5)
Biguanide	223/634 (35,2)	225/616 (36,5)
Sulfonylharnstoffe	128/389 (32,9)	159/385 (41,3)
Alpha-Glukosidase-Hemmer	17/42 (40,5)	18/57 (31,6)
Thiazolidindione	14/53 (26,4)	11/38 (28,9)
DPP-4-Inhibitoren	112/364 (30,8)	114/378 (30,2)
GLP1-Analoga	25/63 (39,7)	31/59 (52,5)
Andere Diabetes-Medikation	6/35 (17,1)	16/54 (29,6)
<p>Abkürzungen: CKD: Chronische Niereninsuffizienz; DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; GLP1: Glucagon Like Peptid 1; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; SoC: Standard of Care.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).</p> <p>a: n definiert die Anzahl der PatientInnen, die zu einem beliebigen Zeitpunkt eine Neuinitiiierung oder Dosissteigerung oder Dosisreduktion der jeweiligen Medikation erhalten haben. N definiert die Anzahl der PatientInnen, die zu Studienbeginn das jeweilige Medikament bereits erhalten hatten und einen nicht-fehlenden Wert für die Dosierung aufweisen. N definiert die Anzahl der PatientInnen, die im Studienverlauf mit einem Medikament der jeweiligen Substanzklasse behandelt wurden.</p> <p>b: Gesamt ist definiert als der Anteil an PatientInnen, die eine Therapie mit einer der in der Tabelle genannten Substanzklassen erhalten haben.</p>		

Bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie wurde bei ungefähr der Hälfte aller PatientInnen der DAPA-CKD Studie im Studienverlauf die renale bzw.

Gemäß Leitlinienempfehlungen für Herzinsuffizienz² 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) 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.

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>kardiovaskuläre Begleitmedikation angepasst. Auch die diabetesspezifische Begleitmedikation wurde bei etwa der Hälfte der PatientInnen im Studienverlauf geändert. Dies verdeutlicht, dass die Option einer Therapieoptimierung der Hintergrundmedikation in der DAPA-CKD Studie in relevantem Ausmaß genutzt wurde. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde damit gemäß den Vorgaben des G-BA adäquat umgesetzt.</p> <p>In vergleichbarer Weise wurde auch in der DAPA-HF Studie von einer Optimierung der Hintergrundtherapie Gebrauch gemacht (siehe Tabelle 3 und Tabelle 4).</p> <p>Tabelle 3: Veränderung der kardiovaskulären und renalen Begleitmedikation im Studienverlauf der DAPA-HF Studie (CKD-Teilpopulation)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Wirkstoff</th> <th>Dapagliflozin + SoC N = 962</th> <th>Placebo + SoC N = 964</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Neuintiierung oder Dosissteigerung oder Dosisreduktion der CKD- und CV-Medikation während der Studie; n/N^a (%)</td> </tr> <tr> <td>CKD- und CV-Medikation gesamt^b</td> <td>552/962 (57,4)</td> <td>579/964 (60,1)</td> </tr> <tr> <td>Schleifendiuretika</td> <td>253/809 (31,3)</td> <td>300/846 (35,5)</td> </tr> <tr> <td>Betablocker</td> <td>191/913 (20,9)</td> <td>205/931 (22,0)</td> </tr> <tr> <td>MRA</td> <td>116/691 (16,8)</td> <td>151/683 (22,1)</td> </tr> <tr> <td>Antikoagulantien, oral</td> <td>109/434 (25,1)</td> <td>103/425 (24,2)</td> </tr> <tr> <td>ACE-Hemmer</td> <td>99/497 (19,9)</td> <td>106/519 (20,4)</td> </tr> <tr> <td>ARB</td> <td>88/330 (26,7)</td> <td>84/294 (28,6)</td> </tr> </tbody> </table>	Wirkstoff	Dapagliflozin + SoC N = 962	Placebo + SoC N = 964	Neuintiierung oder Dosissteigerung oder Dosisreduktion der CKD- und CV-Medikation während der Studie; n/N^a (%)			CKD- und CV-Medikation gesamt ^b	552/962 (57,4)	579/964 (60,1)	Schleifendiuretika	253/809 (31,3)	300/846 (35,5)	Betablocker	191/913 (20,9)	205/931 (22,0)	MRA	116/691 (16,8)	151/683 (22,1)	Antikoagulantien, oral	109/434 (25,1)	103/425 (24,2)	ACE-Hemmer	99/497 (19,9)	106/519 (20,4)	ARB	88/330 (26,7)	84/294 (28,6)	
Wirkstoff	Dapagliflozin + SoC N = 962	Placebo + SoC N = 964																											
Neuintiierung oder Dosissteigerung oder Dosisreduktion der CKD- und CV-Medikation während der Studie; n/N^a (%)																													
CKD- und CV-Medikation gesamt ^b	552/962 (57,4)	579/964 (60,1)																											
Schleifendiuretika	253/809 (31,3)	300/846 (35,5)																											
Betablocker	191/913 (20,9)	205/931 (22,0)																											
MRA	116/691 (16,8)	151/683 (22,1)																											
Antikoagulantien, oral	109/434 (25,1)	103/425 (24,2)																											
ACE-Hemmer	99/497 (19,9)	106/519 (20,4)																											
ARB	88/330 (26,7)	84/294 (28,6)																											

²NVL Herzinsuffizienz (<https://www.leitlinien.de/nvl/html/nvl-chronische-herzinsuffizienz/3-auflage/kapitel-6#section-1>)

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Statine	78/670 (11,6)	73/701 (10,4)	
	ARNI	63/149 (42,3)	74/160 (46,3)	
	Andere Diuretika	45/151 (29,8)	62/163 (38,0)	
	Vasodilatoren	49/169 (29,0)	40/157 (25,5)	
	Thrombozytenaggregationshemmer, andere	44/211 (20,9)	39/223 (17,5)	
	Digitalisglykoside	35/185 (18,9)	32/169 (18,9)	
	Thrombozytenaggregationshemmer, ASS	23/445 (5,2)	27/459 (5,9)	
	Antikoagulantien, oral ausgeschlossen	16/18 (88,9)	16/22 (72,7)	
	Ivabradin	14/44 (31,8)	13/43 (30,2)	
	Lipidsenker	16/74 (21,6)	9/80 (11,3)	
	Phosphatbinder	2/3 (66,7)	6/12 (50,0)	
	Kaliumbinder	1/1 (100,0)	2/2 (100,0)	
	ARB + andere Diuretika	0/0 (0,0)	1/1 (100,0)	
	Statine + Thrombozytenaggregationshemmer, andere	1/1 (100,0)	0/0 (0,0)	
	Thrombozytenaggregationshemmer, ASS + Thrombozytenaggregationshemmer, andere	0/2 (0,0)	0/1 (0,0)	
	Statine + Thrombozytenaggregationshemmer, ASS	0/3 (0,0)	0/0 (0,0)	
	Statine + Lipidsenker	0/2 (0,0)	0/1 (0,0)	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
	<p>Abkürzungen: ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme; ARB: Angiotensin-II-Rezeptorblocker, Sartane; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; ASS: Acetylsalicylsäure; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; CV: kardiovaskulär; MRA: Mineralkortikoid Rezeptor Antagonist; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; SoC: Standard of Care.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).</p> <p>a: N definiert die Anzahl der PatientInnen, die an mindestens einem Zeitpunkt in der Studie (Baseline oder danach) mit einem Medikament der Substanzklasse behandelt wurden. n definiert die Anzahl der PatientInnen, die zu einem beliebigen Zeitpunkt eine Neuinitiierung oder Dosissteigerung oder Dosisreduktion der jeweiligen Medikation erhalten haben.</p> <p>b: Gesamt ist definiert als der Anteil an PatientInnen, die eine Therapie mit einer der in der Tabelle genannten Substanzklassen erhalten haben.</p> <p>Tabelle 4: Anpassung der diabetesspezifischen Begleittherapie während der DAPA-HF Studie (CKD-Teilpopulation)</p> <table border="1" data-bbox="293 879 1339 1378"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 879 752 959">Wirkstoff</th> <th data-bbox="752 879 1037 959">Dapagliflozin + SoC N = 962</th> <th data-bbox="1037 879 1339 959">Placebo + SoC N = 964</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="293 959 1339 1031">Neuinitiierung oder Dosissteigerung oder Dosisreduktion der Diabetes-Medikation während der Studie; n/N^a (%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1031 752 1070">Diabetes-Medikation gesamt^b</td> <td data-bbox="752 1031 1037 1070">137/369 (37,1)</td> <td data-bbox="1037 1031 1339 1070">142/396 (35,9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1070 752 1110">Biguanide</td> <td data-bbox="752 1070 1037 1110">53/215 (24,7)</td> <td data-bbox="1037 1070 1339 1110">56/242 (23,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1110 752 1150">Insulin</td> <td data-bbox="752 1110 1037 1150">51/126 (40,5)</td> <td data-bbox="1037 1110 1339 1150">51/132 (38,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1150 752 1190">Sulfonylharnstoffe</td> <td data-bbox="752 1150 1037 1190">29/123 (23,6)</td> <td data-bbox="1037 1150 1339 1190">40/112 (35,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1190 752 1230">DPP-4-Inhibitoren</td> <td data-bbox="752 1190 1037 1230">21/97 (21,6)</td> <td data-bbox="1037 1190 1339 1230">32/99 (32,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1230 752 1270">GLP1-Analoga</td> <td data-bbox="752 1230 1037 1270">5/10 (50,0)</td> <td data-bbox="1037 1230 1339 1270">9/16 (56,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1270 752 1310">Glinide</td> <td data-bbox="752 1270 1037 1310">5/15 (33,3)</td> <td data-bbox="1037 1270 1339 1310">5/12 (41,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1310 752 1350">SGLT-2-Inhibitoren</td> <td data-bbox="752 1310 1037 1350">6/6 (100,0)</td> <td data-bbox="1037 1310 1339 1350">3/4 (75,0)</td> </tr> </tbody> </table>	Wirkstoff	Dapagliflozin + SoC N = 962	Placebo + SoC N = 964	Neuinitiierung oder Dosissteigerung oder Dosisreduktion der Diabetes-Medikation während der Studie; n/N^a (%)			Diabetes-Medikation gesamt ^b	137/369 (37,1)	142/396 (35,9)	Biguanide	53/215 (24,7)	56/242 (23,1)	Insulin	51/126 (40,5)	51/132 (38,6)	Sulfonylharnstoffe	29/123 (23,6)	40/112 (35,7)	DPP-4-Inhibitoren	21/97 (21,6)	32/99 (32,3)	GLP1-Analoga	5/10 (50,0)	9/16 (56,3)	Glinide	5/15 (33,3)	5/12 (41,7)	SGLT-2-Inhibitoren	6/6 (100,0)	3/4 (75,0)	
Wirkstoff	Dapagliflozin + SoC N = 962	Placebo + SoC N = 964																														
Neuinitiierung oder Dosissteigerung oder Dosisreduktion der Diabetes-Medikation während der Studie; n/N^a (%)																																
Diabetes-Medikation gesamt ^b	137/369 (37,1)	142/396 (35,9)																														
Biguanide	53/215 (24,7)	56/242 (23,1)																														
Insulin	51/126 (40,5)	51/132 (38,6)																														
Sulfonylharnstoffe	29/123 (23,6)	40/112 (35,7)																														
DPP-4-Inhibitoren	21/97 (21,6)	32/99 (32,3)																														
GLP1-Analoga	5/10 (50,0)	9/16 (56,3)																														
Glinide	5/15 (33,3)	5/12 (41,7)																														
SGLT-2-Inhibitoren	6/6 (100,0)	3/4 (75,0)																														

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1"> <tr> <td>Alpha-Glukosidase-Hemmer</td> <td>3/17 (17,6)</td> <td>3/24 (13,0)</td> </tr> <tr> <td>Thiazolidindione</td> <td>0/2 (0,0)</td> <td>2/4 (50,0)</td> </tr> <tr> <td>Aldose-Reduktase-Hemmer</td> <td>0/1 (0,0)</td> <td>1/2 (50,0)</td> </tr> <tr> <td>Biguanide + SGLT-2-Inhibitoren</td> <td>1/1 (100,0)</td> <td>0 (0,0)</td> </tr> </table>	Alpha-Glukosidase-Hemmer	3/17 (17,6)	3/24 (13,0)	Thiazolidindione	0/2 (0,0)	2/4 (50,0)	Aldose-Reduktase-Hemmer	0/1 (0,0)	1/2 (50,0)	Biguanide + SGLT-2-Inhibitoren	1/1 (100,0)	0 (0,0)		
Alpha-Glukosidase-Hemmer	3/17 (17,6)	3/24 (13,0)													
Thiazolidindione	0/2 (0,0)	2/4 (50,0)													
Aldose-Reduktase-Hemmer	0/1 (0,0)	1/2 (50,0)													
Biguanide + SGLT-2-Inhibitoren	1/1 (100,0)	0 (0,0)													
	<p>Abkürzungen: DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; GLP1: Glucagon Like Peptid 1; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; SGLT-2: Natrium-Glukose-Cotransporter-2; SoC: Standard of Care.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).</p> <p>a: N definiert die Anzahl der PatientInnen, die an mindestens einem Zeitpunkt in der Studie (Baseline oder danach) mit einem Medikament der Substanzklasse behandelt wurden. n definiert die Anzahl der PatientInnen, die zu einem beliebigen Zeitpunkt eine Neuintiierung oder Dosissteigerung oder Dosisreduktion der jeweiligen Medikation erhalten haben.</p> <p>b: Gesamt ist definiert als der Anteil an PatientInnen, die eine Therapie mit einer der in der Tabelle genannten Substanzklassen erhalten haben.</p> <p>Im Verlauf der DAPA-HF Studie wurden bei ungefähr 60 % der PatientInnen der CKD-Teilpopulation Therapieanpassungen in Form von Therapieinitiierungen, Dosissteigerungen und Dosisreduktionen der CKD- und CV-Medikationen vorgenommen, um die PatientInnen bezüglich ihrer kardiovaskulären bzw. renalen Symptome und Komorbiditäten optimal einzustellen (Tabelle 3). Gleichmaßen wurde auch eine Anpassung der diabetesspezifischen Medikation vorgenommen (Tabelle 4).</p> <p>Auch im Rahmen der DECLARE-TIMI 58 Studie wurden für die CKD-Teilpopulation Anpassungen der CKD-, CV-, und Diabetes-Medikation vorgenommen (siehe Anhang Tabelle 10 und Anhang Tabelle 11).</p> <p>Die vorliegenden Anpassungsraten der Medikation zur Behandlung der Niereninsuffizienz, der kardiovaskulären Begleiterkrankungen sowie der</p>														

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlung weiterer Komorbiditäten wie z. B. Diabetes mellitus aus der DAPA-CKD Studie, sowie den CKD-Teilpopulationen der DAPA-HF und DECLARE-TIMI 58 Studien entsprechen den in der Versorgungsrealität zu erwartenden Anpassungsraten (14).</p> <p>Dass die PatientInnen hinsichtlich ihrer Hintergrundmedikation zur Behandlung der Niereninsuffizienz und der Komorbiditäten gut eingestellt waren, zeigte sich auch anhand der im Studienverlauf erfassten Parameter zum Blutdruck und dem Blutzuckerspiegel (HbA1c). Bei PatientInnen, die in die DAPA-CKD Studie eingeschlossen wurden, wurde zu jeder Studienvisite u. a. der systolische Blutdruck und der Blutzuckerspiegel (HbA1c) erfasst. Die erhobenen Daten zeigen, dass die Werte des HbA1c und des systolischen Blutdrucks der DAPA-CKD Studie von Baseline bis Monat 36 für die eingeschlossenen PatientInnen stabil und die PatientInnen somit über den Studienverlauf gut eingestellt waren (siehe Tabelle 4-15 und Tabelle 4-17, Modul 4 A Nutzendossier AstraZeneca) (15).</p> <p>Durch die Daten aus Tabelle 1 und Tabelle 2 zu den Therapieanpassungen im Studienverlauf, sowie anhand des HbA1c und systolischen Blutdrucks im Studienverlauf wird deutlich, dass die PatientInnen der DAPA-CKD Studie bezüglich ihrer Hintergrundmedikation zur Behandlung der Niereninsuffizienz und der Komorbiditäten gut eingestellt waren und die Möglichkeit einer Therapieoptimierung der Hintergrundmedikation in der DAPA-CKD Studie in relevantem Ausmaß genutzt wurde (15).</p> <p>Analog zur DAPA-CKD Studie waren auch die PatientInnen der CKD-Teilpopulation der DAPA-HF-Studie über den Studienverlauf stabil und damit gut eingestellt, was sich anhand der Mittelwerte zum systolischen Blutdruck (Anhang Tabelle 9) und des HbA1c (Anhang Tabelle 8) von Baseline bis Monat 24 zeigt.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Gesamtschau zeigt sich, dass bei den PatientInnen der DAPA-CKD Studie und der CKD-Teilpopulationen der DAPA-HF und DECLARE-TIMI 58 Studien von der gemäß Studienprotokoll vorgesehenen Möglichkeit einer flexiblen medikamentösen Anpassung der Hintergrundtherapie in relevantem Ausmaß Gebrauch gemacht wurde, und dass die PatientInnen hinsichtlich der Grunderkrankung und der CKD-assoziierten Komorbiditäten medikamentös adäquat eingestellt waren.</p> <p><u>Zu 2.2: Therapiewechsel auf ARNI in der CKD-Teilpopulation der DAPA-HF</u> <i>ARNI in der DAPA-HF Studie</i></p> <p>Für die CKD-Teilpopulation der DAPA-HF Studie wurde die Therapie mit ARNI (Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor) im Studienverlauf bei Bedarf angepasst oder neu initiiert: Der Anteil an PatientInnen mit ARNI zu Studienbeginn mit späterer Dosiserhöhung betrug dabei 9,1 % im Dapagliflozin+SoC- bzw. 11,2 % im Placebo+SoC-Arm bezogen auf die CKD-Teilpopulation der DAPA-HF Studie. Der Anteil an PatientInnen mit Neuintiierung von ARNI während der Studie lag bei 4,6 % (39 PatientInnen) bzw. 6,2 % (53 PatientInnen) in den Behandlungsarmen (jeweils bezogen auf die Population ohne die jeweilige Medikation zu Baseline).</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Analysen zur Hintergrundmedikation zeigen, dass für die CKD-Teilpopulation in der DAPA-HF Studie die patientenindividuell optimierte Therapie der Herzinsuffizienz im Einklang mit den Leitlinienvorgaben angepasst wurde und somit eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch im Hinblick auf die Hintergrundtherapie mit ARNI vorliegt. Die berichteten Anpassungsraten der Hintergrundmedikation der DAPA-HF Studie, inklusive der Anpassungen und Neuinitiiierungen von ARNI, stehen im Einklang mit den Leitlinienempfehlungen und sind insbesondere auch vor dem Hintergrund der bereits zu Studienbeginn intensivierten Therapie als adäquat zu bewerten.</p> <p>Bei einer Therapieinitiierung mit Sacubitril/Valsartan (ARNI) sollte aufgrund bestehender Unsicherheiten bezüglich der Langzeitverträglichkeit und des Nebenwirkungsprofils besonders auf Kontraindikationen und Unverträglichkeiten geachtet werden (16, 17). Insbesondere sollte auch bei PatientInnen mit niedrigem Blutdruck, sowie bei PatientInnen mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Therapie mit ARNI sorgfältig abgewogen werden (16). Da für PatientInnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) und zu PatientInnen mit chronischem Nierenversagen keine Erfahrungen vorliegen, wird eine Behandlung gemäß der Fachinformation zu Sacubitril/Valsartan bei diesen PatientInnen nicht empfohlen (18).</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ferner zeigten Analysen der Gesamtpopulation der DAPA-HF Studie bereits, dass bei allen patientenrelevanten Endpunkten mit statistisch signifikanten Unterschieden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit die positiven Effekte zugunsten von Dapagliflozin + SoC auch unabhängig von der Vortherapie mit ARNI als Teil der Hintergrundtherapie vorliegen. AstraZeneca verweist diesbezüglich auf den vom G-BA festgestellten, beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin auf Grundlage der DAPA-HF Studie, der für 100 % der PatientInnen (inklusive PatientInnen mit eingeschränkter Nierenfunktion) festgestellt wurde.</p> <p><i>ARNI im deutschen Versorgungsalltag</i></p> <p>Auswertungen zum Versorgungskontext von Herzinsuffizienz-PatientInnen in Deutschland zeigen, dass die in der DAPA-HF Studie beobachteten Anteile von Sacubitril/Valsartan vergleichbar sind mit den tatsächlichen Verordnungen in Deutschland: Eine Analyse von Verordnungsdaten (IMS® Disease Analyzer) von IQVIA (19) zeigt einen Anstieg des Anteils an Herzinsuffizienz-PatientInnen, die neben anderen medikamentösen Therapieoptionen der Herzinsuffizienz auch mit ARNI therapiert werden, von 3,1 % im September 2019 auf 6,0 % im August 2021. Im Rahmen der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung der DAPA-HF Studie wurde seitens der medizinischen Experten die adäquate Umsetzung einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie der DAPA-HF Studie, inklusive der Gabe von ARNI, bereits bestätigt (vgl. hierzu Wortprotokoll der mündlichen Anhörung vom 06.04.2021) (14).</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Umsetzung der optimierten Standardtherapie in der DAPA-CKD und DAPA-HF Studie entspricht den aktuellen Therapieempfehlungen und Leitlinienvorgaben zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung und der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Die in der vorgelegten Stellungnahme dargestellten Analysen zur Optimierung der Begleittherapie belegen, dass bei den PatientInnen in der DAPA-CKD Studie und in den CKD-Teilpopulationen der DAPA-HF und DECLARE-TIMI 58 Studien von der Option einer flexiblen medikamentösen Anpassung der Hintergrundtherapie in relevantem Ausmaß Gebrauch gemacht wurde, und dass die PatientInnen hinsichtlich der Grunderkrankung und der CKD-assoziierten Komorbiditäten medikamentös adäquat eingestellt waren.</p> <p>Zudem zeigen sich anhand von Daten aus dem deutschen Versorgungskontext vergleichbare Anteile für den Einsatz von Sacubitril/Valsartan (ARNI) im Vergleich zur DAPA-HF Studie, was überdies auch bereits durch die medizinischen Experten in der mündlichen Anhörung zu Dapagliflozin vom 06.04.2021 bestätigt wurde (14). Bei den PatientInnen der DAPA-CKD Studie, sowie den PatientInnen der CKD-Teilpopulationen der DAPA-HF und DECLARE-TIMI 58 Studien wurde somit die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß den Vorgaben des G-BA adäquat umgesetzt.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 32, Z. 32 ff und S. 33, Z. 1 ff	<p>3. Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KDQOL-36)</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><u>3.1 Responderanalysen</u></p> <p><i>„Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KDQOL-36): Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels KDQOL-36 nur in der Studie DAPA-CKD erhoben. Zu den Domänen des KDQOL-36 legt der pU ebenfalls Mittelwertdifferenzen und Analysen mit einem Responsekriterium von 15 Punkten vor. [...].</i></p> <p><i>Für die Subskalen des SF-12, Version 1 legt der pU eine Skalenspannweite von 0 bis 100 zugrunde. Diese Skalenspannweite ist nicht plausibel, da der PCS und der MCS laut Scoring Manual des SF-12, Version 1 [25] auf einer Verteilung mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10 transformiert werden und die Werte der Items dabei mit positiven und negativen Gewichten eingehen. Wie in der Dossierbewertung A21-84 [26] erläutert, kann die theoretische Spannweite nicht zur Bestimmung des Responsekriteriums von 15 % der Skalenspannweite herangezogen werden. In Anlehnung an A21-84 werden deshalb die im Scoring Manual angegebenen empirischen Skalenspannweiten, die aus der US-amerikanischen Normpopulation abgeleitet wurden, zur Berechnung der Responsekriterien herangezogen. Diese betragen 13 bis 69 Punkte für den PCS und 10 bis 70 Punkte für den MCS. 15 % der Skalenspannweite entsprechen 8,4 Punkte (gerundet 8) für den PCS ($[69 - 13] * 0,15 = 8,4$) und 9,0 Punkte für den MCS ($[70 - 10] * 0,15 = 9,0$).“</i></p>	Die Ausführungen zum KDQOL-36 werden zur Kenntnis genommen.

3.2 Mittelwertdifferenzen

„Die Mittelwertdifferenzen können ebenfalls nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden, da sich für diese Endpunkte [Domänen des KDQOL-36] nicht erklärte Diskrepanzen hinsichtlich der in die Auswertung eingehenden Patientinnen und Patienten zeigen.

[...]

Der pU erklärt die Diskrepanz zwischen den Rückläufen zu Monat 36 und Patientinnen und Patienten unter Risiko zu Monat 36 in Modul 4 A nicht. Die Ergebnisse zu den Mittelwertdifferenzen des KDQOL-36 sind daher nicht verwertbar.“

Position von AstraZeneca:

Zu 3.1: Responderanalysen

Für die Responderanalysen wurden alle PatientInnen des Full Analysis Sets herangezogen.

Die KDQOL-36 Subskalen MCS und PCS basieren auf dem in den Fragebogen integrierten Multi-Item-Instrument Short Form-12 (SF-12). Der SF-12 weist einen komplexen Scoring Algorithmus mit gewichteten Antworten zu einzelnen Items auf (20). Zur Bestimmung der Skalenspannweite hat das IQWiG in der dieser Stellungnahme zugrundeliegenden Nutzenbewertung auf eine empirische Skalenspannweite zurückgegriffen.

Ergänzend zu der im Dossier dargestellten Responderschwelle von 15 Punkten werden in der vorliegenden Stellungnahme Repsonderschwellen basierend auf den empirischen Skalenspannweiten für den PCS und MCS dargestellt (siehe Tabelle 7).

Bei den indikationsspezifischen Subskalen zur Krankheitslast der Niereninsuffizienz, den Symptomen und Problemen der Niereninsuffizienz und den Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben handelt es sich ebenfalls um Multi-Item-Skalen. Im Gegensatz zum MCS und PCS wird das Scoring

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>auf Basis von 5-Punkte-Likert-Skalen durchgeführt und anschließend linear auf eine Skala von 0 - 100 Punkte transformiert (21). Daher ist im Vergleich zu den Subskalen MCS und PCS eine Responderschwelle von 15 Punkten ($[100 - 0] * 0,15 = 15$) für die nierenspezifischen Subskalen, analog zur Darstellung im Nutzendossier von AstraZeneca, adäquat (siehe Tabelle 7).</p> <p>Tabelle 5: Responderschwellen (MID) der Subskalen des KDQOL-36</p> <table border="1" data-bbox="293 687 1339 1027"> <thead> <tr> <th>Subskala</th> <th>MID</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PCS ^a</td> <td>≥ 8 Punkte</td> </tr> <tr> <td>MCS ^a</td> <td>≥ 9 Punkte</td> </tr> <tr> <td>Krankheitslast der Niereninsuffizienz ^b</td> <td>≥ 15 Punkte</td> </tr> <tr> <td>Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz ^b</td> <td>≥ 15 Punkte</td> </tr> <tr> <td>Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben ^b</td> <td>≥ 15 Punkte</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abkürzungen: KDQOL: Kidney Disease Quality Of Life; MCS: Mental Component Summary; MID: Minimal Important Difference; PCS: Physical Component Summary.</p> <p>a: Responderschwellen basierend auf empirischen Skalenspannweiten, die aus der US-amerikanischen Normpopulation abgeleitet wurden. Diese betragen 13 bis 69 Punkte für den PCS und 10 bis 70 Punkte für den MCS. 15 % der Skalenspannweite entsprechen 8,4 Punkte (gerundet 8) für den PCS ($[69 - 13] * 0,15 = 8,4$) und 9,0 Punkte für den MCS ($[70 - 10] * 0,15 = 9,0$).</p> <p>b: Responderschwellen basierend auf der Skalenspannweite von 0 – 100, die aus der linearen Transformation der Werte der 5-Punkte-Likert-Skalen hervorgehen. 15 % der Skalenspannweite entsprechen 15 Punkten ($[100 - 0] * 0,15 = 15$).</p>	Subskala	MID	PCS ^a	≥ 8 Punkte	MCS ^a	≥ 9 Punkte	Krankheitslast der Niereninsuffizienz ^b	≥ 15 Punkte	Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz ^b	≥ 15 Punkte	Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben ^b	≥ 15 Punkte	
Subskala	MID													
PCS ^a	≥ 8 Punkte													
MCS ^a	≥ 9 Punkte													
Krankheitslast der Niereninsuffizienz ^b	≥ 15 Punkte													
Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz ^b	≥ 15 Punkte													
Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben ^b	≥ 15 Punkte													

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinsichtlich einer Verbesserung der Lebensqualität zeigt sich in der DAPA-CKD Studie für die beiden generischen KDQOL-36-Subskalen PCS (RR [95 %-KI]: 1,033 [0,921; 1,158]; p = 0,577) und MCS (RR [95 %-KI]: 1,013 [0,902; 1,139]; p = 0,822) anhand der Responderschwellen von 8 Punkten (PCS) bzw. 9 Punkten (MCS) zu Monat 36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Anhang Tabelle 12). Auch für die Verschlechterung der Lebensqualität wurde für die Subskalen PCS (RR [95 %-KI]: 0,951 [0,856; 1,057]; p = 0,355) und MCS (RR [95 %-KI]: 0,954 [0,861; 1,056]; p = 0,364) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt (siehe Anhang Tabelle 12).</p> <p>Die Ergebnisse zu den Responderanalysen der nierenspezifischen Subskalen Krankheitslast der Niereninsuffizienz, Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz und Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben mit einer Responderschwelle von 15 Punkten wurden bereits im Dossier dargestellt (15). In der DAPA-CKD Studie zeigten in der Subskala „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“ signifikant weniger PatientInnen unter Behandlung mit Dapagliflozin eine Verschlechterung um mindestens 15 Punkte (RR [95 %-KI]: 0,870 [0,766; 0,987]; p = 0,030). Ein numerischer Behandlungsvorteil von Dapagliflozin war auch hinsichtlich der Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der nierenspezifischen Subskala „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“ zu beobachten (RR [95 %-KI]: 0,872 [0,758; 1,004]; p = 0,057).</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Ergebnisse dieser nierenspezifischen Subskalen sind für die Bewertung der Lebensqualität der CKD-PatientInnen insbesondere relevant, da anhand dieser Subskalen Informationen über den Einfluss der erkrankungsassoziierten Symptome auf das alltägliche Leben PatientInnen gewonnen werden können. Die Reduktion des Risikos für eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist aufgrund des progredienten Charakters der Erkrankung besonders relevant für die PatientInnen.</p> <p>Der KDQOL-36 gilt als ein validiertes Erhebungsinstrument der Lebensqualität bei PatientInnen mit Niereninsuffizienz. Der Fragbogen wurde bereits in mehreren Verfahren verwendet und die krankheitsspezifischen Subskalen des KDQOL-36 vom G-BA für die Bewertung der Lebensqualität bei PatientInnen mit Niereninsuffizienz herangezogen (22, 23).</p> <p><u>Zu 3.2: Mittelwertdifferenzen</u></p> <p>Die DAPA-CKD Studie war ereignisgetrieben. Gemäß Studienprotokoll sollte das Studienende eingeleitet werden, nachdem die vorher festgelegte Anzahl an Ereignissen hinsichtlich des primären Endpunktes erreicht war. Aufgrund der bei einer routinemäßigen Beurteilung durch das DMC festgestellten hohen Wirksamkeit, wurde die DAPA-CKD Studie am 03. April 2020 (Study end date, SED) vorzeitig beendet (24). Alle randomisierten PatientInnen sollten danach so bald wie möglich, jedoch nicht später als 6 Wochen, zur Studienabschlussvisite erscheinen.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
	<p>Da die PatientInnen zu unterschiedlichen Zeitpunkten in die Studie kamen, fanden auch diese Abschlussvisiten (sowie die zuvor geplanten Visiten) zu unterschiedlichen Zeitpunkten statt. Um zu gewährleisten, dass die erfassten Daten einer Visite zugeordnet werden konnten, wurde das Zeitfenster, in dem die Visite samt Rücklauf des Fragebogens für den KDQOL-36 erfolgen konnte, breit definiert. So wurden alle PatientInnen, deren Visite im Zeitraum zwischen Tag 781 und \geq Tag 1.081 lag, der Visite 13 (Visite für den Monat 36) zugeordnet (siehe Tabelle 8).</p> <p>Tabelle 6: Erhebungszeitraum für die Auswertung des KDQOL-36</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Erhebungszeitraum für die Auswertung des KDQOL-36 zu Visite 13</th> <th colspan="2">Anzahl an PatientInnen</th> </tr> <tr> <th>Dapagliflozin + SoC</th> <th>Placebo + SoC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Monat 28 (Tag 781 - Tag 900)</td> <td>384/998 (38,5 %)</td> <td>373/956 (39,0 %)</td> </tr> <tr> <td>Monat 32 (Tag 901 - Tag 1.020)</td> <td>403/998 (40,4 %)</td> <td>382/956 (40,0 %)</td> </tr> <tr> <td>Monat 36 (Tag 1.021 - Tag 1.080)</td> <td>158/998 (15,8 %)</td> <td>152/956 (15,9 %)</td> </tr> <tr> <td>Monat 36 (\geq Tag 1.081)</td> <td>53/998 (5,3 %)</td> <td>49/956 (5,1 %)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abkürzungen: KDQOL: Kidney Disease Quality Of Life; SoC: Standard of Care. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13)</p>	Erhebungszeitraum für die Auswertung des KDQOL-36 zu Visite 13	Anzahl an PatientInnen		Dapagliflozin + SoC	Placebo + SoC	Monat 28 (Tag 781 - Tag 900)	384/998 (38,5 %)	373/956 (39,0 %)	Monat 32 (Tag 901 - Tag 1.020)	403/998 (40,4 %)	382/956 (40,0 %)	Monat 36 (Tag 1.021 - Tag 1.080)	158/998 (15,8 %)	152/956 (15,9 %)	Monat 36 (\geq Tag 1.081)	53/998 (5,3 %)	49/956 (5,1 %)	
Erhebungszeitraum für die Auswertung des KDQOL-36 zu Visite 13	Anzahl an PatientInnen																		
	Dapagliflozin + SoC	Placebo + SoC																	
Monat 28 (Tag 781 - Tag 900)	384/998 (38,5 %)	373/956 (39,0 %)																	
Monat 32 (Tag 901 - Tag 1.020)	403/998 (40,4 %)	382/956 (40,0 %)																	
Monat 36 (Tag 1.021 - Tag 1.080)	158/998 (15,8 %)	152/956 (15,9 %)																	
Monat 36 (\geq Tag 1.081)	53/998 (5,3 %)	49/956 (5,1 %)																	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Basierend auf dem in Tabelle 8 beschriebenen Zeitfenster hatten 998 PatientInnen im Dapagliflozin + SoC-Arm und 956 PatientInnen im Placebo + SoC-Arm eine Studienvsiste im Zeitraum der Visite 13 (13). Dementsprechend lag für die Mehrheit der PatientInnen die für die Analysen herangezogene Visite an oder vor dem tatsächlichen Tag 1.080 (Monat 36). Nach Tag 1.080 hatten noch 53 PatientInnen im Dapagliflozin + SoC-Arm und 49 PatientInnen im Placebo + SoC-Arm ihre Studienabschlussvisite und stellen somit PatientInnen unter Risiko dar (N = 102).</p> <p>Demgegenüber wurden Ereignisse und Zensierungen (letzter Kontakt) für die Gesamtmortalität mit dem genauen Tag erfasst. Darauf basierend waren bei der Analyse der Gesamtmortalität zu Tag 1.080 noch 43 PatientInnen im Dapagliflozin + SoC-Arm und 44 PatientInnen im Placebo + SoC-Arm unter Risiko (N = 87).</p> <p>Dabei wurden für die Analyse der Gesamtmortalität alle PatientInnen, die sich am 03. April 2020 noch in der Studie befanden, mit diesem Datum zensiert, d. h. sie standen nach dem SED nicht mehr unter Risiko. Dies erfolgte unabhängig davon, ob nach dem 03. April 2020 noch eine Abschlussvisite stattfand.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p>Tabelle 7: Gegenüberstellung der PatientInnen unter Risiko für das Gesamtüberleben und den KDQOL-36 zu Visite 13</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>PatientInnen, die in die Analyse zu Visite 13 eingingen</th> <th>Anzahl PatientInnen (n)</th> <th>PatientInnen unter Risiko für den KDQOL-36 (N)</th> <th>PatientInnen unter Risiko für das Gesamtüberleben (N)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>KDQOL-36 (keine Daten zum Gesamtüberleben) ^a</td> <td>66</td> <td rowspan="2">102</td> <td>/</td> </tr> <tr> <td>KDQOL-36 und Gesamtüberleben ^b</td> <td>36</td> <td>87</td> </tr> <tr> <td>Gesamtüberleben (keine Daten zum KDQOL-36) ^c</td> <td>51</td> <td>/</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Abkürzungen: KDQOL: Kidney Disease Quality Of Life; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13). a: PatientInnen mit einer KDQOL-36 Erhebung nach Tag 1.080 und einem SED vor Tag 1.080. Die PatientInnen wurden für die Analyse der Gesamtmortalität bereits zensiert und standen deshalb an Tag 1.080 nicht mehr unter Risiko. b: PatientInnen mit einer KDQOL-36 Erhebung nach Tag 1.080. PatientInnen gingen in die Analyse des Gesamtüberleben und des KDQOL-36 zu Visite 13 ein. c: PatientInnen unter Risiko zu Tag 1.080, die keine Daten zum KDQOL-36 für Visite 13 lieferten.</p>	PatientInnen, die in die Analyse zu Visite 13 eingingen	Anzahl PatientInnen (n)	PatientInnen unter Risiko für den KDQOL-36 (N)	PatientInnen unter Risiko für das Gesamtüberleben (N)	KDQOL-36 (keine Daten zum Gesamtüberleben) ^a	66	102	/	KDQOL-36 und Gesamtüberleben ^b	36	87	Gesamtüberleben (keine Daten zum KDQOL-36) ^c	51	/		
PatientInnen, die in die Analyse zu Visite 13 eingingen	Anzahl PatientInnen (n)	PatientInnen unter Risiko für den KDQOL-36 (N)	PatientInnen unter Risiko für das Gesamtüberleben (N)														
KDQOL-36 (keine Daten zum Gesamtüberleben) ^a	66	102	/														
KDQOL-36 und Gesamtüberleben ^b	36		87														
Gesamtüberleben (keine Daten zum KDQOL-36) ^c	51	/															

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Von den 87 PatientInnen unter Risiko, die für die Analyse der Gesamtmortalität zu Visite 13 herangezogen wurden, lieferten 36 PatientInnen Angaben zum KDQOL-36. Bei weiteren 66 PatientInnen (35 PatientInnen im Dapagliflozin + SoC-Arm und 31 PatientInnen im Placebo + SoC-Arm) fand die letzte Abschlussvisite nach Tag 1.080 statt, wohingegen der SED vor Tag 1.080 lag (Tabelle 7 und ausführlich Darstellung in Anhang Tabelle 13). Aufgrund des oben genannten Zensierungsmechanismus wurden diese PatientInnen bei der Analyse der Gesamtmortalität zu einem Zeitpunkt vor Tag 1.080 zensiert und standen deshalb an Tag 1.080 nicht mehr unter Risiko.</p> <p>Zusammenfassend sind die Unterschiede zwischen der Rücklaufquote und den PatientInnen unter Risiko somit erklärbar und haben keinen Einfluss auf die Validität und das Verzerrungspotenzial der patientenberichteten Endpunkte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Im Rahmen der Stellungnahme und der mündlichen Anhörung zur DAPA-HF wurde die unterschiedliche Erfassung der PatientInnen in den Analysen der Patient Reported Outcomes (PROs) und der Ereigniszeitanalysen erörtert (14). Darauf basierend hat der G-BA die Ergebnisse zur Lebensqualität vollumfänglich zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen (11).</p> <p>Auch für die DAPA-CKD Studie können die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus Responderanalysen und Mittelwertsdifferenzen in Gänze zur Ableitung des Zusatznutzen von Dapagliflozin herangezogen werden.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der DAPA-CKD Studie zeigten in der Subskala „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“ signifikant weniger PatientInnen unter Behandlung mit Dapagliflozin eine Verschlechterung um mindestens 15 Punkte (RR [95 %-KI]: 0,870 [0,766; 0,987]; p = 0,030). Durch die Symptome der CKD, wie z. B. Bluthochdruck, Ödeme, Knochenschmerzen, periphere Neuropathie, Juckreiz oder Schlafstörungen, sind die PatientInnen zum Teil schwerwiegenden Einschränkungen ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausgesetzt (25). Übereinstimmend dazu ergab eine internationale Befragung von CKD-PatientInnen, dass sich mehr als die Hälfte der PatientInnen durch die CKD erheblich in ihrer Lebensqualität eingeschränkt fühlen (6).</p> <p>Der im Rahmen der DAPA-CKD Studie gezeigte statistische signifikante Vorteil hinsichtlich der Subskala „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“ des für die CKD validierten Fragebogens KDQOL-36 stellt eine bisher in der Indikation nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens für PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz dar.</p> <p>Für die patientenberichtete, gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich auf Basis der vorliegenden Ergebnisse ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin + SoC.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 33, Z. 28 ff und S. 34 Z. 1 ff	<p>4. Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UE)</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><u>4.1 Nicht schwerwiegende UEs</u></p> <p><i>„Nicht schwerwiegende UEs wurden in den Studien DAPA-CKD und DAPA-HF nicht systematisch erhoben. [...] Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Durch dieses Vorgehen können häufige, patientenrelevante nicht schwerwiegende UEs in der Studie nicht systematisch identifiziert werden.“</i></p> <p><u>4.2 Beobachtungszeitraum</u></p> <p><i>„Des Weiteren macht der pU keine Angaben dazu welchen Beobachtungszeitraum die in Modul 4 A dargestellten Ergebnisse zu UEs abdecken. Im Abgleich mit dem Studienbericht der Studie DAPA-CKD ergibt sich, dass der pU nur Daten zu UEs vorlegt, welche 30 Tage nach Therapieabbruch auftraten. Jedoch wurden in beiden Studien UEs bis zu 6 Wochen nachbeobachtet und auch Patientinnen und Patienten, welche die Studienmedikation nach Randomisierung vorzeitig abbrechen, wurden weiterbeobachtet und nach Studienende ebenfalls bis zu 6 Wochen nachbeobachtet. Für eine sachgerechte Beurteilung der Nebenwirkungen sind Daten über den gesamten Beobachtungszeitraum der Studien notwendig.“</i></p>	Die Ausführungen zu UE werden zur Kenntnis genommen.

4.3 Krankheitsbezogene Ereignisse

„Bei der Erfassung der SUEs und den Abbrüchen wegen UEs wurden neben therapiebezogenen UEs offensichtlich in großem Umfang Ereignisse, die der Symptomatik der Erkrankung bzw. der Komorbiditäten zuzuordnen sind, erfasst (z. B. Myokardinfarkt, Herzversagen in der Studie DAPA-CKD bzw. Herzinsuffizienz in der Studie DAPA-HF). [...] Insgesamt sind die vorliegenden Gesamtraten zu den SUEs und Abbrüchen wegen UEs in der vorliegenden Situation nicht verwertbar und werden deswegen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.“

Position von AstraZeneca:

Zu 4.1: Nicht schwerwiegende UEs

Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse in der DAPA-CKD Studie umfasste SUE, Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE, sowie eine Reihe von UE von besonderem Interesse (Volumenmangel, renale Ereignisse, schwere Hypoglykämien, Frakturen, diabetische Ketoazidose, UE, die eine Infektion im Genitalbereich oder eine nekrotische Fasziiitis anzeigten, UE, die zu einer Amputation führten, UE, die mit einem erhöhten Risiko einer Amputation der unteren Gliedmaßen verbunden waren) und Ereignisse, die potenziell auch als Wirksamkeitsendpunkt erfasst wurden oder die zu einer Unterbrechung der Studienmedikation oder zu einer Dosisreduktion führten.

Das Sicherheitsprofil von Dapagliflozin ist in früheren Studien umfassend bewertet worden. Die Erfassung der UE im Rahmen der DAPA-CKD Studie wurde in enger Abstimmung mit den Zulassungsbehörden als ausreichend bewertet.

Aus den Daten der DAPA-CKD Studie ergeben sich ebenfalls keine neuen Sicherheitssignale (26). Im Rahmen der Sicherheitsanalysen der DAPA-CKD Studie konnten für Dapagliflozin hinsichtlich der statistisch signifikanten Effekte ausschließlich positive Effekte, insbesondere die Reduktion der Gesamtraten für SUE, sowie einer Reihe von SUE nach System Organ Class bzw. Preferred Term (SOC/PT) zugunsten von Dapagliflozin gezeigt werden.

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Erfassung der UE stellt aus Sicht von AstraZeneca eine ausreichende Dokumentation der Sicherheit dar. Infolgedessen hat auch die EMA auf Basis der in der DAPA-CKD Studie erhobenen UE die Zulassung für CKD empfohlen und keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt (26).</p> <p>Die zuvor genannten Ausführungen gelten gleichermaßen für die CKD-Teilpopulation der DAPA-HF Studie.</p> <p><u>Zu 4.2: Beobachtungszeitraum</u></p> <p>Im Dossier wurden für die DAPA-CKD Studie die Analysen der Sicherheitsendpunkte auf Basis der Safety-Population für die UE ‚on treatment‘ (UE, die am oder nach dem Datum der ersten Dosis und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments aufgetreten sind) durchgeführt. Das bedeutet, dass in diese Analysen nur UE bis Tag 30 nach der letzten Einnahme der Studienmedikation eingegangen sind. Neuauftretende UE zwischen Tag 30 und Woche 6 nach der letzten Einnahme der Studienmedikation flossen nicht in die Analyse ein. Diese Auswertung ist dahingehend von Vorteil, dass UE über einen vergleichbaren Nachbeobachtungszeitraum in die Analysen eingehen.</p> <p>Für die vorliegende Stellungnahme werden zusätzlich alle relevanten Sicherheitsendpunkte auf Basis der UE ‚on and off treatment‘ dargestellt. Diese Auswertung umfasst alle UE, die am oder nach dem Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments aufgetreten sind. Somit werden auch UE erfasst, die zwischen Tag 30 und Woche 6 nach der letzten Einnahme der Studienmedikation aufgetreten sind.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nur hinsichtlich der UE, die zum Therapieabbruch geführt haben, wurde keine Nachanalyse über den gesamten Beobachtungszeitraum („on and off treatment“) durchgeführt. Gegenüber der im Dossier präsentierten Auswertung sind keine zusätzlichen UE zu erwarten, da der Therapieabbruch nur einmalig unter Behandlung auftreten kann und unabhängig von der Dauer der Nachbeobachtung ist).</p> <p>Durch die Verwendung des gesamten Beobachtungszeitraums („on and off treatment“) wurden in der DAPA-CKD Studie zusätzliche UE im Rahmen der Sicherheitsanalyse identifiziert (siehe Anhang Tabelle 14 bis Anhang Tabelle 17). Diese zusätzlichen UE hatten jedoch keinen Einfluss auf den im Dossier berichteten Behandlungsvorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC. Insbesondere zeigten sich auch in der Analyse der UE aus der DAPA-CKD Studie unter Verwendung des gesamten Beobachtungszeitraums („on and off treatment“) weiterhin statistisch signifikante Behandlungsvorteile zugunsten von Dapagliflozin für die folgenden Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate jegliche UE: RR [95 %-KI]: 0,944 [0,899; 0,991]; p = 0,019; • Gesamtrate SUE: RR [95 %-KI]: 0,868 [0,795; 0,948]; p = 0,002; • Gesamtrate UE, das zum Tod geführt hat: RR [95 %-KI]: 0,667 [0,525; 0,846]; p < 0,001 • SUE SOC <i>Herzerkrankungen</i>: RR [95 %-KI]: 0,671 [0,549; 0,821]; p < 0,001 • SUE PT <i>Herzversagen</i>: RR [95 %-KI]: 0,661 [0,443; 0,986]; p = 0,041 • SUE PT <i>Pneumonie</i>: RR [95 %-KI]: 0,629 [0,433; 0,912]; p = 0,014 	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • SUE SOC <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>: RR [95 %-KI]: 0,583 [0,412; 0,825]; p = 0,002 • SUE SOC <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>: RR [95 %-KI]: 0,700 [0,558; 0,878]; p = 0,002 <p>In der DAPA-CKD Studie zeigen sich somit für eine Vielzahl von Endpunkten aus der Kategorie UE statistisch signifikante und klinisch relevante Behandlungsvorteile zugunsten von Dapagliflozin + SoC. Insbesondere für die SUE zeigen sich statistisch signifikante Behandlungsvorteile zugunsten von Dapagliflozin. Die Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen stellt eine bisher unerreichte und patientenrelevante Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.</p> <p><u>Zu 4.3: Krankheitsbezogene Ereignisse</u></p> <p>Um bei der Erhebung der Sicherheit die wichtigsten krankheitsassoziierten Ereignisse zu berücksichtigen, wurden im Dossier Sensitivitätsanalysen durchgeführt, bei denen renale Ereignisse für die Gesamtraten der UE nicht berücksichtigt wurden. Hierzu wurden die PT der <i>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i> für die Analysen der Gesamtraten der UE und Gesamtraten der SUE ausgeschlossen.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die vorliegende Stellungnahme werden zusätzlich zu diesen erkrankungsbezogenen renalen Ereignissen auch die PT der SOC <i>Herzerkrankungen</i> ausgeschlossen, und die vom IQWiG geforderte Analyse der UE unter Ausschluss weiterer krankheitsbezogener UE adressiert. Ein analoges Vorgehen wurde für das Dossier zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin in der Indikation HFrEF verwendet, und die Gesamtraten der UE unter Ausschluss der PT für die SOC <i>Herzerkrankungen</i> berechnet. In Folge wurden die Ergebnisse zu SUE und Abbrüchen wegen UE vom IQWiG und G-BA zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen (10, 11).</p> <p>Für die Studie DAPA-CKD zeigt sich unter zusätzlichem Ausschluss der PT der SOC <i>Herzerkrankungen</i> für die Analyse der Gesamtrate der SUE ohne krankheitsbezogene UE weiterhin ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von Dapagliflozin. So konnte hinsichtlich der Gesamtrate der SUE ohne krankheitsbezogene renale und kardiale UE in der DAPA-CKD Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden (RR [95 %-KI]: 0,872 [0,791; 0,961]; p = 0,006). Für UE ohne krankheitsbezogene UE, die zum Therapieabbruch geführt hatten, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Anhang Tabelle 14).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Erfassung der UE im Rahmen der DAPA-CKD Studie stellt eine ausreichende und transparente Dokumentation der Sicherheit dar. Infolgedessen hat auch die EMA auf Basis der in der DAPA-CKD Studie erhobenen UE die Zulassung für die Behandlung von erwachsenen PatientInnen mit CKD empfohlen (26).</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Übrigen zeigen sich im Rahmen von Sicherheitsanalysen der DAPA-CKD Studie hinsichtlich der statistisch signifikanten Effekte vielzählige positive Effekte zugunsten von Dapagliflozin, insbesondere die Reduktion der SUE Gesamtraten, sowie einer Reihe von SUE nach SOC/PT.</p> <p>Die Analyse der Sicherheitsendpunkte für die Zeit ‚on treatment‘ oder für den gesamten Beobachtungszeitraum ‚on and off treatment‘ hat dabei keinen Einfluss auf die Ergebnisse. So zeigte sich auch bei der erneuten Analyse der Sicherheitsendpunkte für den gesamten Beobachtungszeitraum ‚on and off treatment‘ für die schwerwiegenden UE (RR [95%-KI]: 0,868 [0,795; 0,948]; p = 0,002) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC. Auch hinsichtlich der SUE der SOC Herzerkrankungen (RR [95 %-KI]: 0,671 [0,549; 0,821]; p < 0,001), SUE des PT Herzversagen (RR [95 %-KI]: 0,661 [0,443; 0,986]; p = 0,041), SUE des PT Pneumonie (RR [95 %-KI]: 0,629 [0,433; 0,912]; p = 0,014), SUE der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (RR [95 %-KI]: 0,583 [0,412; 0,825]; p = 0,002) und der SUE der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (RR [95 %-KI]: 0,700 [0,558; 0,878]; p = 0,002) zeigen sich ausschließlich statistisch signifikante Behandlungsvorteile zugunsten von Dapagliflozin + SoC.</p> <p>Die Analysen der unerwünschten Ereignisse unter Ausschluss weiterer krankheitsbezogener kardialer Ereignisse bestätigen den Behandlungsvorteil von Dapagliflozin. So zeigte sich auch für die SUE ohne krankheitsbezogene renale und kardiale UE ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC (RR [95 %-KI]: 0,872 [0,791; 0,961]; p = 0,006).</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die unter Dapagliflozin gezeigte Reduktion insbesondere schwerwiegender UE stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei der Behandlung der chronisch progredienten Niereninsuffizienz dar. Es ergibt sich für den statistisch signifikanten Behandlungsvorteil bei den SUE, sowie den SUE nach SOC/PT (SOC <i>Herzerkrankungen</i>, PT <i>Herzversagen</i>, PT <i>Pneumonie</i>, SOC <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>, SOC <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>) insgesamt für die Endpunktkategorie Sicherheit ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin.</p>	
<p>S. 32, Z. 17 ff und S. 46, Z. 17 ff</p>	<p>5. Erhebung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS)</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><u>5.1 Ergebnisse aus DAPA-HF</u></p> <p><i>„Daten zum patientenberichteten Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen nur für die Studie DAPA-CKD vor. Der pU keine Ergebnisse zur EQ-5D VAS für die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF vor, obwohl dieser Endpunkt auch in dieser Studie erhoben wurde.“</i></p>	<p>Die Ausführungen zum EQ-5D-VAS werden zur Kenntnis genommen.</p>

5.2 Schweregrad des Endpunkts

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

Position von AstraZeneca:

Zu 5.1: Ergebnisse aus DAPA-HF

Im Folgenden werden die Ergebnisse der EuroQoL 5 Dimensions Visual Analog Scale (EQ-5D VAS) für die CKD-Teilpopulation der DAPA-HF Studie dargestellt. Es wurden Responderanalysen durchgeführt, die die Verschlechterung und die Verbesserung des Gesundheitszustands um eine MID von ≥ 15 mm zu Monat 24 zeigen.

Sowohl für die Verbesserung als auch für die Verschlechterung der EQ-5D VAS Ausgangswerte zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Anhang Tabelle 21).

Zu 5.2: Schweregrad des Endpunkts

PatientInnen mit einer CKD leiden unter teils schwerwiegenden Symptomen und Folgekomplikationen, die ihren Gesundheitszustand erheblich beeinträchtigen können (Stoffwechsel- und hormonelle Entgleisungen, Störungen des Knochenstoffwechsels, Anämie, ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen, Schwäche oder auch kognitive Störungen). Mit zunehmendem Verlust der Nierenfunktion steigt außerdem das Risiko für kardiovaskulärer Ereignisse wie Herzinfarkt und Schlaganfall an (2-4).

Eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands erhoben anhand der EQ-5D VAS ist daher aus Sicht von AstraZeneca in der Indikation CKD als eine Verschlechterung schwerwiegender Symptome bzw. Folgekomplikationen

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einzustufen. In Bezug auf eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC. Mit 24,3 % haben signifikant weniger PatientInnen unter Dapagliflozin + SoC eine Verschlechterung ihres allgemeinen Gesundheitszustandes um 15 Punkte berichtet als unter Placebo + SoC mit 27,6 %. Es liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC vor (RR [95 %-KI]: 0,879 [0,794; 0,973]; p = 0,012).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca stellt die Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands, erhoben anhand der EQ-5D VAS, eine Verschlechterung schwerwiegender Symptome bzw. Folgekomplikationen gemäß Klassifikationsschema des IQWiG dar, da CKD-PatientInnen unter teils erheblichen krankheitsbezogenen Symptomen leiden (z. B. kardiovaskulären Ereignisse, Anämie, akute Infektionen wie Pneumonien), welche anhand der EQ-5D VAS durch die PatientInnen abgebildet werden können.</p> <p>Demzufolge ist der im Rahmen der DAPA-CKD Studie gezeigte statistisch signifikante Behandlungsvorteil hinsichtlich der Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands als klinisch- und patientenrelevante Vermeidung schwerwiegender Symptome bzw. Folgekomplikationen und somit als eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens zu bewerten. Für den Endpunkt zur Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands der DAPA-CKD Studie, erhoben anhand der EQ-5D VAS, ergibt sich auf Grundlage des statistisch signifikanten Vorteils von Dapagliflozin gegenüber Placebo + SoC (RR</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	[95 % KI]: 0,879 [0,794; 0,973]; p = 0,012) ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin.	
S. 45 Z. 21 ff	<p>6. Subgruppenanalysen</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><u>6.1 Binäre Operationalisierungen</u></p> <p><i>„Der pU verwendet für die Subgruppenanalysen bei binären Operationalisierungen den Breslow-Day-Test auf Homogenität der Odds Ratios (ORs). Erforderlich wäre jedoch ein Test auf Subgruppeneffekte bezüglich des Effektmaßes relatives Risiko (RR). Da es je nach Verwendung des Effektmaßes zu unterschiedlichen Ergebnissen bei der Beurteilung einer Effektmodifikation kommen kann, sind die Subgruppenanalysen für die binären Endpunkte nicht verwertbar.“</i></p> <p><u>6.2 Ereigniszeitanalysen</u></p> <p><i>„Für Ereigniszeitanalysen ist die statistische Methodik nicht beschrieben. Somit liegen für alle relevanten Endpunkte im Dossier keine verwertbaren Subgruppenanalysen vor.“</i></p>	Die Ausführungen zu Subgruppenanalysen werden zur Kenntnis genommen.

Position von AstraZeneca:

Zu 6.1: Binäre Operationalisierungen

Im Dossier wurde für die Bestimmung der Subgruppeninteraktionen bei Endpunkten mit binärer Operationalisierung der Breslow-Day-Test verwendet, der auf den Odds Ratios (OR) basiert. Um in der vorliegenden Stellungnahme die Subgruppeninteraktionen auf Basis des Relativen Risikos (RR) zu bestimmen, wurde für alle relevanten Endpunkte binärer Operationalisierung der Cochran's Q Test verwendet.

Im Vergleich zum Breslow-Day-Test wurde auf Basis des Cochran's Q Tests bei weniger Subgruppenkategorien eine signifikante Interaktion festgestellt. Bei den Subgruppenkategorien mit einer signifikanten Interaktion handelte es um die gleichen Kategorien, die auch anhand des Breslow-Day-Test im Dossier beschrieben worden sind (15). Neue Signifikanzen traten unter Verwendung des Cochran's Q Tests nicht auf.

Vergleichbar zu den Ergebnissen des Breslow-Day-Tests konnten anhand des Cochran's Q Tests in der DAPA-CKD Studie keine Muster zu signifikanten Subgruppeninteraktionen beobachtet werden, die auf eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale hindeuten würden.

Das Auftreten vereinzelter Belege für eine Interaktion bei unterschiedlichen Endpunkten ist auf die große Anzahl an Testungen (multiples Testen) bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ zurückzuführen. Demnach ist statistisch ein Anteil von 5 % falsch positiven Ergebnissen zu erwarten.

Bei den in der DAPA-CKD Studie durchgeführten 571 Testungen ist bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ statistisch mit bis zu 29 falsch positiven Ergebnissen zu rechnen. Bei den Subgruppenanalysen der DAPA-CKD Studie traten 24 positive Interaktionen auf (siehe Anhang Tabelle 22), wobei es sich aufgrund eines fehlenden endpunktübergreifenden Musters und fehlenden medizinischen Erklärung aller Wahrscheinlichkeit nach um falsch positive Interaktionen handelt.

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch für die CKD-Teilpopulationen der DAPA-HF und DECLARE-TIMI 58 Studien wurde für keines der untersuchten Merkmale eine Effektmodifikation festgestellt (Anhang Tabelle 36 und Anhang Tabelle 37).</p> <p><u>Zu 6.2: Ereigniszeitanalysen</u></p> <p>Die im Dossier berichteten p-Interaktionsterme zu Subgruppen der Ereigniszeitanalysen wurden mittels Cox Proportional Hazards Modellen berechnet. Dafür enthielt das Cox-Proportional-Hazards Modell die Randomisierungsstrata (T2DM, UACR) als Faktoren und die Baseline eGFR als Kovariable und Faktoren für die relevante Subgruppe, Behandlungsgruppe und Interaktion aus Behandlungsgruppe und der relevanten Subgruppe.</p> <p>Hierbei handelt es sich um ein weithin etabliertes Modell zur Berechnung der Subgruppeninteraktion, dass auch bereits im Verfahren zu Dapagliflozin in der Indikation Herzinsuffizienz verwendet wurde und für die Nutzenbewertung berücksichtigt wurde (10).</p> <p>Hinsichtlich der Subgruppenanalysen zu Ereigniszeitanalysen zeigte sich im Dossier kein Hinweis, der auf eine Effektmodifikation eines der untersuchten Merkmale hindeuten würde (siehe Abschnitte 4.3.1.3.2 und 4.3.1.3.4 des Modul 4 A (15)).</p> <p>Es wurden 12 positive Interaktionstests für die Ereigniszeitanalysen aus der DAPA-CKD Studie berichtet. Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ war bei 278 Testungen statistisch mit etwa 14 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen.</p> <p>Für die Ereigniszeitanalysen der CKD-Teilpopulation der DAPA-HF Studie lag das Verhältnis bei 2 positiven Interaktionstests aus 128 Testungen (statistisch wären</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bis zu 6 falsch positive Testungen zu erwarten). Für die CKD-Teilpopulation der DECLARE-TIMI 58 Studie waren 4 von 170 Interaktionstests positiv (statistisch wären bis zu 8 falsch positive Testungen zu erwarten).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die dargestellten Subgruppenanalysen basierend auf dem Cochran Q Test zur Bestimmung von Subgruppeninteraktionen bei Endpunkten mit binären Operationalisierungen und dem Cox Proportional Hazards Modell für Subgruppeninteraktionen bei Ereigniszeitanalysen können für die Bewertung des Therapieeffekts der Studien DAPA-CKD und CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF herangezogen werden.</p> <p>Die Subgruppeninteraktionstests zeigen keinen Hinweis, der auf eine Effektmodifikation eines der in den Studien untersuchten Merkmale hindeuten würde. Es zeigt sich ein konsistenter Therapieeffekt über die Teilpopulationen hinweg.</p> <p>Auch hinsichtlich der Subgruppe zu CKD-PatientInnen mit bzw. ohne gleichzeitige Herzinsuffizienz als Komorbidität konnte in der DAPA-CKD Studie und der IPD Metaanalyse keine fazitrelevante Effektmodifikation festgestellt werden (siehe hierzu Gliederungspunkt 1).</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich kein Beleg einer Effektmodifikation, sodass die Ableitung eines erheblichen Zusatznutzens für die gesamte Zielpopulation der für eine Behandlung mit Dapagliflozin infrage kommenden CKD-PatientInnen erfolgen sollte.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 36, 37 Z. 3 ff	<p>7. Aussagesicherheit des Zusatznutzens</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><u>Umsetzung der zVT</u></p> <p><i>„Für die vorliegende Nutzenbewertung ist davon auszugehen, dass die in den Studien DAPA-CKD und DAPA-HF eingesetzte Begleitbehandlung der Niereninsuffizienz und der Komorbiditäten nur mit Einschränkungen eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne einer optimierten Standardtherapie darstellt. Diese Einschätzung ergibt sich daraus, dass Angaben zu Therapieoptimierungen im Studienverlauf fehlen.“</i></p> <p><u>Erhebung der Unerwünschten Ereignisse</u></p> <p><i>„Des Weiteren können die Nebenwirkungen nicht vollständig beurteilt werden, weil bei der Erfassung der SUEs und den Abbrüchen wegen UEs in großem Umfang Ereignisse, die der Symptomatik der Erkrankung bzw. der Komorbiditäten zuzuordnen sind, erfasst wurden, Angaben zu nicht schwerwiegenden UEs fehlen und keine Daten zu UEs für den gesamten Beobachtungszeitraum vorliegen.“</i></p> <p><i>„Aufgrund dieser Einschränkungen können basierend auf den Ergebnissen der einzelnen Studien für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.“</i></p>	<p>Zu Patientenpopulation a:</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

<p><u>Ableitung eines Belegs auf Grundlage 1 Studie</u></p> <p><i>„Die Ableitung eines Belegs auf Grundlage 1 Studie ist an bestimmte Bedingungen geknüpft und nur in Ausnahmefällen möglich [24]: So muss die vorliegende Studie multizentrisch sein, mit ≥ 10 Studienzentren und mindestens 1000 Patientinnen und Patienten in jedem Studienarm. Die p-Werte zu den beobachteten Effektschätzern müssen sehr klein sein ($< 0,001$). Des Weiteren müssen die Ergebnisse innerhalb der Studie Konsistenz zeigen. So muss die Auswertung relevanter Teilpopulationen jeweils bewertbare und ausreichend homogene Effektschätzer ergeben. Die Auswertungen für Teilpopulationen müssen für alle relevanten Endpunkte vorliegen. Für die Studie DAPA-CKD ist unklar, ob alle Kriterien erfüllt sind. Der pU legt zum einen keine hinreichenden Daten vor, welche die Konsistenz der Effektschätzer für verschiedene Teilpopulationen für alle relevanten Endpunkte ausreichend begründet.“</i></p> <p><u>Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität</u></p> <p><i>„Zum anderen sind Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KDQOL-36) nicht verwertbar. Daher können in der vorliegenden Situation für diese Endpunkte keine Aussagen zur Konsistenz der Ergebnisse getroffen werden.“</i></p> <p>Position von AstraZeneca:</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme wurden die vom IQWiG aufgeführten Aspekte, die zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit des Zusatznutzens führen (Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), Erhebung der unerwünschten Ereignisse, Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Konsistenz der Effektschätzer für verschiedene Teilpopulationen) adressiert.</p> <p>So zeigen die vorgelegten Daten zur Anpassung der Hintergrundtherapie im Rahmen der DAPA-CKD Studie und für die CKD-Teilpopulation der DAPA-HF Studie, dass eine adäquate Umsetzung der zVT im Rahmen von Therapie-</p>	<p>oder zu einer vom pharmazeutischen Unternehmer prädefinierten Auswahl von UE gehörten.</p> <p>Vor dem Hintergrund dieser Unsicherheiten wird daher die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p> <p>Zu Patientenpopulation b:</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Insgesamt weist die Studie DAPA-HF Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse zur CKD-Teilpopulation einschränken.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Des Weiteren können aufgrund der fehlenden systematischen Erhebung der UE unabhängig vom Schweregrad die Nebenwirkungen nicht vollständig</p>
--	--

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>optimierungen im Studienverlauf möglich war und in relevantem Umfang umgesetzt wurde (siehe Tabelle 1, Tabelle 2, Tabelle 3).</p> <p>Die vorgelegten Ergebnisse zu UE ‚on and off treatment‘ (über den gesamten Beobachtungszeitraum) der DAPA-CKD Studie stellen eine ausreichende und transparente Dokumentation der Sicherheit dar und kommen der Forderung des IQWiG nach. Es zeigten sich weiterhin statistisch signifikante Behandlungsvorteile zugunsten von Dapagliflozin, insbesondere hinsichtlich der Reduktion von schwerwiegenden UE.</p> <p>Durch den Ausschluss von PT der SOC <i>Herzerkrankungen</i> bei der Erfassung der UE im Rahmen der DAPA-CKD Studie, wurde zudem berücksichtigt, dass es sich hierbei um häufige krankheitsbezogene Ereignisse handelt. Jedoch zeigen auch die Analysen unter zusätzlichem Ausschluss der PT der SOC <i>Herzerkrankungen</i> weiterhin statistisch signifikante Behandlungsvorteile zugunsten von Dapagliflozin für die Reduktion der UE jeglichen Grades und der SUE.</p> <p>Der Aspekt zum Unterschied hinsichtlich der Rücklaufquoten des KDQOL-36 und der PatientInnen unter Risiko bei der Erhebung der Gesamtmortalität wurde in der vorliegenden Stellungnahme erläutert (siehe Gliederungspunkt 3 der Stellungnahme).</p> <p>Ergänzend wurden Responderanalysen zu den KDQOL-36-Subskalen MCS und PCS auf Basis der vom IQWiG empfohlenen empirischen Skalenspannweiten berechnet, sodass die Ergebnisse zur Lebensqualität aus der DAPA-CKD Studie vollumfänglich bewertbar sind.</p> <p>Weiterhin konnten anhand der im Rahmen dieser Stellungnahme vorgelegten Subgruppenanalysen zur DAPA-CKD Studie konsistente Behandlungseffekte über alle Subgruppen hinweg gezeigt werden. Es zeigten sich keine fazitrelevanten</p>	<p>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.</p> <p>Vor dem Hintergrund dieser Unsicherheiten wird daher die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Effektmodifikationen. Auch für die Subgruppe zur Herzinsuffizienz zu Studienbeginn traten keine Effektunterschiede der Behandlung zwischen PatientInnen mit einer CKD und gleichzeitig mit, bzw. ohne chronische, symptomatische Herzinsuffizienz als Komorbidität zu Baseline auf.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die vom IQWiG aufgeführten Aspekte, die zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit des Zusatznutzens von Dapagliflozin führen, adressiert und notwendige Informationen nachgereicht.</p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca konnte gezeigt werden,</p> <ul style="list-style-type: none"> a) dass die zVT vollständig umgesetzt wurde (siehe Punkt 2 der Stellungnahme), b) dass eine ausreichende und transparente Erhebung der unerwünschten Ereignisse zur Bewertung der Sicherheit erfolgte (siehe Punkt 4 der Stellungnahme), c) dass statistisch signifikante Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der DAPA-CKD Studie vorliegen (siehe Punkt 3 der Stellungnahme), und d) dass konsistente Behandlungseffekte über alle Subgruppen hinweg gezeigt werden konnten (siehe Punkt 6 der Stellungnahme). 	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Darüber hinaus basieren die Ergebnisse zur Nutzenbewertung auf den CKD-Populationen von drei großen RCT (DAPA-CKD, DAPA-HF und DECLARE-TIMI 58) mit Daten zu insgesamt 12.128 CKD-PatientInnen. Es zeigten sich gleichgerichtete Therapieeffekte zum Vorteil von Dapagliflozin über die Studien und über verschiedene Teilpopulationen hinweg. Insbesondere zeigten die Subgruppenanalysen zum Subgruppenmerkmal Herzinsuffizienz zu Studienbeginn keine Effektunterschiede der Behandlung zwischen PatientInnen mit einer CKD und gleichzeitig mit bzw. ohne chronische, symptomatische Herzinsuffizienz als Komorbidität zu Baseline.</p> <p>Zusammenfassend kann für die Gesamtpopulation der CKD-PatientInnen in der Zielpopulation von Dapagliflozin ein erheblicher Zusatznutzen mit der Aussagesicherheit Beleg abgeleitet werden.</p>	
S. 59 Z. 1 ff	<p>8. Kostenberechnung der Therapie für die GKV – Verbrauch</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„Der pU geht korrekt von einer Dosierung von 10 mg 1-mal täglich aus [21]. Dies entspricht pro Jahr 3,72 Packungen zu je 98 Tabletten. Bei der Berechnung des jährlichen Verbrauchs veranschlagt der pU jedoch 4 Packungen. Diese Rundung ist bei der Kostenberechnung für kontinuierliche Therapien nicht nachvollziehbar.“</i></p>	Die Ausführungen zur Kostenberechnung der Therapie werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Position von AstraZeneca:</p> <p>Die im Dossier dargestellten Kosten der Jahrestherapie des zu bewertenden Arzneimittels Dapagliflozin (Forxiga[®]) basieren auf der empfohlenen Dosis von 10 mg täglich, der preisgünstigsten verfügbaren Packungsgröße mit 98 Filmtabletten à jeweils 10 mg und den Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) nach Abzug aller anwendbaren Rabatte. Für den Behandlungszeitraum von 365 Tagen ergeben sich 3,72 Packungen pro Jahr. Im Dossier erfolgte eine Rundung der Packungsanzahl pro Jahr auf 4 Packungen.</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme wird die Berechnung der Jahrestherapiekosten anhand einer Packungsanzahl von 3,72 durchgeführt (27). Unter Berücksichtigung des ab 15.12.2021 geltenden Zuschlags für pharmazeutische Dienstleistungen in Höhe von 0,20 € ergeben sich effektive Ausgaben der GKV pro Packung von 156,95 €. Basierend auf einem Verbrauch von 3,72 Packungen im Jahr, betragen die Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro PatientIn pro Jahr 583,85 €.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Jahrestherapiekosten von Dapagliflozin pro PatientIn für die GKV belaufen sich auf 583,85 €.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 57 Z. 7 ff	<p>9. Anzahl PatientInnen in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><u>9.1 Einschluss von allen PatientInnen in den CKD-Stadien 1, 2 und 5</u></p> <p><i>„Es ist zum einen unklar, wie viele Patientinnen und Patienten auf Basis der ICD-10-GM-Diagnosecodes (siehe Tabelle 18) eingeschlossen wurden, bei denen keine chronische Niereninsuffizienz vorliegt. Dies betrifft insbesondere Patientinnen und Patienten mit einem Diagnosecode für Stadium 1 oder 2 (N18.1 oder N18.2) und einer normalen bis leichtgradig eingeschränkten Nierenfunktion (GFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²).</i></p> <p><i>Zum anderen wurden in der Routinedatenanalyse Patientinnen und Patienten im Stadium 5 mit einer terminalen Niereninsuffizienz (GFR unter 15 ml/min/1,73 m²) inklusive Patientinnen und Patienten mit einer dialysepflichtigen chronischen Niereninsuffizienz eingeschlossen (siehe Tabelle 18). Gemäß den Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression weiterhin angestrebt wird. Patientinnen und Patienten mit einer Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation wären somit noch nicht umfasst.“</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

9.2 Anteil an CKD-PatientInnen ohne bzw. mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz

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

Position von AstraZeneca:

9.1 Einschluss von allen PatientInnen in den CKD-Stadien 1, 2 und 5

Am 05.08.2021 wurde Dapagliflozin für die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz (CKD) bei erwachsenen PatientInnen in der Europäischen Union zugelassen.

Die KDIGO definiert die CKD als Abnormalität der Nierenstruktur und Nierenfunktion, die länger als 3 Monate anhält und direkte Auswirkungen auf die Gesundheit der betroffenen PatientInnen hat. Gemäß KDIGO-Leitlinie sollte eine Klassifizierung der CKD nach deren Ursache, GFR-Kategorie und Albumin-Kategorie erfolgen (8).

Bei einer CKD im Stadium 1 beträgt die GFR noch ≥ 90 mL/min/1,73 m² und liegt somit im Normbereich. Häufig ist allerdings der Albumingehalt im Urin bereits erhöht, was auf eine frühe Form der Störung der Nierenfunktion hinweist. Im Stadium 2 ist die Filtrationsrate der Niere hingegen bereits leicht verringert (60 - 89 mL/min/1,73 m²). Auch in diesem Stadium kann zusätzlich eine Albuminurie auftreten.

Die beiden renalen Messgrößen GFR und Albuminurie verstärken sich dabei gegenseitig, so dass auch bei einer normalen (Stadium 1) bzw. leicht verringerten eGFR (Stadium 2) bei gleichzeitigem Vorhandensein einer Makroalbuminurie (≥ 300 mg/g) das Risiko für Komplikationen oder eine Progression bereits erhöht sein kann.

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ziel der CKD-Therapie ist das Fortschreiten der Progression der Nierenerkrankung zu verlangsamen. Dies ist nicht ausschließlich, aber insbesondere für PatientInnen in den frühen CKD Stadien (1 und 2) von enormer Bedeutung, um den Übergang in spätere Stadien bis zur ESRD zu verzögern und damit ein erhöhtes Risiko für bspw. kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt, Herzversagen und Schlaganfall sowie Hospitalisierungen bis hin zu frühzeitigem Versterben zu vermeiden. So steigt das Risiko für CKD-PatientInnen frühzeitig zu versterben mit sinkender renaler Funktion exponentiell an (2).</p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca können PatientInnen bereits ab einem CKD-Stadium 1 von einer Behandlung mit Dapagliflozin profitieren, um die Progression der Erkrankung zu verlangsamen und damit die Prognose der CKD zu verbessern.</p> <p>Hingegen beschreibt das CKD-Stadium 5 den Zustand des Nierenversagens mit einer eGFR < 15 mL/min/1,73 m² sowie einem minimalen Ausscheidungsvolumen des Urins. In diesem Stadium ist eine Nierenersatztherapie durch Dialyse oder Nierentransplantation erforderlich. Gemäß der Routinedatenanalyse des WIG2-Instituts beträgt der Anteil von PatientInnen mit einem CKD-Stadium 5 bei ca. 4 % an der CKD-Gesamtpopulation in der GKV (siehe Tabelle 10) (28). Gemäß Fachinformation von Dapagliflozin wird der Beginn einer Behandlung mit Dapagliflozin bei PatientInnen mit einer GFR < 25 mL/min nicht empfohlen (29). Allerdings kann bei PatientInnen mit CKD, die bereits eine Behandlung mit Dapagliflozin erhalten und bei denen die eGFR auf Werte unter 25 mL/min/1,73 m² fällt, die Behandlung mit Dapagliflozin im Einklang mit der DAPA-CKD Studie fortgesetzt werden (29).</p>	

Tabelle 8: Abschätzung der Prävalenz der Gesamtzahl der CKD-Erkrankten sowie der CKD-Erkrankten Stadium 5 in der GKV

	Prävalenz	
	Gesamtanzahl der CKD-PatientInnen in der GKV	CKD-PatientInnen im Stadium 5 in der GKV
CKD-PatientInnen ohne Vorbehandlung	3.409.187	153.455
ACE-I oder ARB vorbehandelte CKD-PatientInnen ^a	2.520.230	99.038
Quelle: (28) a: In der Studienpopulation CKD mit Vorbehandlung befinden sich die Studienteilnehmer, die als zusätzliches Einschlusskriterium eine Vorbehandlung mit ACE-I oder ARB erhalten.		

9.2 Anteil an CKD-PatientInnen ohne bzw. mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz

Die in dieser Stellungnahme vorgelegten Subgruppenanalysen für die DAPA-CKD Studie zu CKD-PatientInnen mit bzw. ohne zusätzlich vorliegende Herzinsuffizienz als Komorbidität zeigen, dass keine unterschiedlichen Behandlungseffekte zwischen CKD-PatientInnen mit und ohne Herzinsuffizienz als Komorbidität auftreten (siehe Punkt 1 der Stellungnahme). Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in den Subgruppenanalysen der IPD Metaanalyse aus DAPA-CKD und den CKD-Teilpopulationen der DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF Studien wider (Anhang Tabelle 2).

Demzufolge zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen CKD-PatientInnen mit und ohne chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität, die eine Aufteilung in zwei Teilpopulationen begründen.

Vorgeschlagene Änderung:

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das zugelassene Anwendungsgebiet von Dapagliflozin umfasst alle erwachsenen PatientInnen mit diagnostizierter chronischer Niereninsuffizienz. Somit werden grundsätzlich alle CKD-Stadien durch die Zulassung eingeschlossen.</p> <p>Bei der Benennung der zVT durch den G-BA setzte dieser voraus, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression der CKD angestrebt wird.</p> <p>Anhand der Routinedatenanalyse des WIG2-Instituts konnte bestimmt werden, dass der Anteil der PatientInnen mit einem CKD-Stadium 5 an der CKD-Gesamtpopulation in der GKV bei ca. 4 % liegt. Dies entspricht 99.038 PatientInnen in der GKV.</p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca ist eine Unterteilung der Zielpopulation in CKD-PatientInnen mit und ohne Herzinsuffizienz als Komorbidität nicht angezeigt, da keine fazitrelevanten Unterschiede hinsichtlich der Therapieeffekte zwischen den Teilpopulationen vorliegen (siehe Punkt 1 der Stellungnahme). Der Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin ist für die Gesamtpopulation der CKD-PatientInnen in der Zielpopulation abzuleiten.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infolge der Positive Opinion (Beratungsanforderung 2016-B-070) Dapagliflozin zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz. 2021.
2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(13):1296-1305.
3. Meisinger C, Döring A, Löwel H. Chronic kidney disease and risk of incident myocardial infarction and all-cause and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women from the general population. *Eur Heart J*. 2006;27(10):1245-1250.
4. Beck H, Titze SI, Hübner S, Busch M, Schlieper G, Schultheiss UT, et al. Heart failure in a cohort of patients with chronic kidney disease: the GCKD study. *PLoS one*. 2015;10(4):e0122552.
5. Krishnan A, Teixeira-Pinto A, Lim WH, Howard K, Chapman JR, Castells A, et al. Health-Related Quality of Life in People Across the Spectrum of CKD. *Kidney Int Rep*. 2020;5(12):2264-2274.
6. James M, Windett C, Guiglotto J. The Chronic Kidney Disease-Personal Impact Index: Analysis of the Global Day-to-Day Personal Impact on Patients With Chronic Kidney Disease. Abstract PO#0637 presented at: Virtual Congress of Nephrology. 2021.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1250 Dapagliflozin (Niereninsuffizienz) – Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Auftrag: A21-109). 2021.
8. KDIGO. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):1-150.
9. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, Böhm M, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation*. 2021;143(4):298-309.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz (2020-12-01-D-613)). 2020 [Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/615/>].
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). 2021.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 4. November 2021. 2021.
13. AstraZeneca GmbH. Statistische Nachberechnungen für die Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin in der Indikation chronische Niereninsuffizienz (CKD). 2021.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V. Hier: Wirkstoff Dapagliflozin (D-613) – Stenografisches Wortprotokoll. 2021 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-615/2021-04-06_Wortprotokoll_Dapagliflozin_D-613.pdf].
15. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 4 A - Dapagliflozin (Forxiga® 5 mg/10 mg Filmtabletten) für die Behandlung erwachsener Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD). 2021.
16. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL); Chronische Herzinsuffizienz, Langfassung. 2019 [Available from: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/archiv/pdf/herzinsuffizienz-3aufl-vers1-lang.pdf>].
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2016-B-069 (2020-B-124-z). Dapagliflozin zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. 2020.
18. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Entresto® Filmtabletten (Stand: Mai 2021). 2021.
19. IQVIA. Anonymised data from GER Disease Analyzer (i.e. EMR data) of GP/Cardiologist/Diabetologist Practices with continuous data delivery in the last 24 months. 2021.
20. Ware JE, Keller SD, Kosinski M. SF-12: how to score the SF-12 physical and mental health summary scales 1995.
21. RAND Corporation. Kidney Disease Quality of Life Instrument (KDQOL). 2000.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Etelcalcetid. 2017.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lumasiran (Hyperoxalurie (2021-01-01-D-622)). 2021 [Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/639/>].
24. AstraZeneca. Studienbericht - D169AC00001: A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD). 2020.
25. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. The Lancet. 2017;389(10075):1238-1252.
26. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Public Assessment Report 2021.
27. AstraZeneca GmbH. Therapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel Dapagliflozin in der Indikation CKD. 2021.
28. AstraZeneca GmbH. Excel-Tabelle zur Herleitung der Zielpopulation. 2021.

29. AstraZeneca AB. Fachinformation Forxiga® 5 mg Filmtabletten / Forxiga® 10 mg Filmtabletten (Stand: November 2021). 2021.
30. Deeks JJ, Higgins JP. Statistical algorithms in Review Manager 5 on behalf of the Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration. 2010.
31. AstraZeneca. Statistische Nachberechnungen für die Studie D169AC00001 (DAPA-CKD). 2021.

Anhang

Analysen zu Punkt 1: Aufteilung der Population in zwei Teilpopulationen (PatientInnen mit CKD mit und ohne Herzinsuffizienz)

Subgruppenanalysen zur Kategorie „Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz“ aus der DAPA-CKD Studie

Anhang Tabelle 1: Detaildarstellungen der Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz der DAPA-CKD Studie

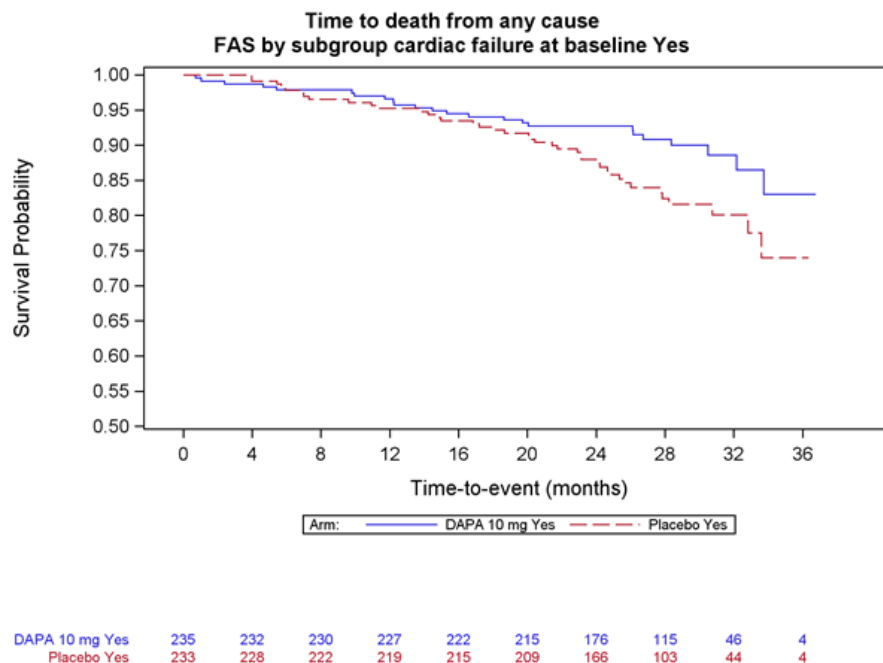
Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz -Ja-	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz -Nein-	Subgruppeninteraktionstest
Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a	p-Wert der Interaktion ^b
Gesamtmortalität (Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache)		
HR: 0,558 [0,335; 0,927] 0,022	HR: 0,725 [0,541; 0,973] 0,031	0,390
Renale Mortalität (Zeit bis zum renalen Tod)		
NE	NE	NE
Kardiovaskuläre Mortalität (Zeit bis zum kardiovaskulären Tod)		
HR: 0,531 [0,242; 1,162] 0,107	HR: 0,948 [0,581; 1,549] 0,833	0,224
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus ≥ 50%iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod		
HR: 0,579 [0,369; 0,907] 0,016	HR: 0,615 [0,507; 0,748] < 0,001	0,588
Zeit bis zum ersten Erreichen einer ≥ 50%igen Reduzierung der eGFR		
HR: 0,486 [0,248; 0,953] 0,032	HR: 0,545 [0,426; 0,697] < 0,001	0,593
Zeit bis zur ESRD		
HR: 0,532 [0,234; 1,210] 0,126	HR: 0,664 [0,514; 0,857] 0,002	0,460
Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden eGFR von < 15 mL/min/1,73 m²		
HR: 0,561 [0,234; 1,346] 0,189	HR: 0,690 [0,514; 0,928] 0,013	0,473
Zeit bis zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung		
HR: 0,542 [0,176; 1,666] 0,278	HR: 0,673 [0,488; 0,928] 0,015	0,733
Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants		
NE	HR: 0,355 [0,094; 1,338] 0,110	0,998
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz		
HR: 0,619 [0,349; 1,098] 0,098	HR: 0,399 [0,227; 0,700] < 0,001	0,283

Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz -Ja-	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz -Nein-	Subgruppeninteraktionstest
Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a	p-Wert der Interaktion ^b
Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt		
HR: 0,918 [0,294; 2,865] 0,883	HR: 1,096 [0,674; 1,784] 0,711	0,783
Zeit bis zum ersten Schlaganfall		
HR: 1,263 [0,552; 2,892] 0,579	HR: 0,903 [0,551; 1,481] 0,687	0,492
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D VAS Verbesserung um ≥ 15 Punkte		
RR: 1,205 [0,951; 1,526] 0,121	RR: 1,030 [0,925; 1,147] 0,591	0,237
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D VAS Verschlechterung um ≥ 15 Punkte		
RR: 0,869 [0,640; 1,181] 0,370	RR: 0,880 [0,791; 0,980] 0,019	0,941
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL-36 Domäne PCS: Verbesserung um ≥ 8 Punkte		
RR: 1,359 [1,006; 1,835] 0,044	RR: 0,988 [0,873; 1,119] 0,855	0,055
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL-36 Domäne PCS: Verschlechterung um ≥ 8 Punkte		
RR: 0,718 [0,504; 1,022] 0,064	RR: 0,980 [0,877; 1,095] 0,722	0,100
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL-36 Domäne MCS: Verbesserung um ≥ 9 Punkte		
RR: 1,371 [0,987; 1,905] 0,058	RR: 0,971 [0,857; 1,100] 0,643	0,054
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL-36 Domäne MCS: Verschlechterung um ≥ 9 Punkte		
RR: 0,930 [0,690; 1,254] 0,637	RR: 0,957 [0,859; 1,066] 0,426	0,863
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL-36 Domäne „Krankheitslast der Niereninsuffizienz“: Verbesserung um ≥ 15 Punkte		
RR: 1,087 [0,859; 1,376] 0,488	RR: 1,057 [0,959; 1,165] 0,264	0,830
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL-36 Domäne „Krankheitslast der Niereninsuffizienz“: Verschlechterung um ≥ 15 Punkte		
RR: 1,040 [0,770; 1,405] 0,797	RR: 1,023 [0,925; 1,132] 0,652	0,920
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL-36 Domäne „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“: Verbesserung um ≥ 15 Punkte		
RR: 1,227 [0,917; 1,642] 0,168	RR: 0,955 [0,828; 1,101] 0,524	0,130

Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz -Ja-	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz -Nein-	Subgruppeninteraktionstest
Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a	p-Wert der Interaktion ^b
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL-36 Domäne „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“: Verschlechterung um ≥ 15 Punkte		
RR: 0,892 [0,623; 1,279] 0,535	RR: 0,866 [0,757; 0,992] 0,037	0,881
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL-36 Domäne „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“: Verbesserung um ≥ 15 Punkte		
RR: 1,233 [0,853; 1,784] 0,264	RR: 0,980 [0,827; 1,161] 0,815	0,267
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL-36 Domäne „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“: Verschlechterung um ≥ 15 Punkte		
RR: 0,968 [0,655; 1,430] 0,870	RR: 0,859 [0,739; 0,999] 0,048	0,576
Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades		
RR: 0,997 [0,892; 1,115] 0,963	RR: 0,936 [0,887; 0,987] 0,014	0,312
Anteil an Patienten mit SUE		
RR: 1,057 [0,893; 1,250] 0,521	RR: 0,830 [0,751; 0,917] <0,001	0,015
Anteil an Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben		
RR: 1,190 [0,524; 2,700] 0,678	RR: 0,939 [0,726; 1,215] 0,632	0,589
Anteil an Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben		
RR: 0,529 [0,333; 0,839] 0,006	RR: 0,720 [0,546; 0,950] 0,019	0,260
Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades ohne krankheitsbezogene UE		
RR: 1,050 [0,924; 1,193] 0,452	RR: 0,931 [0,881; 0,985] 0,012	0,091
Anteil an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE		
RR: 1,073 [0,872; 1,322] 0,506	RR: 0,834 [0,748; 0,930] 0,001	0,035
Anteil an Patienten mit mindestens einem UE ohne krankheitsbezogene UE, das zum Therapieabbruch geführt hat		
RR: 1,652 [0,610; 4,473] 0,318	RR: 1,024 [0,767; 1,367] 0,872	0,366

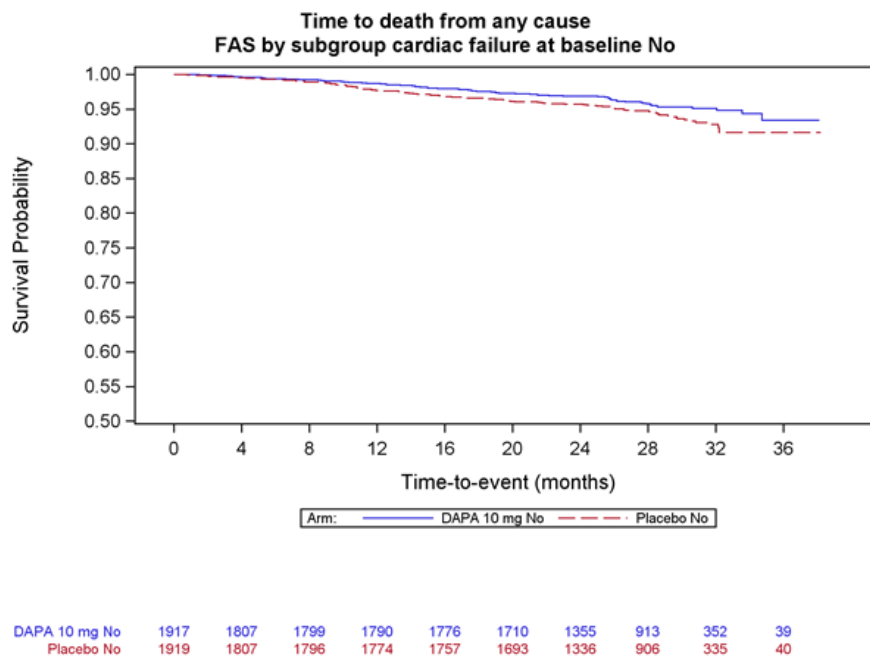
Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz -Ja-	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz -Nein-	Subgruppeninteraktionstest
Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a	p-Wert der Interaktion ^b
<p>Abkürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; NE: Nicht berechnet; RR: Relatives Risiko; T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus; UACR: Urin Albumin-Kreatinin-Quotient.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13)</p> <p>a: Für die Berechnung des HR sowie des zugehörigen KI und p-Werts wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell (Score-Test) angewendet mit den Randomisierungsstrata T2DM und UACR (≤ 1.000 mg/g; > 1.000 mg/g) als Faktoren und Baseline eGFR als Kovariable. Das RR wurde anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden Baseline-Werte berechnet. Für das RR wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des Chi²-Tests ermittelt wird. Wenn der Chi²-Test die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte Fisher's Test durchgeführt. Wenn kein RR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.</p> <p>b: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes bei Ereigniszeitanalysen wird der p-Wert für die Interaktion der Subgruppen aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit zusätzlichen Faktoren für die relevante Subgruppenvariable, die Behandlungsgruppe und die Interaktion zwischen den Behandlungsarmen und der Subgruppenvariable verwendet. Für binäre Analysen wird die Interaktion der Subgruppen mittels Cochran's Q Test ermittelt.</p>		

Kaplan-Meier Plots der Subgruppenanalysen zur Kategorie „Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz“ aus der DAPA-CKD Studie



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13)

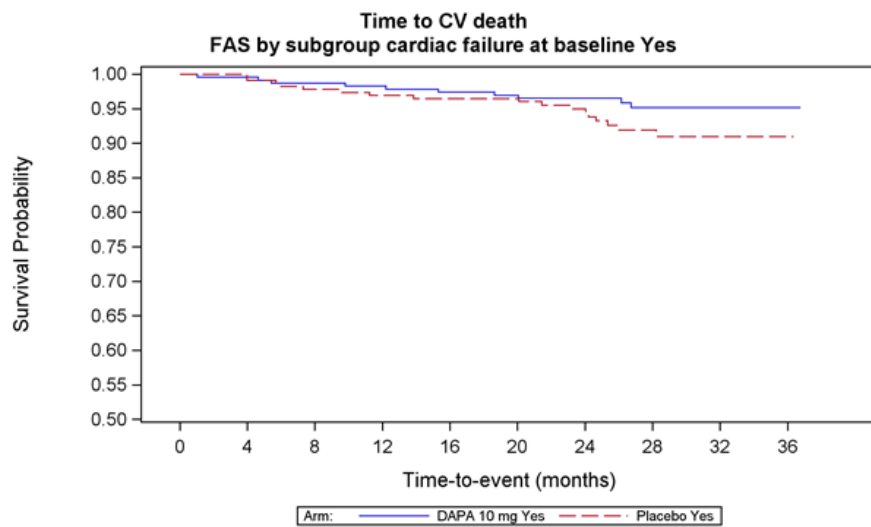
Anhang Abbildung 1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität) – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Ja



Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13)

Anhang Abbildung 2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität) – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Nein

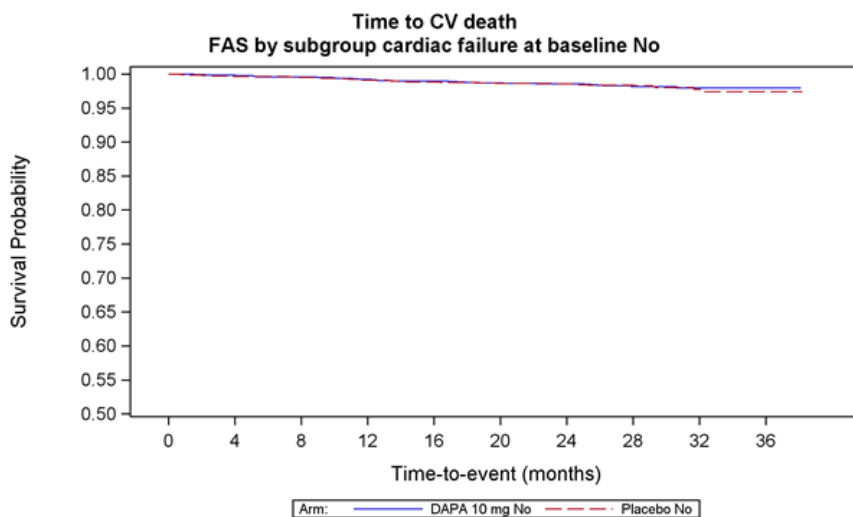
Für den Endpunkt Zeit bis zum renalen Tod (Renale Mortalität) werden keine Kaplan-Meier-Plots für die Subgruppenkategorie „Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz“ dargestellt, da die Anzahl der Ereignisse in dieser Subgruppe < 10 war.



DAPA 10 mg Yes	235	232	230	227	222	215	175	115	46	4
Placebo Yes	233	228	222	219	215	209	166	103	44	4

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13)

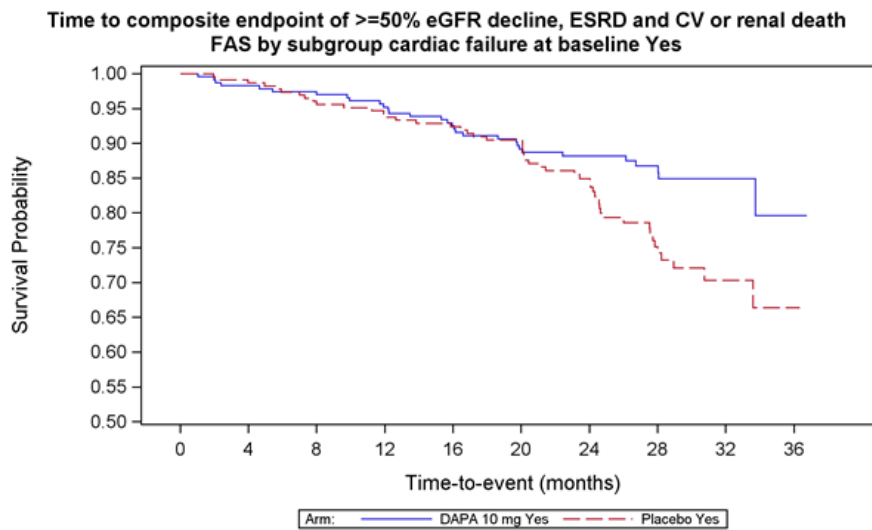
Anhang Abbildung 3: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod (Kardiovaskuläre Mortalität) – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Ja



DAPA 10 mg No	1917	1805	1795	1786	1772	1705	1350	909	352	39
Placebo No	1919	1806	1795	1773	1756	1692	1336	906	334	40

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13)

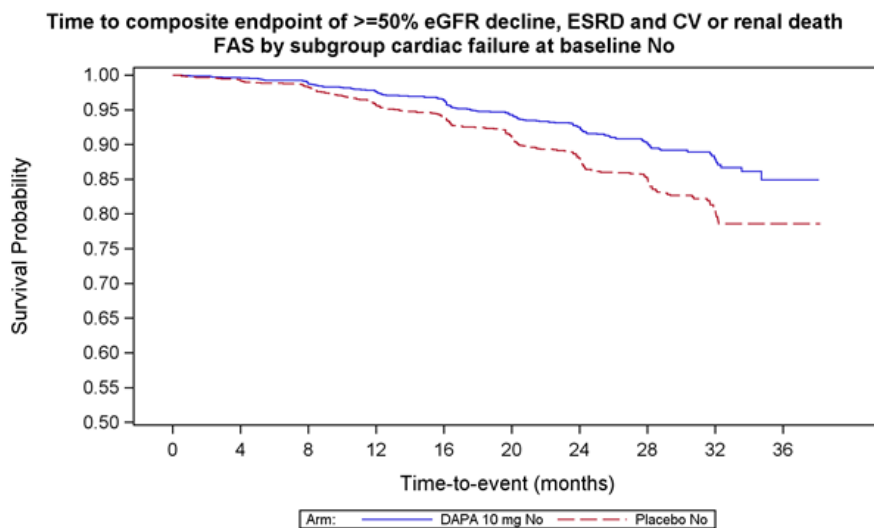
Anhang Abbildung 4: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod (Kardiovaskuläre Mortalität) – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Nein



DAPA 10 mg Yes	235	228	223	215	203	184	145	96	31	4
Placebo Yes	233	224	216	207	197	187	142	81	31	2

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13)

Anhang Abbildung 5: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Ja

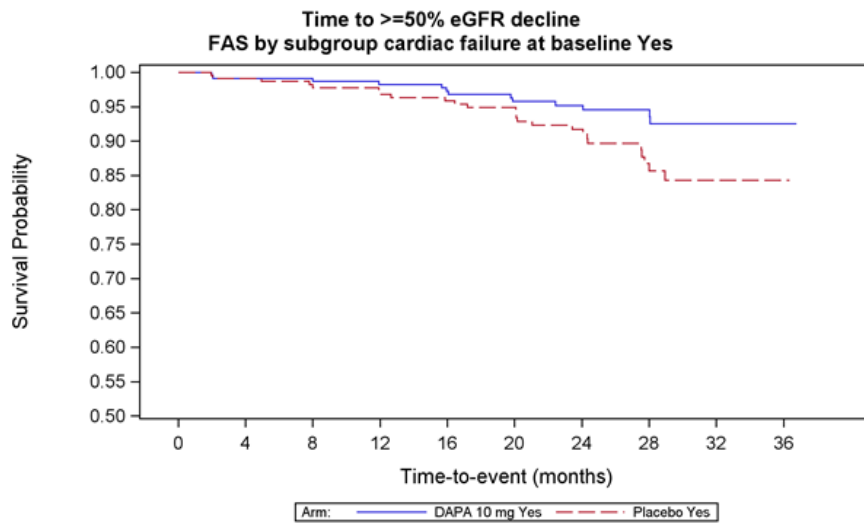


DAPA 10 mg No	1917	1773	1732	1683	1638	1517	1143	735	278	27
Placebo No	1919	1769	1720	1651	1594	1477	1090	693	239	22

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13)

Anhang Abbildung 6: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR,

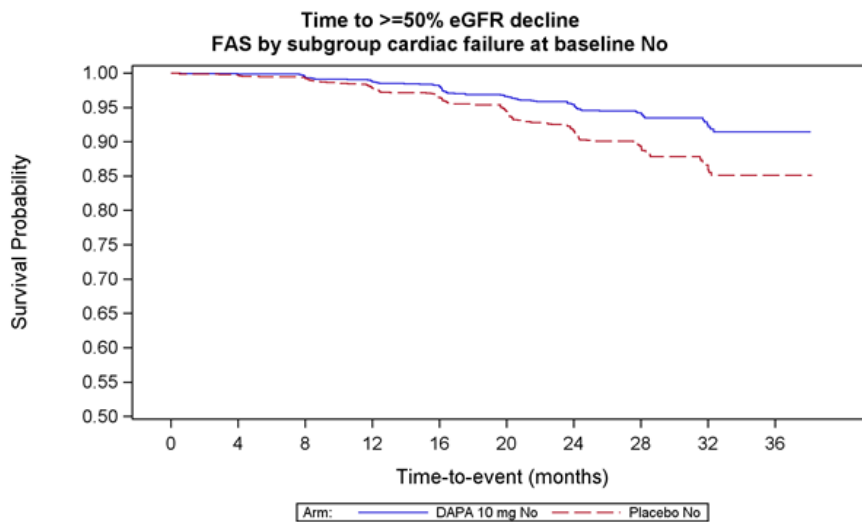
ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Nein



DAPA 10 mg Yes	235	228	223	215	203	185	146	96	31	4
Placebo Yes	233	224	216	207	197	187	142	81	31	2

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13)

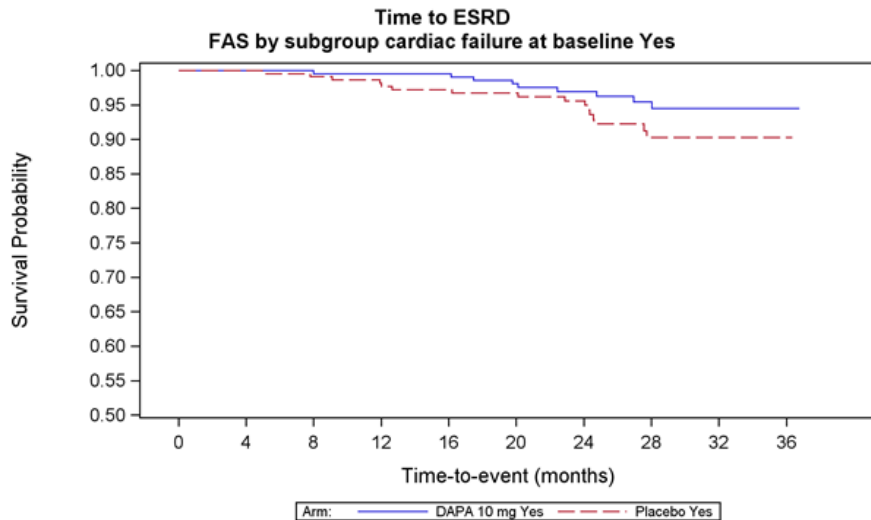
Anhang Abbildung 7: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Ja



DAPA 10 mg No	1917	1774	1731	1684	1637	1521	1148	739	279	27
Placebo No	1919	1771	1721	1655	1597	1483	1098	698	242	22

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13)

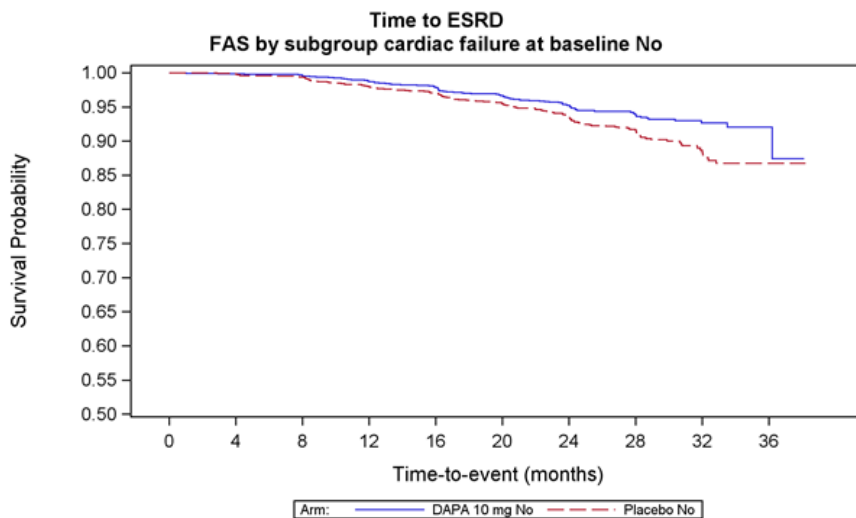
Anhang Abbildung 8: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Erreichen einer $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Nein



DAPA 10 mg Yes	235	230	225	218	208	190	150	98	33	4
Placebo Yes	233	225	217	208	199	190	148	85	33	3

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13)

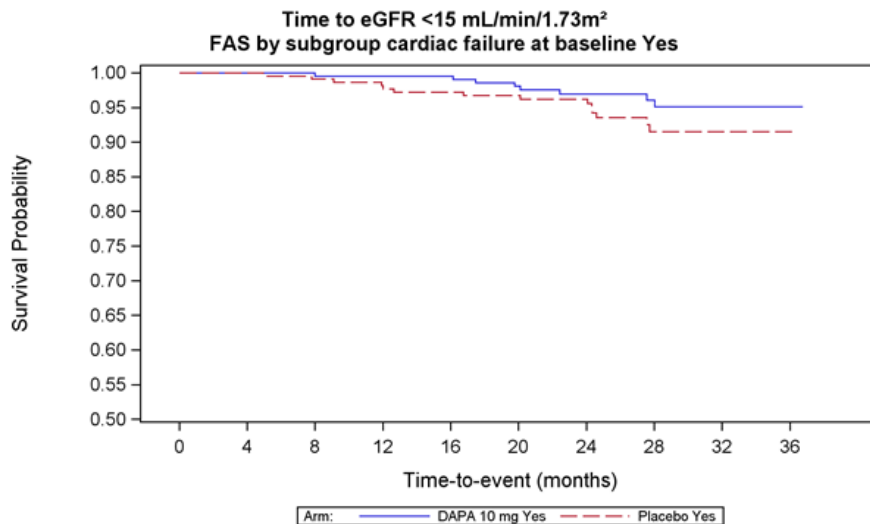
Anhang Abbildung 9: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ESRD – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Ja



DAPA 10 mg No	1917	1774	1738	1690	1648	1534	1158	745	285	28
Placebo No	1919	1772	1725	1666	1618	1510	1132	723	253	24

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13)

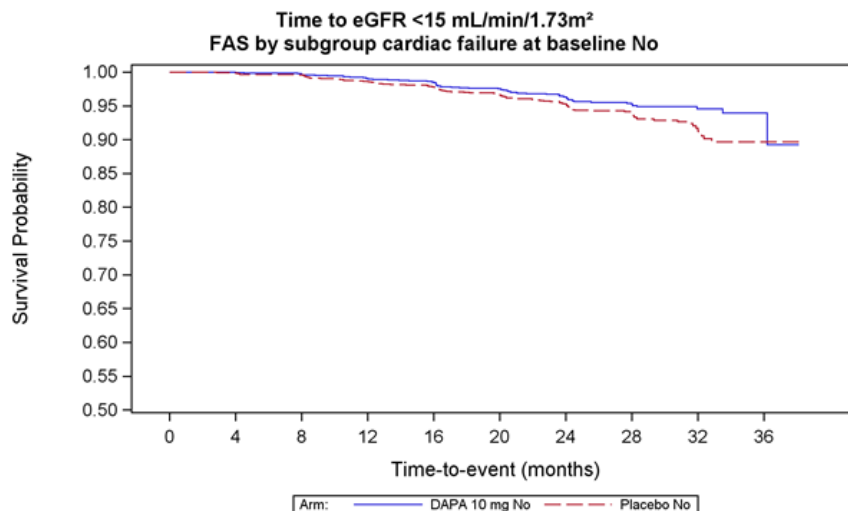
Anhang Abbildung 10: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ESRD – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Nein



DAPA 10 mg Yes	235	230	225	218	208	190	150	99	33	4
Placebo Yes	233	225	217	208	199	190	149	85	33	3

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13)

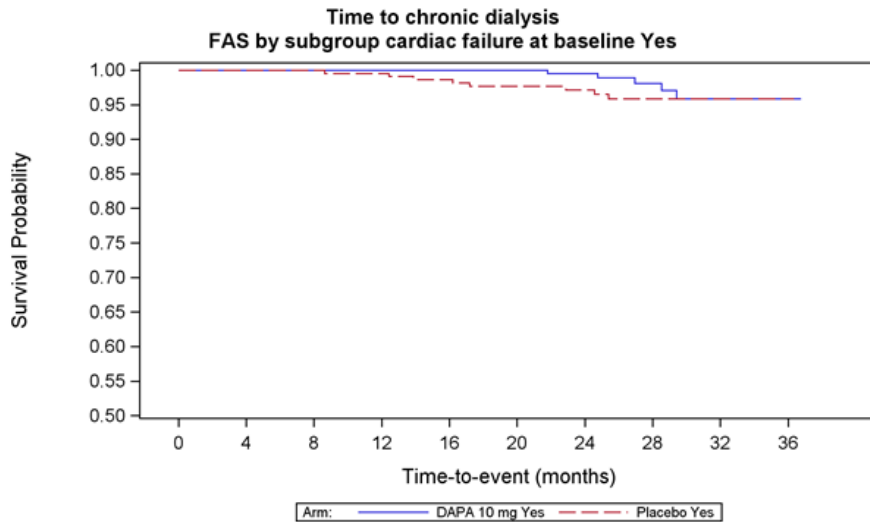
Anhang Abbildung 11: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden eGFR von < 15 mL/min/1,73 m² – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Ja



DAPA 10 mg No	1917	1775	1736	1689	1645	1536	1159	747	285	28
Placebo No	1919	1773	1725	1667	1617	1510	1135	727	255	24

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13)

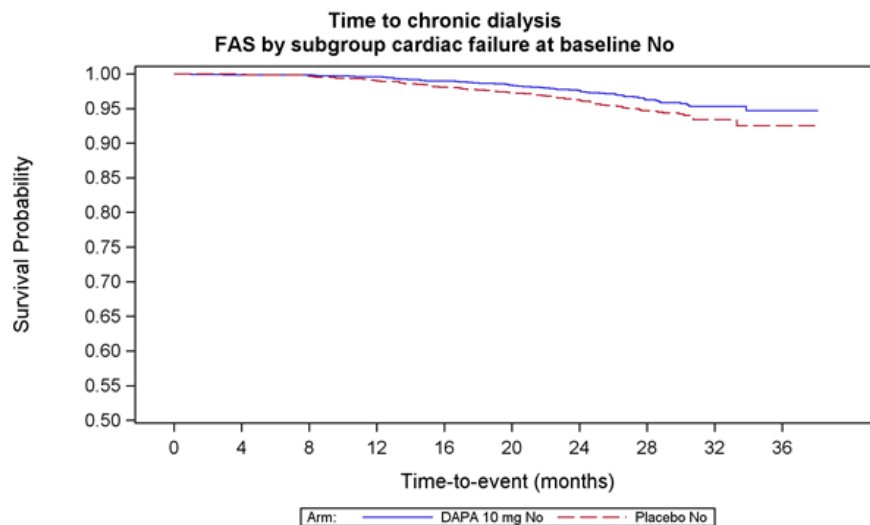
Anhang Abbildung 12: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden eGFR von < 15 mL/min/1,73 m² – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Nein



DAPA 10 mg Yes	235	232	230	226	221	213	172	109	40	4
Placebo Yes	233	228	222	218	212	204	164	100	42	4

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13)

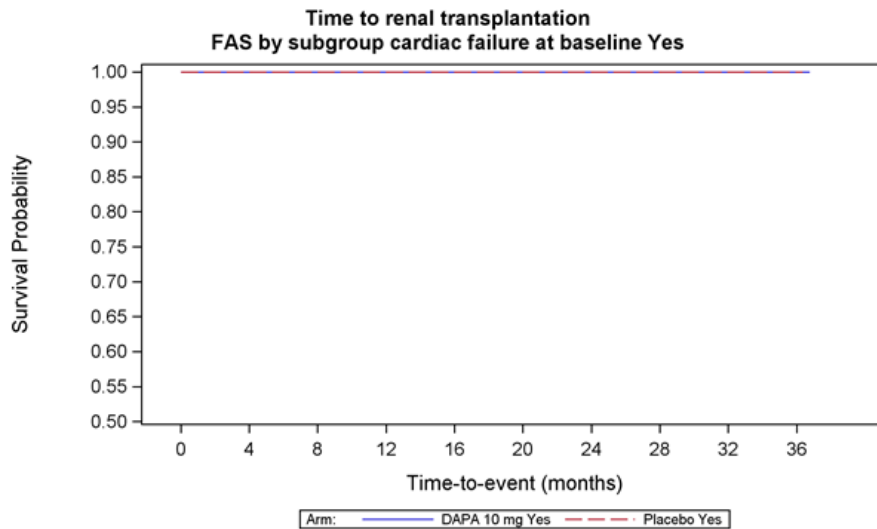
Anhang Abbildung 13: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Ja



DAPA 10 mg No	1917	1803	1791	1778	1756	1674	1310	876	333	35
Placebo No	1919	1803	1784	1753	1724	1646	1281	855	314	36

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13)

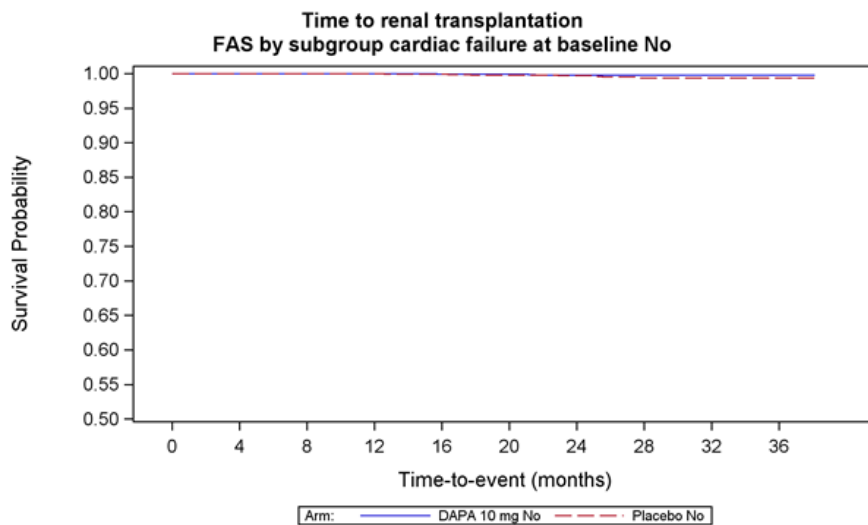
Anhang Abbildung 14: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Nein



DAPA 10 mg Yes	235	232	230	226	221	213	173	112	44	4
Placebo Yes	233	228	222	219	215	207	166	102	43	4

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13)

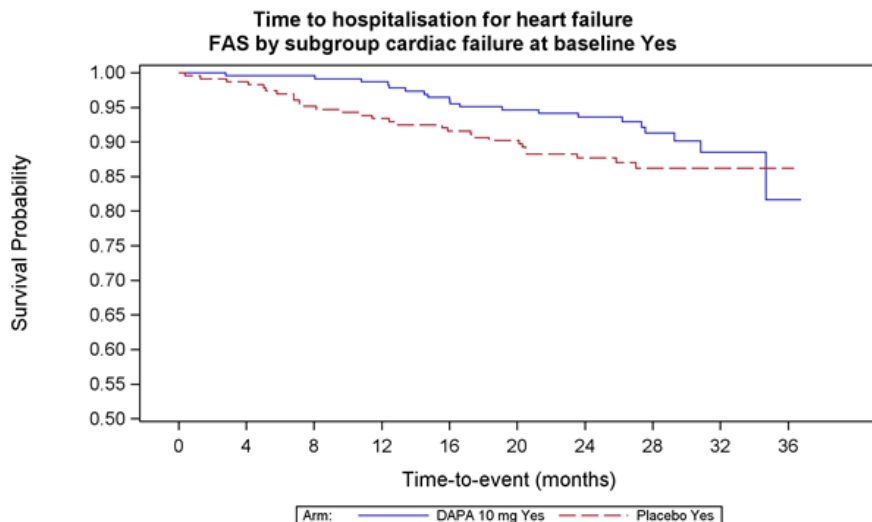
Anhang Abbildung 15: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Ja



DAPA 10 mg No	1917	1804	1793	1783	1765	1694	1336	903	344	37
Placebo No	1919	1804	1790	1766	1747	1678	1318	891	328	40

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13)

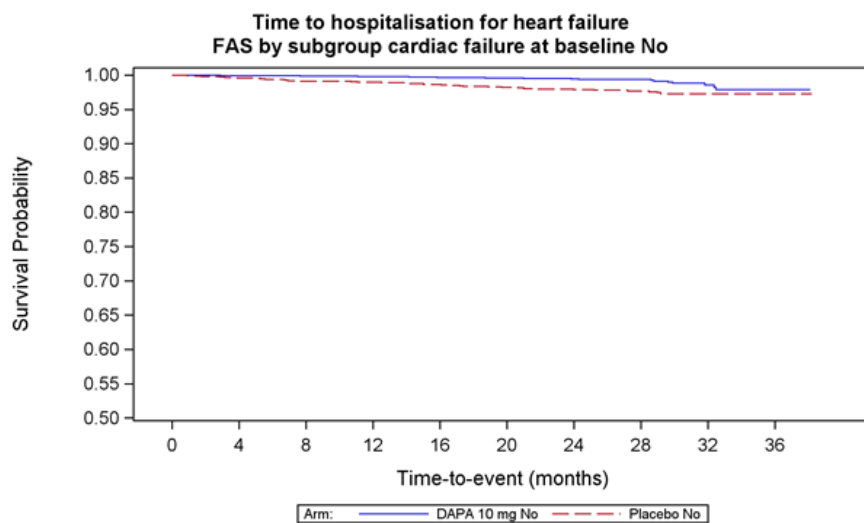
Anhang Abbildung 16: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Nein



DAPA 10 mg Yes	235	231	229	223	213	204	167	104	39	4
Placebo Yes	233	225	214	207	200	192	147	94	40	4

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13)

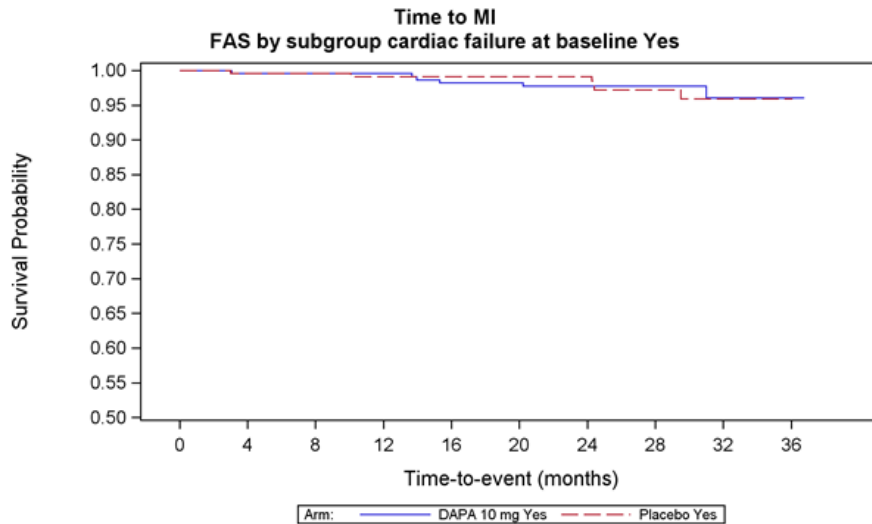
Anhang Abbildung 17: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Ja



DAPA 10 mg No	1917	1804	1792	1780	1762	1691	1335	899	345	37
Placebo No	1919	1798	1775	1750	1727	1661	1304	882	320	40

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13)

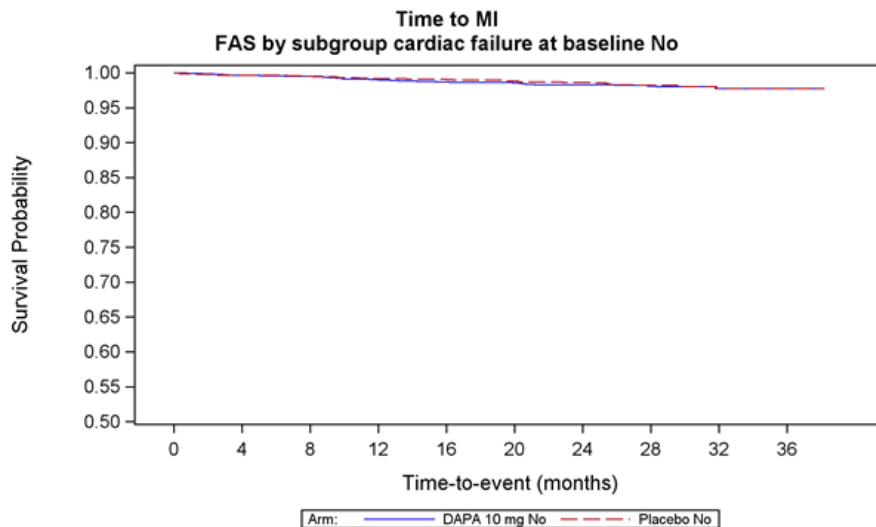
Anhang Abbildung 18: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Nein



DAPA 10 mg Yes	235	231	229	225	218	211	171	111	42	4
Placebo Yes	233	227	221	217	213	206	164	100	42	3

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13)

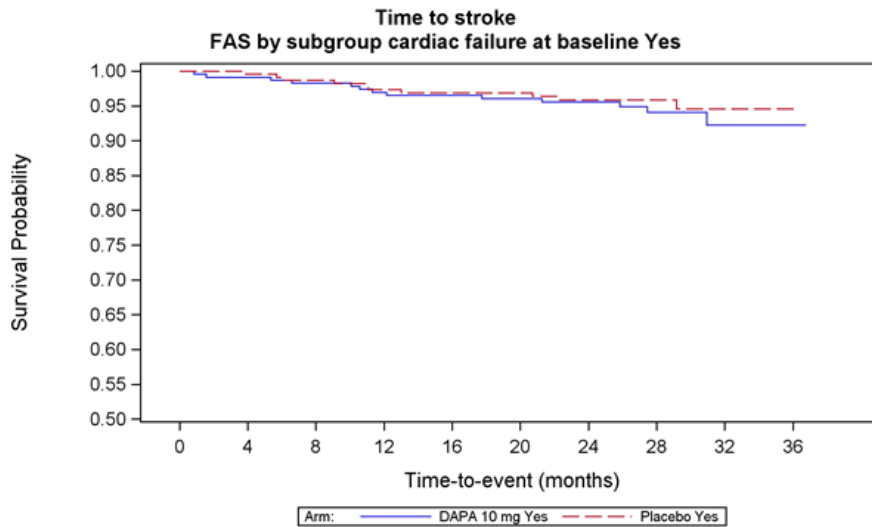
Anhang Abbildung 19: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Ja



DAPA 10 mg No	1917	1800	1788	1770	1751	1678	1323	890	342	35
Placebo No	1919	1799	1783	1756	1736	1665	1311	887	326	40

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13)

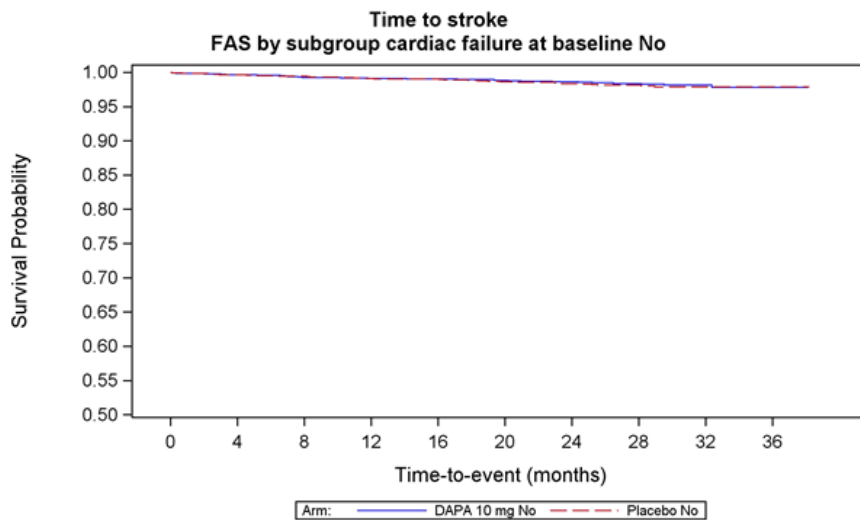
Anhang Abbildung 20: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Nein



DAPA 10 mg Yes	235	230	227	220	214	206	165	105	38	4
Placebo Yes	233	227	219	214	209	202	160	100	41	4

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13)

Anhang Abbildung 21: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Schlaganfall – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Ja



DAPA 10 mg No	1917	1800	1783	1771	1754	1680	1326	893	343	36
Placebo No	1919	1799	1783	1755	1736	1666	1309	883	330	40

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13)

Anhang Abbildung 22: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten Schlaganfall – Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz – Nein

Subgruppenanalysen zur Kategorie „Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz“ aus der IPD Metaanalyse

Anhang Tabelle 2: Detaildarstellungen der Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz der IPD Metaanalyse der Studie DAPA-CKD und den CKD-Teilpopulationen der Studien DAPA-HF und DECLARE-TIMI 58

Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz -Ja-	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz -Nein-	Subgruppeninteraktionstest
Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a	p-Wert der Interaktion ^b
Gesamtmortalität (Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache) (Heterogenität der Studie $p = 0,4435$)		
HR: 0,80 [0,67; 0,95] 0,0123	HR: 0,78 [0,66; 0,91] 0,0018	0,7899
Renale Mortalität (Zeit bis zum renalen Tod) (Heterogenität der Studie $p = 0,5655$)		
HR: 0,26 [0,03; 2,33] 0,2279	HR: 0,59 [0,22; 1,63] 0,3128	0,4886
Kardiovaskuläre Mortalität (Zeit bis zum kardiovaskulären Tod) (Heterogenität der Studie $p = 0,8578$)		
HR: 0,86 [0,71; 1,06] 0,1528	HR: 0,90 [0,71; 1,13] 0,3518	0,8085
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus $\geq 50\%$iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder kardiovaskulärem Tod (Heterogenität der Studie $p = 0,0652$)		
HR: 0,80 [0,66; 0,96] 0,0169	HR: 0,65 [0,56; 0,76] <0,0001	0,1007
Zeit bis zum ersten Erreichen einer $\geq 50\%$igen Reduzierung der eGFR (Heterogenität der Studie $p = 0,5612$)		
HR: 0,58 [0,36; 0,93] 0,0229	HR: 0,51 [0,41; 0,63] <0,0001	0,6462
Zeit bis zur ESRD (Heterogenität der Studie $p = 0,0390$)		
HR: 0,75 [0,44; 1,30] 0,3078	HR: 0,66 [0,51; 0,84] 0,0008	0,6651
Zeit bis zum Erreichen einer anhaltenden eGFR von < 15 mL/min/1,73 m² (Heterogenität der Studie $p = 0,4825$)		
HR: 0,61 [0,27; 1,42] 0,2525	HR: 0,70 [0,53; 0,94] 0,0172	0,7719
Zeit bis zum Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung (Heterogenität der Studie $p = 0,0302$)		
HR: 0,86 [0,46; 1,58] 0,6175	HR: 0,65 [0,48; 0,89] 0,0065	0,4531
Zeit bis zum Erhalt eines Nierentransplants (Heterogenität der Studie $p = 1,0000$)		
NE	NE	NE

Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz -Ja-	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz -Nein-	Subgruppeninteraktionstest
Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a	p-Wert der Interaktion ^b
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Heterogenität der Studie p = 0,3134)		
HR: 0,70 [0,58; 0,84] 0,0002	HR: 0,61 [0,47; 0,80] 0,0003	0,4202
Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt (Heterogenität der Studie p = 0,7462)		
HR: 0,98 [0,69; 1,37] 0,8907	HR: 0,93 [0,76; 1,15] 0,5185	0,8335
Zeit bis zum ersten Schlaganfall (Heterogenität der Studie p = 0,9926)		
HR: 1,15 [0,79; 1,67] 0,4706	HR: 0,92 [0,72; 1,17] 0,4875	0,3159
Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades (Heterogenität der Studie p = 0,2375)		
RR: 0,98 [0,93; 1,02] 0,3000	RR: 0,97 [0,95; 1,01] 0,1059	0,9546
Anteil an Patienten mit nicht-schweren UE (Heterogenität der Studie p = 0,0732)		
RR: 0,96 [0,91; 1,02] 0,1629	RR: 0,98 [0,95; 1,02] 0,3141	0,5159
Anteil an Patienten mit schweren UE (Heterogenität der Studie p = 0,9284)		
RR: 0,92 [0,83; 1,01] 0,0902	RR: 0,94 [0,87; 1,01] 0,0911	0,7660
Anteil an Patienten mit SUE (Heterogenität der Studie p = 0,1334)		
RR: 0,93 [0,87; 0,99] 0,0304	RR: 0,93 [0,88; 0,98] 0,0042	0,9591
Anteil an Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben (Heterogenität der Studie p = 0,6896)		
RR: 0,99 [0,77; 1,28] 0,9496	RR: 1,04 [0,90; 1,20] 0,6055	0,7581
Anteil an Patienten mit SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben (Heterogenität der Studie p = 0,7143)		
RR: 0,77 [0,53; 1,11] 0,1561	RR: 0,89 [0,72; 1,09] 0,2719	0,4893
Anteil an Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben (Heterogenität der Studie p = 0,6779)		
RR: 0,83 [0,70; 0,97] 0,0197	RR: 0,80 [0,68; 0,94] 0,0057	0,7488

Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz -Ja-	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz -Nein-	Subgruppeninteraktionstest
Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a	p-Wert der Interaktion ^b
<p>Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Niereninsuffizienz im Endstadium; HR: Hazard Ratio; IPD: Individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; min: Minute; mL: Milliliter; NE: Nicht berechnet; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13)</p> <p>a: Das HR sowie das zugehörige KI und der p-Wert wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit dem Behandlungsarm und der Studie als Kovariaten berechnet. Das RR wurde für die Einzelstudien naiv berechnet, indem die Gesamtzahl der Patienten, bei denen das Ereignis auftrat, ins Verhältnis zur Gesamtzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe gesetzt wurde. Für die Kombination von Ergebnissen aus verschiedenen Studien wurde die Methode der inversen Varianz verwendet. Die Wald-Methode wurde verwendet, um Konfidenzintervallgrenzen zu schätzen und die p-Werte zu berechnen.</p> <p>b: Der Subgruppeninteraktionsterm für die Ereigniszeitanalysen basiert auf dem gleichen Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung als zusätzlichen Kovariaten. Der Subgruppeninteraktionsterm für binäre Endpunkte basiert auf den in RevMan 5 verwendeten Methoden (30).</p> <p>c: Studieninteraktionsterm konnte nicht berechnet werden, da mindestens eine Studie in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse aufwies.</p>		

Subgruppenanalysen zur Kategorie „eGFR“ aus der DAPA-HF Studie

Anhang Tabelle 3: Detaildarstellungen der Subgruppenkategorie eGFR der DAPA-HF Studie (Gesamtpopulation)

eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²	eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ²	Subgruppeninteraktionstest
Effektschätzer [95 %-KI] ^a p-Wert	Effektschätzer [95 %-KI] ^a p-Wert	p-Wert der Interaktion ^b
Gesamtmortalität (Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache)		
HR: 0,85 [0,68; 1,07] 0,1586	HR: 0,81 [0,64; 1,02] 0,0711	0,7562
Renale Mortalität (Zeit bis zum renalen Tod)		
NE	NE	NE
Kardiovaskuläre Mortalität (Zeit bis zum kardiovaskulären Tod)		
HR: 0,88 [0,69; 1,13] 0,3293	HR: 0,76 [0,59; 0,98] 0,0344	0,4084
Zeit bis zum ersten Erreichen eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunktes aus ≥ 50%iger Reduzierung der eGFR; ESRD oder renalem Tod		
HR: 0,96 [0,50; 1,82] 0,8925	HR: 0,49 [0,23; 1,04] 0,0573	0,1864
Zeit bis zum ersten Erreichen einer ≥ 50%igen Reduzierung der eGFR		
HR: 0,70 [0,27; 1,85] 0,4759	HR: 0,52 [0,21; 1,31] 0,1610	0,6513
Zeit bis zur ESRD		
HR: 1,64 [0,68; 3,97] 0,2635	HR: 0,37 [0,10; 1,39] 0,1242	0,0629
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz		
HR: 0,66 [0,52; 0,84] 0,0006	HR: 0,73 [0,57; 0,94] 0,0128	0,5656
Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt		
HR: 1,06 [0,58; 1,93] 0,8452	HR: 1,19 [0,65; 2,15] 0,5733	0,7980
Zeit bis zum ersten Schlaganfall		
HR: 0,95 [0,53; 1,70] 0,8558	HR: 0,85 [0,47; 1,55] 0,5961	0,7940
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels		
HR: 0,47 [0,26; 0,83] 0,0077	HR: 0,62 [0,38; 1,01] 0,0543	0,4604
Gesamthospitalisierungen		
RR: 0,84 [0,75; 0,93] 0,0009	RR: 0,93 [0,83; 1,04] 0,1874	0,1771
Anteil an Patienten mit mindestens einem UE jeglichen Grades		
RR: 0,95 [0,89; 1,01] 0,1171	RR: 0,95 [0,89; 1,01] 0,1167	0,9517
Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UE		

eGFR < 60 ml/min/1,73 m²	eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²	Subgruppeninteraktionstest
Effektschätzer [95 %-KI] ^a p-Wert	Effektschätzer [95 %-KI] ^a p-Wert	p-Wert der Interaktion ^b
RR: 0,92 [0,85; 1,00] 0,0407	RR: 0,98 [0,90; 1,06] 0,5399	0,3182
Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE		
RR: 0,91 [0,80; 1,04] 0,1613	RR: 0,83 [0,72; 0,96] 0,0113	0,3573
Anteil an Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UE		
RR: 0,87 [0,79; 0,96] 0,0049	RR: 0,92 [0,84; 1,02] 0,1168	0,4239
Anteil Patienten mit UE; die zum Therapieabbruch geführt haben		
RR: 0,95 [0,67; 1,36] 0,7920	RR: 0,97 [0,67; 1,39] 0,8596	0,9572
Anteil Patienten mit SUE; die zum Therapieabbruch geführt haben		
RR: 0,71 [0,42; 1,19] 0,1924	RR: 0,71 [0,44; 1,15] 0,1694	0,9705
Anteil Patienten mit UE; die zum Tod geführt haben		
RR: 0,86 [0,71; 1,05] 0,1503	RR: 0,86 [0,69; 1,06] 0,1588	0,9645

Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Niereninsuffizienz im Endstadium; HF: Herzinsuffizienz; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; min: Minute; mL: Milliliter; NE: Nicht berechnet; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13)

a: Das HR sowie das zugehörige KI und der p-Wert wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell (Score-Test) unter Berücksichtigung des Behandlungsarms, stratifiziert nach T2DM zu Randomisierung und adjustiert bezüglich der eGFR zu Baseline berechnet. Das RR wurde mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe und T2DM-Status zu Studienbeginn als Kovariaten mit einem Logit-Link für die Berechnung des RR analysiert.

b: Der Interaktions-p-Wert für das HR wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung mit Faktoren für die relevante Subgruppe, Behandlungsgruppe und der Interaktion aus Behandlungsgruppe und der relevanten Subgruppe. Der Interaktions-p-Wert für das RR wurde mittels logistischer Regression (Log-Link) mit Faktoren für T2DM-Status zu Studienbeginn, der relevanten Subgruppe, Behandlungsgruppe und der Interaktion aus Behandlungsgruppe und der relevanten Subgruppe berechnet.

Analysen zu Punkt 2: Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien DAPA-CKD und DAPA-HF

Anpassung der kardiovaskulären und renalen sowie der diabetesspezifischen Begleittherapie in der DAPA-CKD Studie

Anhang Tabelle 4: Anpassung der kardiovaskulären und renalen Begleittherapie in der DAPA-CKD Studie

Wirkstoff	Dapagliflozin + SoC N = 2.149	Placebo + SoC N = 2.149
Neuinitiiierung oder Dosissteigerung oder Dosisreduktion der CKD- und CV-Medikation während der Studie; n/N^a (%)		
CKD-Medikation und CV-Medikation gesamt ^b	1.051/2.143 (49,0)	1.062/2.142 (49,6)
ACE-Hemmer	197/673 (29,3)	207/678 (30,5)
ARB	423/1.441 (29,4)	425/1.426 (29,8)
Renin Inhibitor	1/3 (33,3)	0/0 (0,0)
ARNI	0/1 (0,0)	1/2 (50,0)
Kalziumkanalblocker	359/1.073 (33,5)	339/1.108 (30,6)
Betablocker	223/843 (26,5)	230/833 (27,6)
Diuretika	354/927 (38,2)	353/953 (37,0)
Schleifendiuretika	197/522 (37,7)	206/532 (38,7)
Diuretika - Thiazide	161/452 (35,6)	150/454 (33,0)
MRA	31/109 (28,4)	35/120 (29,2)
Andere Diuretika	2/13 (15,4)	2/14 (14,3)
Phosphatbinder	7/23 (30,4)	5/25 (20,0)
Kaliumbinder	18/51 (35,3)	33/65 (50,8)
Antikoagulantien	182/1.022 (17,8)	169/1.018 (16,6)
Jeglicher Thrombozytenaggregationshemmer	157/952 (16,5)	143/927 (15,4)
Andere Antithrombotika	31/109 (28,4)	31/115 (27,0)
Lipidsenker	319/1.493 (21,4)	347/1.490 (23,3)
Statine	272/1.393 (19,5)	293/1.396 (21,0)
Andere Lipidsenker	84/320 (26,3)	91/325 (28,0)
ESA	17/45 (37,8)	16/44 (36,4)
<p>Abkürzungen: ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme; ARB: Angiotensin-II-Rezeptorblocker, Sartane; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; CV: kardiovaskulär; ESA: Erythropoese-stimulierenden Agenzien; MRA: Mineralkortikoid Rezeptor Antagonist; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; SoC: Standard of Care.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).</p> <p>a: n definiert die Anzahl der PatientInnen, die zu einem beliebigen Zeitpunkt eine Neuinitiiierung oder Dosissteigerung oder Dosisreduktion der jeweiligen Medikation erhalten haben. N definiert die Anzahl der PatientInnen, die zu Studienbeginn das jeweilige Medikament bereits erhalten hatten und einen nicht-fehlenden Wert für die Dosierung aufweisen. N definiert die Anzahl der PatientInnen, die im Studienverlauf mit einem Medikament der jeweiligen Substanzklasse behandelt wurden.</p> <p>b: Gesamt ist definiert als der Anteil an PatientInnen, die eine Therapie mit einer der in der Tabelle genannten Substanzklassen erhalten haben.</p>		

Anhang Tabelle 5: Anpassung der diabetesspezifischen Begleittherapie in der DAPA-CKD Studie

Wirkstoff	Dapagliflozin + SoC N = 2.149	Placebo + SoC N = 2.149
Neuinitiiierung oder Dosissteigerung oder Dosisreduktion der Diabetes-Medikation während der Studie; n/N^a (%)		
Diabetes-Medikation gesamt ^b	669/1.365 (49,0)	689/1.359 (50,7)
Insulin	429/813 (52,8)	396/784 (50,5)
Biguanide	223/634 (35,2)	225/616 (36,5)
Sulfonylharnstoffe	128/389 (32,9)	159/385 (41,3)
Alpha-Glukosidase-Hemmer	17/42 (40,5)	18/57 (31,6)
Thiazolidindione	14/53 (26,4)	11/38 (28,9)
DPP-4-Inhibitoren	112/364 (30,8)	114/378 (30,2)
GLP1-Analoga	25/63 (39,7)	31/59 (52,5)
Andere Diabetes-Medikation	6/35 (17,1)	16/54 (29,6)
<p>Abkürzungen: CKD: Chronische Niereninsuffizienz; DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; GLP1: Glucagon Like Peptid 1; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; SoC: Standard of Care.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).</p> <p>a: n definiert die Anzahl der PatientInnen, die zu einem beliebigen Zeitpunkt eine Neuinitiiierung oder Dosissteigerung oder Dosisreduktion der jeweiligen Medikation erhalten haben. N definiert die Anzahl der PatientInnen, die zu Studienbeginn das jeweilige Medikament bereits erhalten hatten und einen nicht-fehlenden Wert für die Dosierung aufweisen. N definiert die Anzahl der PatientInnen, die im Studienverlauf mit einem Medikament der jeweiligen Substanzklasse behandelt wurden.</p> <p>b: Gesamt ist definiert als der Anteil an PatientInnen, die eine Therapie mit einer der in der Tabelle genannten Substanzklassen erhalten haben.</p>		

Anpassung der kardiovaskulären und renalen Begleittherapie in der CKD-Teilpopulation der DAPA-HF Studie

Anhang Tabelle 6: Anpassung der kardiovaskulären und renalen Begleittherapie während der Studie DAPA-HF (CKD-Teilpopulation der DAPA-HF Studie)

Wirkstoff	Dapagliflozin + SoC N = 962	Placebo + SoC N = 964
Neuinitiierung oder Dosissteigerung oder Dosisreduktion der CKD- und CV-Medikation während der Studie; n/N^a (%)		
CKD-Medikation und CV-Medikation gesamt ^b	552/962 (57,4)	579/964 (60,1)
Schleifendiuretika	253/809 (31,3)	300/846 (35,5)
Betablocker	191/913 (20,9)	205/931 (22,0)
MRA	116/691 (16,8)	151/683 (22,1)
Antikoagulantien, oral	109/434 (25,1)	103/425 (24,2)
ACE-Hemmer	99/497 (19,9)	106/519 (20,4)
ARB	88/330 (26,7)	84/294 (28,6)
Statine	78/670 (11,6)	73/701 (10,4)
ARNI	63/149 (42,3)	74/160 (46,3)
Andere Diuretika	45/151 (29,8)	62/163 (38,0)
Vasodilatoren	49/169 (29,0)	40/157 (25,5)
Thrombozytenaggregationshemmer, andere	44/211 (20,9)	39/223 (17,5)
Digitalisglykoside	35/185 (18,9)	32/169 (18,9)
Thrombozytenaggregationshemmer, ASS	23/445 (5,2)	27/459 (5,9)
Antikoagulantien, oral ausgeschlossen	16/18 (88,9)	16/22 (72,7)
Ivabradin	14/44 (31,8)	13/43 (30,2)
Lipidsenker	16/74 (21,6)	9/80 (11,3)
Phosphatbinder	2/3 (66,7)	6/12 (50,0)
Kaliumbinder	1/1 (100,0)	2/2 (100,0)
ARB + andere Diuretika	0/0 (0,0)	1/1 (100,0)
Statine + Thrombozytenaggregationshemmer, andere	1/1 (100,0)	0/0 (0,0)
Thrombozytenaggregationshemmer, ASS + Thrombozytenaggregationshemmer, andere	0/2 (0,0)	0/1 (0,0)
Statine + Thrombozytenaggregationshemmer, ASS	0/3 (0,0)	0/0 (0,0)
Statine + Lipidsenker	0/2 (0,0)	0/1 (0,0)
<p>Abkürzungen: ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme; ARB: Angiotensin-II-Rezeptorblocker, Sartane; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor; ASS: Acetylsalicylsäure; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; CV: kardiovaskulär; MRA: Mineralkortikoid Rezeptor Antagonist; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; SoC: Standard of Care.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).</p> <p>a: N definiert die Anzahl der PatientInnen, die an mindestens einem Zeitpunkt in der Studie (Baseline oder danach) mit einem Medikament der Substanzklasse behandelt wurden. n definiert die Anzahl der PatientInnen, die zu einem beliebigen Zeitpunkt eine Neuinitiierung oder Dosissteigerung oder Dosisreduktion der jeweiligen Medikation erhalten haben.</p> <p>b: Gesamt ist definiert als der Anteil an PatientInnen, die eine Therapie mit einer der in der Tabelle genannten Substanzklassen erhalten haben.</p>		

Anhang Tabelle 7: Anpassung der diabetesspezifischen Begleitmedikation während der Studie DAPA-HF (CKD-Teilpopulation der DAPA-HF Studie)

Wirkstoff	Dapagliflozin + SoC N = 962	Placebo + SoC N = 964
Neuinitiiierung oder Dosissteigerung oder Dosisreduktion der Diabetes-Medikation während der Studie; n/N^a (%)		
Diabetes-Medikation gesamt ^b	137/369 (37,1)	142/396 (35,9)
Biguanide	53/215 (24,7)	56/242 (23,1)
Insulin	51/126 (40,5)	51/132 (38,6)
Sulfonylharnstoffe	29/123 (23,6)	40/112 (35,7)
DPP-4-Inhibitoren	21/97 (21,6)	32/99 (32,3)
GLP1-Analoga	5/10 (50,0)	9/16 (56,3)
Glinide	5/15 (33,3)	5/12 (41,7)
SGLT-2-Inhibitoren	6/6 (100,0)	3/4 (75,0)
Alpha-Glukosidase-Hemmer	3/17 (17,6)	3/24 (13,0)
Thiazolidindione	0/2 (0,0)	2/4 (50,0)
Aldose-Reduktase-Hemmer	0/1 (0,0)	1/2 (50,0)
Biguanide + SGLT-2-Inhibitoren	1/1 (100,0)	0 (0,0)
Biguanide + DPP-4-Inhibitoren	0/0 (0,0)	0/2 (0,0)
<p>Abkürzungen: DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; GLP1: Glucagon Like Peptid 1; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; SGLT-2: Natrium-Glukose-Cotransporter-2; SoC: Standard of Care.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).</p> <p>a: N definiert die Anzahl der PatientInnen, die an mindestens einem Zeitpunkt in der Studie (Baseline oder danach) mit einem Medikament der Substanzklasse behandelt wurden.. n definiert die Anzahl der PatientInnen, die zu einem beliebigen Zeitpunkt eine Neuinitiiierung oder Dosissteigerung oder Dosisreduktion der jeweiligen Medikation erhalten haben.</p> <p>b: Gesamt ist definiert als der Anteil an PatientInnen, die eine Therapie mit einer der in der Tabelle genannten Substanzklassen erhalten haben.</p>		

Veränderung des HbA1c und systolischen Blutdrucks der CKD-Teilpopulation im Verlauf der DAPA-HF Studie

Anhang Tabelle 8: Veränderung des Blutzuckerspiegels über den Studienverlauf gemessen anhand des HbA1c-Wertes bei Patienten mit T2DM zu Studienbeginn – CKD-Teilpopulation der DAPA-HF

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC	
		N ^a	Wert MW (SD)	N ^a	Wert MW (SD)
Veränderung des HbA1c in %					
DAPA-HF	<i>Baseline</i>	959	6,59 (1,35)	959	6,61 (1,40)
	Tag 14	936	6,57 (1,28)	934	6,61 (1,40)
	Monat 2	904	6,44 (1,20)	905	6,61 (1,40)
	Monat 4	896	6,50 (1,26)	876	6,60 (1,42)
	Monat 8	852	6,55 (1,32)	835	6,57 (1,38)
	Monat 12	812	6,56 (1,33)	774	6,60 (1,48)
	Monat 16	679	6,58 (1,41)	648	6,61 (1,48)
	Monat 20	461	6,62 (1,39)	464	6,54 (1,47)
	Monat 24	199	6,67 (1,58)	219	6,51 (1,27)
	Monat 28	24	6,46 (1,24)	28	6,42 (1,19)
<p>Abkürzungen: CKD: Chronische Niereninsuffizienz; FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HF: Herzinsuffizienz; MW: Mittelwert; N: Gesamtanzahl; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).</p> <p>a: Anzahl an PatientInnen im FAS mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt.</p>					

Anhang Tabelle 9: Veränderung des systolischen Blutdrucks über den Studienverlauf – CKD-Teilpopulation der DAPA-HF

Studie	Visite	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC	
		N ^a	Wert MW (SD)	N ^a	Wert MW (SD)
Veränderung des systolischen Blutdrucks in mmHg					
DAPA-HF	<i>Baseline</i>	962	121,90 (15,85)	964	121,48 (16,47)
	Tag 14	949	118,93 (16,48)	946	121,06 (17,41)
	Monat 2	919	120,41 (16,94)	914	121,32 (17,79)
	Monat 4	908	119,89 (16,95)	890	120,39 (17,20)
	Monat 8	865	120,45 (16,86)	847	120,92 (17,56)
	Monat 12	823	120,46 (17,26)	792	120,99 (17,70)
	Monat 16	688	120,89 (17,54)	662	121,43 (17,82)
	Monat 20	466	120,67 (17,74)	473	121,03 (17,63)
	Monat 24	204	123,35 (20,24)	220	119,79 (17,21)
	Monat 28	24	121,33 (13,44)	29	119,23 (17,45)
<p>Abkürzungen: CKD: Chronische Niereninsuffizienz; FAS: Full Analysis Set; HF: Herzinsuffizienz; MW: Mittelwert; N: Gesamtanzahl; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).</p> <p>a: Anzahl an PatientInnen im FAS mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt.</p>					

Anpassung der kardiovaskulären und renalen sowie der diabetesspezifischen Begleittherapie in der CKD-Teilpopulation der DECLARE-TIMI 58 Studie

Anhang Tabelle 10: Anpassung der kardiovaskulären und renalen Begleittherapie in der CKD-Teilpopulation der DECLARE-TIMI 58 Studie

Wirkstoff	Dapagliflozin + SoC N = 2.962	Placebo + SoC N = 2.954
Neuinitiiierung während der Studie; n/N^a (%)		
CKD-Medikation und CV-Medikation gesamt ^b	1.084/2.962 (36,6)	1.212/2.954 (41,0)
Statine	244/741 (32,9)	232/718 (32,3)
Kalziumkanalblocker	200/1.747 (11,4)	259/1.679 (15,4)
Schleifendiuretika	171/2.553 (6,7)	262/2.484 (10,5)
ARB	185/1.866 (9,9)	236/1.883 (12,5)
Betablocker	147/1.295 (11,4)	236/1.282 (18,4)
Jegliche Thrombozytenaggregationshemmer	162/1.073 (15,1)	162/1.064 (15,2)
Diuretika - Thiazide	134/2.245 (6,0)	190/2.282 (8,3)
Acetylsalicylsäure	161/1.262 (12,8)	158/1.241 (12,7)
ACE-Hemmer	139/1.516 (9,2)	167/1.502 (11,1)
Antikoagulantien	118/2.719 (4,3)	135/2.684 (5,0)
MRA	104/2.827 (3,7)	134/2.780 (4,8)
Ezetimib	81/2.785 (2,9)	53/2.801 (1,9)
Dosissteigerung während der Studie; n/N^c (%)		
Statine	309/2.221 (13,9)	280/2.236 (12,5)
Dosisreduktion während der Studie; n/N^c (%)		
Statine	208/2.221 (9,4)	200/2.236 (8,9)
<p>Abkürzungen: ARB: Angiotensin-II-Rezeptorblocker, Sartane; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; CV: kardiovaskulär; MRA: Mineralkortikoid Rezeptor Antagonist; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; SoC: Standard of Care.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).</p> <p>a: n definiert die Anzahl der PatientInnen, die zu einem beliebigen Zeitpunkt eine Neuinitiiierung der jeweiligen Medikation erhalten haben. N definiert die Anzahl der PatientInnen, die zu Studienbeginn das jeweilige Medikament noch nicht erhalten hatten.</p> <p>b: Gesamt ist definiert als der Anteil an PatientInnen, die eine Therapie mit einer der in der Tabelle genannten Substanzklassen neu begonnen haben.</p> <p>c: n definiert die Anzahl der PatientInnen, die zu einem beliebigen Zeitpunkt eine Dosissteigerung der jeweiligen Medikation erhalten haben. N definiert die Anzahl der PatientInnen, die zu Studienbeginn das jeweilige Medikament bereits erhalten hatten und einen nicht-fehlenden Wert für die Dosierung aufweisen.</p>		

Anhang Tabelle 11: Anpassung der diabetesspezifischen Begleittherapie in der CKD-Teilpopulation der DECLARE-TIMI 58 Studie

Wirkstoff	Dapagliflozin + SoC N = 2.962	Placebo + SoC N = 2.954
Neuinitiiierung der Diabetes-Medikation während der Studie; n/N^a (%)		
Diabetes-Medikation gesamt ^b	791/2.962 (26,7)	1.069/2.954 (36,2)
Insulin	235/1.488 (15,8)	402/1.508 (26,7)
DPP-4-Inhibitoren	250/2.519 (9,9)	360/2.449 (14,7)
Sulfonylharnstoffe	194/1.753 (11,1)	218/1.732 (12,6)
GLP1-Agonisten	161/2.811 (5,7)	226/2.833 (8,0)
Metformin	119/594 (20,0)	140/599 (23,4)
GLP1-Agonist: Liraglutid	109/2.844 (3,8)	141/2.862 (4,9)
Dosissteigerung während der Studie; n/N^c (%)		
Diabetes-Medikation gesamt ^b	979/2.962 (33,1)	1.197/2.954 (40,5)
Insulin	576/1.474 (39,1)	735/1.446 (50,8)
Metformin	314/2.368 (13,3)	390/2.355 (16,6)
Sulfonylharnstoffe	197/1.209 (16,3)	267/1.222 (21,8)
DPP-4-Inhibitoren	28/443 (6,3)	25/505 (5,0)
GLP1-Agonisten	19/151 (12,6)	21/121 (17,4)
GLP1-Agonist: Liraglutid	14/118 (11,9)	18/92 (19,6)
Dosisreduktion während der Studie; n/N^c (%)		
Diabetes-Medikation gesamt ^b	918/2.962 (31,0)	967/2.954 (32,7)
Insulin	536/1.474 (36,4)	552/1.446 (38,2)
Metformin	339/2.368 (14,3)	378/2.355 (16,1)
Sulfonylharnstoffe	184/1.209 (15,2)	195/1.222 (16,0)
DPP-4-Inhibitoren	47/443 (10,6)	59/505 (11,7)
GLP1-Agonisten	15/151 (9,9)	16/121 (13,2)
GLP1-Agonist: Liraglutid	9/118 (7,6)	11/92 (12,0)
<p>Abkürzungen: CKD: Chronische Niereninsuffizienz; DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; GLP1: Glucagon Like Peptid 1; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; SoC: Standard of Care. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13). a: n definiert die Anzahl der PatientInnen, die zu einem beliebigen Zeitpunkt eine Neuinitiiierung der jeweiligen Medikation erhalten haben. N definiert die Anzahl der PatientInnen, die zu Studienbeginn das jeweilige Medikament noch nicht erhalten hatten. b: Gesamt ist definiert als der Anteil an PatientInnen, die eine Therapie mit einer der in der Tabelle genannten Substanzklassen neu begonnen haben. c: n definiert die Anzahl der PatientInnen, die zu einem beliebigen Zeitpunkt eine Dosissteigerung der jeweiligen Medikation erhalten haben. N definiert die Anzahl der PatientInnen, die zu Studienbeginn das jeweilige Medikament bereits erhalten hatten und einen nicht-fehlenden Wert für die Dosierung aufweisen.</p>		

Analysen zu Punkt 3: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KDQOL-36)

Responderanalysen

Anhang Tabelle 12: Ergebnisse zur Veränderung der Lebensqualität anhand der Anteile der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung der KDQOL™-36 v.1.0-Domänen aus der DAPA-CKD Studie

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a [95 %-KI]	OR ^a [95 %-KI]	ARR ^b [95 %-KI]
					p-Wert ^c		
Anteile der Patienten mit einer Veränderung der PCS-Ausgangswerte des KDQOL™-36 v.1.0 um ≥ 8 Punkte							
Verbesserung um ≥ 8 Punkte							
DAPA-CKD	2.152	468 (21,7)	2.152	453 (21,1)	1,033 [0,921; 1,158]	1,042 [0,901; 1,206]	0,7 [-1,8; 3,2]
					0,577		
Verschlechterung um ≥ 8 Punkte							
DAPA-CKD	2.152	509 (23,7)	2.152	535 (24,9)	0,951 [0,856; 1,057]	0,936 [0,814; 1,076]	-1,2 [-3,8; 1,4]
					0,355		
Anteile der Patienten mit einer Veränderung der MCS-Ausgangswerte des KDQOL™-36 v.1.0 um ≥ 9 Punkte							
Verbesserung um ≥ 9 Punkte							
DAPA-CKD	2.152	451 (21,0)	2.152	445 (20,7)	1,013 [0,902; 1,139]	1,017 [0,878; 1,178]	0,3 [-2,2; 2,8]
					0,822		
Verschlechterung um ≥ 9 Punkte							
DAPA-CKD	2.152	538 (25,0)	2.152	564 (26,2)	0,954 [0,861; 1,056]	0,939 [0,818; 1,076]	-1,2 [-3,9; 1,4]
					0,364		
Anteile der Patienten mit einer Veränderung der Domäne „Krankheitslast der Niereninsuffizienz“ des KDQOL™-36 v.1.0 um ≥ 15 Punkte							
Verbesserung um ≥ 15 Punkte							
DAPA-CKD	2.152	676 (31,4)	2.152	637 (29,6)	1,061 [0,970; 1,161]	1,089 [0,957; 1,240]	1,8 [-1,0; 4,6]
					0,197		
Verschlechterung um ≥ 15 Punkte							
DAPA-CKD	2.152	613 (28,5)	2.152	598 (27,8)	1,025 [0,932; 1,128]	1,035 [0,906; 1,182]	0,7 [-2,0; 3,4]
					0,611		

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^b
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^c							
Anteile der Patienten mit einer Veränderung der Domäne „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“ des KDQOL™-36 v.1.0 um ≥ 15 Punkte							
Verbesserung um ≥ 15 Punkte							
DAPA-CKD	2.152	284 (13,2)	2.152	279 (13,0)	1,018 [0,873; 1,187]	1,021 [0,855; 1,219]	0,2 [-1,8; 2,3]
0,821							
Verschlechterung um ≥ 15 Punkte							
DAPA-CKD	2.152	307 (14,3)	2.152	352 (16,4)	0,872 [0,758; 1,004]	0,851 [0,721; 1,005]	-2,1 [-4,3; 0,1]
0,057							
Anteile der Patienten mit einer Veränderung der Domäne „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“ des KDQOL™-36 v.1.0 um ≥ 15 Punkte							
Verbesserung um ≥ 15 Punkte							
DAPA-CKD	2.152	383 (17,8)	2.152	384 (17,8)	0,997 [0,877; 1,134]	0,997 [0,853; 1,165]	0,0 [-2,4; 2,3]
0,968							
Verschlechterung um ≥ 15 Punkte							
DAPA-CKD	2.152	367 (17,1)	2.152	422 (19,6)	0,870 [0,766; 0,987]	0,843 [0,722; 0,984]	-2,6 [-4,9; -0,2]
0,030							
<p>Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; FAS: Full Analysis Set; KDQOL: Kidney Disease Quality Of Life; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13), Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (31).</p> <p>N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i>-Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Ch²</i>-Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Ch²</i>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.</p> <p>b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.</p> <p>c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Ch²</i>-Tests ermittelt.</p>							

PatientInnen unter Risiko für das Gesamtüberleben und den KDQOL-36 zu Visite 13

Anhang Tabelle 13: Gegenüberstellung der PatientInnen unter Risiko für das Gesamtüberleben und den KDQOL-36 zu Visite 13

PatientInnen, die in die Analyse zu Visite 13 eingingen	Anzahl PatientInnen (n)		PatientInnen unter Risiko für den KDQOL-36 (N)		PatientInnen unter Risiko für das Gesamtüberleben (N)	
	Dapagliflozin + SoC	Placebo + SoC	Dapagliflozin + SoC	Placebo + SoC	Dapagliflozin + SoC	Placebo + SoC
KDQOL-36 (keine Daten zum Gesamtüberleben) ^a	35	31	53	49	/	/
KDQOL-36 und Gesamtüberleben ^b	18	18			43	44
Gesamtüberleben (keine Daten zum KDQOL-36) ^c	25	26	/	/		

Abkürzungen: KDQOL: Kidney Disease Quality Of Life; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; SoC: Standard of Care.
 Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).
 a: PatientInnen mit einer KDQOL-36 Erhebung nach Tag 1.080 und einem SED vor Tag 1.080. Die PatientInnen wurden für die Analyse der Gesamtmortalität bereits zensiert und standen deshalb an Tag 1.080 nicht mehr unter Risiko.
 b: PatientInnen mit einer KDQOL-36 Erhebung nach Tag 1.080. PatientInnen gingen in die Analyse des Gesamtüberleben und des KDQOL-36 zu Visite 13 ein.
 c: PatientInnen unter Risiko zu Tag 1.080, die keine Daten zum KDQOL-36 für Visite 13 lieferten.

Analysen zu Punkt 4: Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UE)

Ergebnisse zu UE erhoben über den gesamten Beobachtungszeitraum („on and off treatment“) aus der DAPA-CKD Studie

Gesamtraten zu UE aus der DAPA-CKD Studie

Anhang Tabelle 14: Ergebnisse für das Auftreten von UE „on and off treatment“ – Übersicht der Gesamtraten der UE aus der DAPA-CKD Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^b
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert^c							
Anteil an Patienten mit mindestens einem UE jeglichen Grades							
DAPA-CKD	2.149	1.259 (58,6)	2.149	1.334 (62,1)	0,944 [0,899; 0,991]	0,864 [0,765; 0,977]	-3,5 [-6,5; -0,5]
0,019							
Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE							
DAPA-CKD	2.149	633 (29,5)	2.149	729 (33,9)	0,868 [0,795; 0,948]	0,813 [0,715; 0,925]	-4,5 [-7,3; -1,6]
0,002							
Anteil an Patienten mit mindestens einem UE, das zum Tod geführt hat							
DAPA-CKD	2.149	106 (4,9)	2.149	159 (7,4)	0,667 [0,525; 0,846]	0,649 [0,504; 0,837]	-2,5 [-3,9; -1,0]
<0,001							
Anteil an Patienten mit mindestens einem UE jeglichen Grades ohne krankheitsbezogene UE^d							
DAPA-CKD	2.149	1.202 (55,9)	2.149	1271 (59,1)	0,946 [0,898; 0,996]	0,877 [0,777; 0,990]	-3,2 [-6,2; -0,2]
0,033							
Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE ohne krankheitsbezogene UE^d							
DAPA-CKD	2.149	550 (25,6)	2.149	631 (29,4)	0,872 [0,791; 0,961]	0,827 [0,724; 0,946]	-3,8 [-6,5; -1,1]
0,006							
Anteil an Patienten mit mindestens einem UE ohne krankheitsbezogene UE, das zum Therapieabbruch geführt hat							
DAPA-CKD	2.149	99 (4,6)	2.149	93 (4,3)	1,065 [0,807; 1,404]	1,068 [0,799; 1,426]	0,3 [-1,0; 1,6]
0,658							

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^b
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^c							
<p>Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13). N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i>-Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Chi²</i>-Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Chi²</i>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben. b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet. c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi²</i>-Tests ermittelt. d: zusätzlich zu erkrankungsbezogenen renalen Ereignissen der PT der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege wurden auch die PT der SOC Herzerkrankungen ausgeschlossen</p>							

UESI aus der DAPA-CKD Studie

Anhang Tabelle 15: Ergebnisse für Auftreten von UESI ‚on and off treatment‘ aus der DAPA-CKD Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^b
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert^c							
Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Volumenmangel“							
UESI	2.149	128 (6,0)	2.149	91 (4,2)	1,407 [1,082; 1,828]	1,432 [1,087, 1,887]	1,7 [0,4; 3,1]
					0,010		
SUESI	2.149	22 (1,0)	2.149	19 (0,9)	1,158 [0,629; 2,133]	1,160 [0,626; 2,149]	0,1 [-0,5; 0,8]
					0,638		
Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Renale Ereignisse“							
UESI	2.149	155 (7,2)	2.149	188 (8,7)	0,824 [0,672; 1,011]	0,811 [0,650; 1,012]	-1,5 [-3,2; 0,1]
					0,063		
SUESI	2.149	61 (2,8)	2.149	83 (3,9)	0,735 [0,531; 1,017]	0,727 [0,520; 1,018]	-0,1 [-2,1; 0,1]
					0,062		
Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Schwere Hypoglykämien“							
UESI	2.149	14 (0,7)	2.149	28 (1,3)	0,500 [0,264; 0,947]	0,497 [0,261; 0,946]	-0,7 [-1,3; -0,0]
					0,030		
SUESI	2.149	6 (0,3)	2.149	14 (0,7)	0,429 [0,165; 1,113]	0,427 [0,164; 1,113]	-0,4 [-0,8; 0,1]
					0,073		
Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Frakturen“							
UESI	2.149	86 (4,0)	2.149	69 (3,2)	1,246 [0,913; 1,701]	1,257 [0,910; 1,735]	0,8 [-0,4; 2,0]
					0,164		
SUESI	2.149	40 (1,9)	2.149	28 (1,3)	1,429 [0,885; 2,307]	1,437 [0,883; 2,337]	0,6 [-0,2; 1,4]
					0,142		
Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „Diabetische Ketoazidosen“^f							
UESI	2.149	0 (0)	2.149	2 (0,1)	0,200 ^e [0,010; 4,163]	0,200 ^e [0,010; 4,164]	-0,1 [-0,3; 0,1]
					0,500 ^d		
SUESI	2.149	0 (0)	2.149	2 (0,1)	0,200 ^e [0,010; 4,163]	0,200 ^e [0,010; 4,164]	-0,1 [-0,3; 0,1]

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + S oC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^b
					[95 %-KI]		
					p-Wert ^c		
0,500 ^d							
Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „UE, die eine Infektion im Genitalbereich oder eine nekrotisierende Fasciitis anzeigen“							
UESI	2.149	5 (0,2)	2.149	3 (0,1)	1,667	1,668	0,1
					[0,399; 6,965]		
0,726 ^d							
SUESI	2.149	3 (0,1)	2.149	3 (0,1)	1,000	1,000	0,0
					[0,202; 4,949]		
1,000 ^d							
Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „UE, die zu einer Amputation führen“							
UESI	2.149	35 (1,6)	2.149	39 (1,8)	0,897	0,896	-0,2
					[0,571; 1,411]		
0,639							
SUESI	2.149	33 (1,5)	2.149	38 (1,8)	0,868	0,866	-0,2
					[0,547; 1,379]		
0,550							
Anteil an Patienten mit mindestens einem UESI „UE, die das Risiko einer Amputation der unteren Gliedmaßen erhöhen“							
UESI	2.149	222 (10,3)	2.149	201 (9,4)	1,104	1,117	1,0
					[0,921; 1,324]		
0,282							
SUESI	2.149	78 (3,6)	2.149	84 (3,9)	0,929	0,926	-0,3
					[0,686; 1,256]		
0,631							
Anteil an Patienten mit „UE, die das Risiko einer Amputation der unteren Gliedmaßen erhöhen“ – „UE, die im Zusammenhang zum diabetischen Fuß stehen“							
UESI	2.149	100 (4,7)	2.149	113 (5,3)	0,885	0,879	-0,6
					[0,681; 1,150]		
0,361							
SUESI	2.149	52 (2,4)	2.149	58 (2,7)	0,897	0,894	-0,3
					[0,620; 1,297]		
0,562							
Anteil an Patienten mit „UE, die das Risiko einer Amputation der unteren Gliedmaßen erhöhen“ – „Erkrankungen des Nervensystems“							
UESI	2.149	29 (1,3)	2.149	29 (1,3)	1,000	1,000	0,0
					[0,600; 1,667]		
1,000							
SUESI	2.149	1 (0,0)	2.149	0 (0,0)	3,000 ^e	3,001 ^e	0,0
					[0,122; 73,601]		
					[0,122; 73,718]		
					[-0,1; 0,2]		

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^b
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
	p-Wert ^c						
1,000 ^d							
Anteil an Patienten mit „UE, die das Risiko einer Amputation der unteren Gliedmaßen erhöhen“ – „Vaskuläre UE“							
UESI	2.149	33 (1,5)	2.149	35 (1,6)	0,943 [0,588; 1,511]	0,942 [0,583; 1,521]	-0,1 [-0,9; 0,7]
					0,807		
SUESI	2.149	15 (0,7)	2.149	20 (0,9)	0,750 [0,385; 1,461]	0,748 [0,382; 1,465]	-0,2 [-0,8; 0,4]
					0,396		
Anteil an Patienten mit „UE, die das Risiko einer Amputation der unteren Gliedmaßen erhöhen“ – „Wunden und Infektionen“							
UESI	2.149	18 (0,8)	2.149	13 (0,6)	1,385 [0,680; 2,819]	1,388 [0,678; 2,840]	0,2 [-0,3; 0,8]
					0,367		
SUESI	2.149	7 (0,3)	2.149	3 (0,1)	2,333 [0,604; 9,011]	2,338 [0,604; 9,052]	0,2 [-0,1; 0,5]
					0,205		
Anteil an Patienten mit „UE, die das Risiko einer Amputation der unteren Gliedmaßen erhöhen“ – „Volumenmangel“							
UESI	2.149	55 (2,6)	2.149	36 (1,7)	1,528 [1,008; 2,316]	1,542 [1,008; 2,357]	0,9 [-0,0; 1,8]
					0,044		
SUESI	2.149	4 (0,2)	2.149	8 (0,4)	0,500 [0,151; 1,658]	0,499 [0,150; 1,660]	-0,2 [-0,5; 0,2]
					0,248		

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a [95 %-KI]	OR ^a [95 %-KI]	ARR ^b [95 %-KI]
					p-Wert ^c		
<p>Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SUESI: Schwerwiegendes UE von speziellem Interesse; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13), Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – D169AC00001 (31).</p> <p>N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i>-Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Chi²</i>-Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Chi²</i>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.</p> <p>b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.</p> <p>c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi²</i>-Tests ermittelt.</p> <p>d: Aufgrund der geringen Ereigniszahl wurde der p-Wert anhand des exakten Tests nach Fisher ermittelt.</p> <p>e: Zur Berechnung der Effektschätzer wurde zu jeder Zelle 0,5 addiert.</p> <p>f: Da keine zusätzlichen Ereignisse diabetischer Ketoazidosen für den vollständigen Beobachtungszeitraum (,on and off treatment') identifiziert wurden, wurde auf eine Nachberechnung der Endpunkte zum UESI „Diabetische Ketoazidosen“ verzichtet. In der vorliegenden Tabelle werden daher die ergebnisgleichen Daten der Auswertung ,on treatment' berichtet.</p>							

UE nach SOC und PT aus der DAPA-CKD Studie

Anhang Tabelle 16: Ergebnisse für UE nach SOC und PT ‚on and off treatment‘ mit $\geq 1\%$ Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der DAPA-CKD Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^b
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert^c							
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Jegliche PT	2.149	54 (2,5)	2.149	90 (4,2)	0,600 [0,430; 0,836]	0,590 [0,419; 0,831]	-1,7 [-2,8; -0,6]
0,002							
Anämie	2.149	16 (0,7)	2.149	36 (1,7)	0,444 [0,247; 0,798]	0,440 [0,244; 0,796]	-0,9 [-1,6; -0,2]
0,005							
Nephrogene Anämie	2.149	18 (0,8)	2.149	28 (1,3)	0,643 [0,357; 1,159]	0,640 [0,353; 1,160]	-0,5 [-1,1; 0,2]
0,138							
SOC: Herzerkrankungen							
Jegliche PT	2.149	191 (8,9)	2.149	274 (12,8)	0,697 [0,585; 0,830]	0,668 [0,549; 0,812]	-3,9 [-5,8; -2,0]
<0,001							
Akuter Myokardinfarkt	2.149	33 (1,5)	2.149	47 (2,2)	0,702 [0,452; 1,091]	0,697 [0,445; 1,093]	-0,7 [-1,5; 0,2]
0,144							
Angina pectoris instabil	2.149	16 (0,7)	2.149	26 (1,2)	0,615 [0,331; 1,144]	0,612 [0,328; 1,145]	-0,5 [-1,1; 0,2]
0,121							
Vorhofflimmern	2.149	14 (0,7)	2.149	34 (1,6)	0,412 [0,222; 0,765]	0,408 [0,218; 0,762]	-0,9 [-1,6; -0,3]
0,004							
Herzversagen	2.149	46 (2,1)	2.149	66 (3,1)	0,697 [0,481; 1,011]	0,690 [0,471; 1,011]	-0,9 [-1,9; 0,1]
0,056							
Stauungsinsuffizienz	2.149	14 (0,7)	2.149	26 (1,2)	0,538 [0,282; 1,028]	0,535 [0,279; 1,028]	-0,6 [-1,2; 0,1]
0,057							
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths							
Jegliche PT	2.149	26 (1,2)	2.149	22 (1,0)	1,182 [0,672; 2,079]	1,184 [0,669; 2,096]	0,2 [-0,5; 0,9]
0,562							

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^b
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^c							
SOC: Augenerkrankungen							
Jegliche PT	2.149	78 (3,6)	2.149	80 (3,7)	0,975 [0,718; 1,324]	0,974 [0,709; 1,338]	-0,1 [-1,3; 1,1]
0,871							
Katarakt	2.149	28 (1,3)	2.149	22 (1,0)	1,273 [0,731; 2,217]	1,276 [0,728; 2,238]	0,3 [-0,4; 1,0]
0,393							
SOC: Gastrointestinale Erkrankungen							
Jegliche PT	2.149	221 (10,3)	2.149	220 (10,2)	1,005 [0,842; 1,199]	1,005 [0,825; 1,224]	0,0 [-1,8; 1,9]
0,960							
Diarrhö	2.149	49 (2,3)	2.149	43 (2,0)	1,140 [0,760; 1,709]	1,143 [0,755; 1,729]	0,3 [-0,6; 1,2]
0,527							
Übelkeit	2.149	17 (0,8)	2.149	22 (1,0)	0,773 [0,412; 1,451]	0,771 [0,408; 1,456]	-0,2 [-0,8; 0,4]
0,421							
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Jegliche PT	2.149	142 (6,6)	2.149	160 (7,4)	0,888 [0,714; 1,104]	0,880 [0,696; 1,112]	-0,8 [-2,4; 0,7]
0,283							
Tod	2.149	15 (0,7)	2.149	27 (1,3)	0,556 [0,296; 1,041]	0,552 [0,293; 1,041]	-0,6 [-1,2; 0,1]
0,063							
Ödem peripher	2.149	56 (2,6)	2.149	64 (3,0)	0,875 [0,614; 1,246]	0,872 [0,606; 1,254]	-0,4 [-1,4; 0,7]
0,459							
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen							
Jegliche PT	2.149	35 (1,6)	2.149	29 (1,3)	1,207 [0,740; 1,967]	1,210 [0,737; 1,987]	0,3 [-0,5; 1,0]
0,450							
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jegliche PT	2.149	491 (22,8)	2.149	518 (24,1)	0,948 [0,851; 1,056]	0,932 [0,810; 1,074]	-1,3 [-3,8; 1,3]
0,331							
Bronchitis	2.149	25 (1,2)	2.149	33 (1,5)	0,758 [0,452; 1,269]	0,755 [0,447; 1,273]	-0,4 [-1,1; 0,4]
0,290							
Zellulitis	2.149	30 (1,4)	2.149	37 (1,7)	0,811 [0,503; 1,307]	0,808 [0,497; 1,313]	-0,3 [-1,1; 0,5]

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt			
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^b	
					[95 %-KI]			
					p-Wert ^c			
							0,389	
Gastroenteritis	2.149	19 (0,9)	2.149	28 (1,3)	0,679 [0,380; 1,211]	0,676 [0,376; 1,214]	-0,4 [-1,1; 0,2]	0,187
Influenza	2.149	23 (1,1)	2.149	28 (1,3)	0,821 [0,475; 1,421]	0,819 [0,471; 1,427]	-0,2 [-0,9; 0,5]	0,481
Nasopharyngitis	2.149	92 (4,3)	2.149	81 (3,8)	1,136 [0,848; 1,522]	1,142 [0,842; 1,549]	0,5 [-0,7; 1,7]	0,393
Pneumonie	2.149	60 (2,8)	2.149	80 (3,7)	0,750 [0,540; 1,043]	0,743 [0,529; 1,044]	-0,9 [-2,0; 0,2]	0,086
Infektion der oberen Atemwege	2.149	28 (1,3)	2.149	21 (1,0)	1,333 [0,760; 2,340]	1,338 [0,757; 2,363]	0,3 [-0,4; 1,0]	0,315
Harnwegsinfektion	2.149	92 (4,3)	2.149	92 (4,3)	1,000 [0,754; 1,327]	1,000 [0,744; 1,344]	0,0 [-1,3; 1,3]	1,000
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Jegliche PT	2.149	173 (8,1)	2.149	183 (8,5)	0,945 [0,775; 1,154]	0,941 [0,757; 1,169]	-0,5 [-2,2; 1,2]	0,580
SOC: Untersuchungen								
Jegliche PT	2.149	118 (5,5)	2.149	152 (7,1)	0,776 [0,615; 0,980]	0,763 [0,595; 0,978]	-1,6 [-3,1; -0,1]	0,033
Kreatinin im Blut erhöht	2.149	28 (1,3)	2.149	35 (1,6)	0,800 [0,488; 1,310]	0,797 [0,483; 1,315]	-0,3 [-1,1; 0,4]	0,374
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	2.149	40 (1,9)	2.149	64 (3,0)	0,625 [0,423; 0,924]	0,618 [0,414; 0,921]	-1,1 [-2,1; -0,2]	0,017
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Jegliche PT	2.149	300 (14,0)	2.149	363 (16,9)	0,826 [0,718; 0,951]	0,798 [0,676; 0,943]	-2,9 [-5,1; -0,7]	0,008
Diabetes mellitus	2.149	22 (1,0)	2.149	40 (1,9)	0,550 [0,328; 0,922]	0,545 [0,323; 0,921]	-0,8 [-1,6; -0,1]	0,021

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^b
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
					p-Wert^c		
Hyperglykämie	2.149	15 (0,7)	2.149	31 (1,4)	0,484 [0,262; 0,894]	0,480 [0,259; 0,892]	-0,7 [-1,4; -0,1]
					0,018		
Hyperkaliämie	2.149	59 (2,7)	2.149	60 (2,8)	0,983 [0,690; 1,401]	0,983 [0,683; 1,415]	-0,0 [-1,1; 1,0]
					0,926		
Hypoglykämie	2.149	80 (3,7)	2.149	86 (4,0)	0,930 [0,690; 1,254]	0,928 [0,680; 1,265]	-0,3 [-1,5; 0,9]
					0,635		
Hypovolämie	2.149	37 (1,7)	2.149	22 (1,0)	1,682 [0,996; 2,841]	1,694 [0,996; 2,881]	0,7 [-0,0; 1,4]
					0,049		
Diabetes mellitus Typ 2	2.149	19 (0,9)	2.149	31 (1,4)	0,613 [0,347; 1,082]	0,609 [0,343; 1,082]	-0,6 [-1,2; 0,1]
					0,088		
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Jegliche PT	2.149	171 (8,0)	2.149	180 (8,4)	0,950 [0,777; 1,161]	0,946 [0,760; 1,177]	-0,4 [-2,1; 1,3]
					0,616		
Arthralgie	2.149	26 (1,2)	2.149	27 (1,3)	0,963 [0,564; 1,645]	0,963 [0,560; 1,655]	-0,0 [-0,8; 0,7]
					0,890		
Rückenschmerzen	2.149	45 (2,1)	2.149	53 (2,5)	0,849 [0,573; 1,258]	0,846 [0,566; 1,264]	-0,4 [-1,3; 0,6]
					0,414		
Muskelspasmen	2.149	17 (0,8)	2.149	22 (1,0)	0,773 [0,412; 1,451]	0,771 [0,408; 1,456]	-0,2 [-0,8; 0,4]
					0,421		
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)							
Jegliche PT	2.149	78 (3,6)	2.149	91 (4,2)	0,857 [0,637; 1,153]	0,852 [0,626; 1,160]	-0,6 [-1,8; 0,6]
					0,308		
SOC: Erkrankungen des Nervensystems							
Jegliche PT	2.149	192 (8,9)	2.149	218 (10,1)	0,881 [0,732; 1,059]	0,869 [0,709; 1,066]	-1,2 [-3,0; 0,6]
					0,177		
Schwindelgefühl	2.149	29 (1,3)	2.149	28 (1,3)	1,036 [0,618; 1,735]	1,036 [0,614; 1,748]	0,0 [-0,7; 0,8]
					0,894		
	2.149	22 (1,0)	2.149	28 (1,3)	0,786 [0,451; 1,369]	0,783 [0,447; 1,374]	-0,3 [-1,0; 0,4]

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a [95 %-KI]	OR ^a [95 %-KI]	ARR ^b [95 %-KI]
					p-Wert ^c		
Ischämischer Schlaganfall					0,393		
SOC: Psychiatrische Erkrankungen							
Jegliche PT	2.149	35 (1,6)	2.149	41 (1,9)	0,854 [0,546; 1,335]	0,851 [0,540; 1,342]	-0,3 [-1,1; 0,6]
					0,487		
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Jegliche PT	2.149	312 (14,5)	2.149	351 (16,3)	0,889 [0,773; 1,023]	0,870 [0,737; 1,027]	-1,8 [-4,0; 0,4]
					0,100		
Akute Nierenschädigung	2.149	83 (3,9)	2.149	92 (4,3)	0,902 [0,675; 1,206]	0,898 [0,663; 1,216]	-0,4 [-1,6; 0,8]
					0,487		
Chronische Niereninsuffizienz	2.149	58 (2,7)	2.149	64 (3,0)	0,906 [0,638; 1,286]	0,904 [0,630; 1,296]	-0,3 [-1,3; 0,8]
					0,582		
Terminale Niereninsuffizienz	2.149	32 (1,5)	2.149	43 (2,0)	0,744 [0,473; 1,171]	0,740 [0,467; 1,175]	-0,5 [-1,3; 0,3]
					0,200		
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	2.149	60 (2,8)	2.149	75 (3,5)	0,800 [0,573; 1,117]	0,794 [0,563; 1,121]	-0,7 [-1,8; 0,4]
					0,190		
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Jegliche PT	2.149	37 (1,7)	2.149	25 (1,2)	1,480 [0,894; 2,450]	1,488 [0,893; 2,481]	0,6 [-0,2; 1,3]
					0,125		
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jegliche PT	2.149	117 (5,4)	2.149	151 (7,0)	0,775 [0,613; 0,979]	0,762 [0,594; 0,977]	-1,6 [-3,1; -0,1]
					0,032		
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Jegliche PT	2.149	135 (6,3)	2.149	129 (6,0)	1,047 [0,828; 1,322]	1,050 [0,818; 1,347]	0,3 [-1,2; 1,8]
					0,703		
Hautulkus	2.149	27 (1,3)	2.149	35 (1,6)	0,771 [0,469; 1,270]	0,769 [0,464; 1,274]	-0,4 [-1,1; 0,4]
					0,306		
SOC: Gefäßerkrankungen							
Jegliche PT	2.149	199 (9,3)	2.149	188 (8,7)	1,059 [0,875; 1,280]	1,064 [0,864; 1,312]	0,5 [-1,2; 2,3]

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^b
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
					p-Wert^c		
					0,558		
Hypertonie	2.149	71 (3,3)	2.149	70 (3,3)	1,014 [0,733; 1,403]	1,015 [0,725; 1,420]	0,0 [-1,1; 1,2]
					0,932		
Hypotonie	2.149	50 (2,3)	2.149	30 (1,4)	1,667 [1,064; 2,610]	1,683 [1,066; 2,656]	0,9 [0,1; 1,8]
					0,024		

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; FAS: Full Analysis Set; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SoC: Standard of Care; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).

N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden *Baseline*-Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des *Ch²*-Tests ermittelt wird. Wenn der *Ch²*-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte *Fisher's* Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.

b: Für die ARR wurden die KI nach *Newcombe* berechnet.

c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des *Ch²*-Tests ermittelt.

SUE nach SOC und PT aus der DAPA-CKD Studie

Anhang Tabelle 17: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT ‚on and off treatment‘ mit $\geq 1\%$ Inzidenz in mindestens einem Studienarm aus der DAPA-CKD Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^b
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert^c							
SOC: Herzerkrankungen							
Jegliche PT	2.149	145 (6,7)	2.149	216 (10,1)	0,671 [0,549; 0,821]	0,648 [0,520; 0,806]	-3,3 [-5,0; -1,6]
					<0,001		
Akuter Myokardinfarkt	2.149	32 (1,5)	2.149	46 (2,1)	0,696 [0,445; 1,088]	0,691 [0,438; 1,089]	-0,7 [-1,5; 0,2]
					0,110		
Angina pectoris instabil	2.149	14 (0,7)	2.149	22 (1,0)	0,636 [0,326; 1,240]	0,634 [0,324; 1,242]	-0,4 [-1,0; 0,2]
					0,181		
Herzversagen	2.149	39 (1,8)	2.149	59 (2,7)	0,661 [0,443; 0,986]	0,655 [0,435; 0,986]	-0,9 [-1,9; 0,0]
					0,041		
Stauungsinsuffizienz	2.149	13 (0,6)	2.149	22 (1,0)	0,591 [0,298; 1,170]	0,588 [0,296; 1,171]	-0,4 [-1,0; 0,2]
					0,127		
SOC: Gastrointestinale Erkrankungen							
Jegliche PT	2.149	66 (3,1)	2.149	63 (2,9)	1,048 [0,746; 1,472]	1,049 [0,739; 1,490]	0,1 [-0,9; 1,2]
					0,789		
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Jegliche PT	2.149	40 (1,9)	2.149	54 (2,5)	0,741 [0,494; 1,110]	0,736 [0,487; 1,112]	-0,7 [-1,6; 0,3]
					0,144		
Tod	2.149	15 (0,7)	2.149	27 (1,3)	0,556 [0,296; 1,041]	0,552 [0,293; 1,041]	-0,6 [-1,2; 0,1]
					0,063		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jegliche PT	2.149	193 (9,0)	2.149	207 (9,6)	0,932 [0,774; 1,124]	0,926 [0,753; 1,137]	-0,7 [-2,4; 1,1]
					0,462		
Pneumonie	2.149	44 (2,0)	2.149	70 (3,3)	0,629 [0,433; 0,912]	0,621 [0,424; 0,910]	-1,2 [-2,2; -0,2]
					0,014		

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a [95 %-KI]	OR ^a [95 %-KI]	ARR ^b [95 %-KI]
					p-Wert ^c		
SOC: Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jegliche PT	2.149	61 (2,8)	2.149	60 (2,8)	1,017 [0,715; 1,445]	1,017 [0,709; 1,460]	0,0 [-1,0; 1,1]
					0,927		
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Jegliche PT	2.149	49 (2,3)	2.149	84 (3,9)	0,583 [0,412; 0,825]	0,574 [0,401; 0,820]	-1,6 [-2,7; -0,5]
					0,002		
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Jegliche PT	2.149	24 (1,1)	2.149	30 (1,4)	0,800 [0,469; 1,364]	0,798 [0,465; 1,369]	-0,3 [-1,0; 0,4]
					0,411		
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)							
Jegliche PT	2.149	59 (2,7)	2.149	71 (3,3)	0,831 [0,591; 1,168]	0,826 [0,582; 1,173]	-0,6 [-1,6; 0,5]
					0,285		
SOC: Erkrankungen des Nervensystems							
Jegliche PT	2.149	87 (4,0)	2.149	91 (4,2)	0,956 [0,717; 1,275]	0,954 [0,707; 1,288]	-0,2 [-1,4; 1,1]
					0,759		
Ischämischer Schlaganfall	2.149	22 (1,0)	2.149	28 (1,3)	0,786 [0,451; 1,369]	0,783 [0,447; 1,374]	-0,3 [-1,0; 0,4]
					0,393		
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Jegliche PT	2.149	119 (5,5)	2.149	170 (7,9)	0,700 [0,558; 0,878]	0,682 [0,536; 0,870]	-2,4 [-3,9; -0,8]
					0,002		
Akutes Nierenversagen	2.149	39 (1,8)	2.149	52 (2,4)	0,750 [0,497; 1,131]	0,745 [0,490; 1,134]	-0,6 [-1,5; 0,3]
					0,168		
Chronische Niereninsuffizienz	2.149	20 (0,9)	2.149	31 (1,4)	0,645 [0,369; 1,128]	0,642 [0,365; 1,130]	-0,5 [-1,2; 0,2]
					0,121		
Terminale Niereninsuffizienz	2.149	26 (1,2)	2.149	36 (1,7)	0,722 [0,438; 1,192]	0,719 [0,433; 1,195]	-0,5 [-1,2; 0,3]
					0,201		
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jegliche PT	2.149	48 (2,2)	2.149	58 (2,7)	0,828 [0,567; 1,207]	0,824 [0,559; 1,213]	-0,5 [-1,4; 0,5]
					0,325		

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a [95 %-KI]	OR ^a [95 %-KI]	ARR ^b [95 %-KI]
					p-Wert ^c		
SOC: Gefäßerkrankungen							
Jegliche PT	2.149	56 (2,6)	2.149	58 (2,7)	0,966 [0,672; 1,387]	0,965 [0,665; 1,399]	-0,1 [-1,1; 0,9]
					0,849		
<p>Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; FAS: Full Analysis Set; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).</p> <p>N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i>-Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Chi²</i>-Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Chi²</i>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.</p> <p>b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.</p> <p>c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi²</i>-Tests ermittelt.</p>							

Die Analysen der UE zu den CKD-Teilpopulationen der DAPA-HF und DECLARE-TIMI 58 Studien wurden bereits im Dossier basierend auf dem gesamten Beobachtungszeitraum („on and off treatment“) durchgeführt und werden deswegen in der vorliegenden Stellungnahme nicht gesondert aufgeführt.

Ergebnisse zu UE unter Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse aus der DAPA-CKD Studie

Anhang Tabelle 18: Ergebnisse für das Auftreten von UE ‚on and off treatment‘ ohne krankheitsbezogene UE aus der DAPA-CKD Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a [95 %-KI]	OR ^a [95 %-KI]	ARR ^b [95 %-KI]
					p-Wert ^c		
<0,001							
Anteil an Patienten mit mindestens einem UE jeglichen Grades ohne krankheitsbezogene UE^d							
DAPA-CKD	2.149	1.202 (55,9)	2.149	1271 (59,1)	0,946 [0,898; 0,996]	0,877 [0,777; 0,990]	-3,2 [-6,2; -0,2]
0,033							
Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE ohne krankheitsbezogene UE^d							
DAPA-CKD	2.149	550 (25,6)	2.149	631 (29,4)	0,872 [0,791; 0,961]	0,827 [0,724; 0,946]	-3,8 [-6,5; -1,1]
0,006							
Anteil an Patienten mit mindestens einem UE ohne krankheitsbezogene UE^d, das zum Therapieabbruch geführt hat							
DAPA-CKD	2.149	99 (4,6)	2.149	93 (4,3)	1,065 [0,807; 1,404]	1,068 [0,799; 1,426]	0,3 [-1,0; 1,6]
0,658							

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).

N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis

a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden *Baseline*-Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des *Chi*²-Tests ermittelt wird. Wenn der *Chi*²-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte *Fisher*’s Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.

b: Für die ARR wurden die KI nach *Newcombe* berechnet.

c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des *Chi*²-Tests ermittelt.

d: zusätzlich zu erkrankungsbezogenen renalen Ereignissen der PT der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege wurden auch die PT der SOC Herzerkrankungen ausgeschlossen

Ergebnisse zu UE unter Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse aus der CKD-Teilpopulation der DAPA-HF Studie

Anhang Tabelle 19: Ergebnisse für das Auftreten von UE ‚on and off treatment‘ ohne krankheitsbezogene UE für die CKD-Teilpopulation der DAPA-HF Studie

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^b
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert^c							
Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE ohne krankheitsbezogene UE							
DAPA-HF	960	277 (28,9)	962	322 (33,5)	0,86 [0,75; 0,99]	0,81 [0,66; 0,98]	-0,05 [-0,09; -0,00]
0,0289							
Anteil an Patienten mit mindestens einem UE ohne krankheitsbezogene UE, das zum Therapieabbruch geführt hat							
DAPA-HF	960	36 (3,8)	962	30 (3,1)	1,20 [0,75; 1,94]	1,21 [0,74; 1,98]	0,01 [-0,01; 0,02]
0,4473							
<p>Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; HF: Herzinsuffizienz; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).</p> <p>N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet.</p> <p>b: Für die ARR wurden die KI nach Newcombe berechnet.</p> <p>c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des Chi²-Tests ermittelt. Wenn der Chi²-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte Fisher's Test durchgeführt.</p>							

Ergebnisse zu UE unter Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse aus der CKD-Teilpopulation der DECLARE-TIMI 58 Studie

Anhang Tabelle 20: Ergebnisse für das Auftreten von UE ‚on and off treatment‘ ohne krankheitsbezogene UE für die CKD-Teilpopulation der DECLARE-TIMI 58 Studie

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^b
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert^c							
Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE ohne krankheitsbezogene UE							
DECLARE-TIMI 58	2.958	1.107 (37,4)	2.950	1.183 (40,1)	0,93 [0,88; 1,00]	0,89 [0,80; 0,99]	-0,03 [-0,05; -0,00]
0,0347							
Anteil an Patienten mit mindestens einem UE ohne krankheitsbezogene UE, das zum Therapieabbruch geführt hat							
DECLARE-TIMI 58	2.958	232 (7,8)	2.950	210 (7,1)	1,10 [0,92; 1,32]	1,11 [0,91; 1,35]	0,01 [-0,01; 0,02]
0,2899							
<p>Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).</p> <p>N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet.</p> <p>b: Für die ARR wurden die KI nach Newcombe berechnet.</p> <p>c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des Chi²-Tests ermittelt. Wenn der Chi²-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte Fisher's Test durchgeführt.</p>							

Analysen zu Punkt 5: Erhebung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS)

Anhang Tabelle 21: Ergebnisse zur Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der Anteile der Patienten mit einer Veränderung der EQ-5D VAS-Ausgangswerte um 15 Punkte aus der CKD-Subpopulation der DAPA-HF Studie

Studie	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^b
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der Anteile der Patienten mit einer Veränderung der EQ-5D VAS-Ausgangswerte um 15 Punkte							
Verbesserung um ≥ 15 Punkte							
DAPA-HF	845	241 (28,5)	835	218 (26,1)	1,09 [0,93; 1,28]	1,13 [0,91; 1,40]	0,02 [-0,02; 0,07]
					0,2673		
Verschlechterung um ≥ 15 Punkte							
DAPA-HF	845	154 (18,2)	835	158 (18,9)	0,96 [0,79; 1,18]	0,95 [0,75; 1,22]	-0,01 [-0,05; 0,03]
					0,7133		
<p>Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analog Scale; HF: Herzinsuffizienz; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).</p> <p>N: Gesamtanzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>a: 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das RR und OR berechnet.</p> <p>b: Für die ARR wurden die KI nach Newcombe berechnet.</p> <p>c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des Chi²-Tests ermittelt. Wenn der Chi²-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte Fisher's Test durchgeführt.</p>							

Analysen zu Punkt 6: Subgruppenanalysen

p-Werte der Interaktionstests für die binären Endpunkte der DAPA-CKD Studie

Anhang Tabelle 22: p-Werte der Interaktionstests für die binären Endpunkte der DAPA-CKD Studie

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie ^a											
	Alter ^b	Geschlecht ^c	Ethnie ^d	Region ^e	T2DM ^f	UACR ^g	eGFR I ^h	eGFR II ⁱ	eGFR III ^j	Systemischer Blutdruck ^k	Vorbehandlung der CKD ^l	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz ^m
Morbidität												
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D VAS												
Verbesserung um ≥ 15 Punkte	0,862	0,558	0,004	0,003	0,267	0,310	0,150	0,275	0,146	0,676	0,058	0,237
Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	0,281	0,305	0,822	0,574	0,925	0,711	0,966	0,230	0,539	0,947	0,368	0,941
Gesundheitsbezogene Lebensqualität												
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL-36												
Domäne PCS: Verbesserung um ≥ 8 Punkte	0,644	0,998	0,554	0,333	0,173	0,434	0,794	0,100	0,462	0,337	0,224	0,055
Domäne PCS: Verschlechterung um ≥ 8 Punkte	0,321	0,070	0,997	0,523	0,774	0,287	0,434	0,523	0,782	0,633	0,563	0,100
Domäne MCS: Verbesserung um ≥ 9 Punkte	0,638	0,547	0,212	0,360	0,167	0,244	0,312	0,598	0,167	0,787	0,986	0,054

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie ^a											
	Alter ^b	Geschlecht ^c	Ethnie ^d	Region ^e	T2DM ^f	UACR ^g	eGFR I ^h	eGFR II ⁱ	eGFR III ^j	Systemischer Blutdruck ^k	Vorbehandlung der CKD ^l	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz ^m
Domäne MCS: Verschlechterung um ≥ 9 Punkte	0,346	0,500	0,762	0,264	0,701	0,665	0,326	0,334	0,488	0,215	0,315	0,863
Domäne „Krankheitslast der Niereninsuffizienz“: Verbesserung um ≥ 15 Punkte	0,208	0,422	0,938	0,480	0,627	0,055	0,653	0,041	0,886	0,799	0,601	0,830
Domäne „Krankheitslast der Niereninsuffizienz“: Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	0,882	0,622	0,254	0,592	0,794	0,024	0,378	0,843	0,461	0,086	0,554	0,920
Domäne „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“: Verbesserung um ≥ 15 Punkte	0,280	0,825	0,510	0,804	0,994	0,190	0,172	0,724	0,857	0,229	0,499	0,130
Domäne „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“: Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	0,324	0,039	0,068	0,408	0,889	0,165	0,262	0,366	0,354	0,732	0,906	0,881
Domäne „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“: Verbesserung um ≥ 15 Punkte	0,239	0,643	0,909	0,943	0,642	0,017	0,511	0,904	0,749	0,483	0,744	0,267

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie ^a											
	Alter ^b	Geschlecht ^c	Ethnie ^d	Region ^e	T2DM ^f	UACR ^g	eGFR I ^h	eGFR II ⁱ	eGFR III ^j	Systemischer Blutdruck ^k	Vorbehandlung der CKD ^l	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz ^m
Domäne „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“: Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	0,580	0,285	0,609	0,367	0,513	0,050	0,495	0,299	0,187	0,872	0,880	0,576
Nebenwirkungen												
Gesamtraten UE, nicht-schwere UE, schwere UE und SUE												
Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades	0,855	0,694	0,860	0,594	0,662	0,050	0,581	0,374	0,443	0,521	0,828	0,312
Anteil an Patienten mit SUE	0,028	0,810	0,700	0,746	0,648	0,494	0,575	0,585	0,391	0,669	0,233	0,015
Anteil an Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	0,594	0,390	0,696	0,766	0,207	0,278	0,611	0,174	0,334	0,464	0,136	0,589
Anteil an Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben	0,909	0,781	0,708	0,998	0,338	0,484	0,928	0,784	0,803	0,826	0,788	0,260
Zusätzliche Analysen - Gesamtraten UE, schwere UE und SUE ohne krankheitsbezogene UE												
Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades ohne krankheitsbezogene UE	0,865	0,688	0,930	0,580	0,594	0,121	0,355	0,263	0,324	0,785	0,722	0,091
Anteil an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE	0,045	0,954	0,820	0,838	0,647	0,600	0,451	0,374	0,225	0,882	0,309	0,035
Anteil an Patienten mit mindestens einem UE ohne	0,175	0,418	0,431	0,403	0,084	0,076	0,296	0,427	0,366	0,974	0,152	0,366

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie ^a											
	Alter ^b	Geschlecht ^c	Ethnie ^d	Region ^e	T2DM ^f	UACR ^g	eGFR I ^h	eGFR II ⁱ	eGFR III ^j	Systolischer Blutdruck ^k	Vorbehandlung der CKD ^l	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz ^m
krankheitsbezogene UE, das zum Therapieabbruch geführt hat												
UESI												
Anteil an Patienten mit UESI „Volumenmangel“	0,999	0,887	0,324	0,406	0,262	0,827	0,390	0,493	0,679	0,386	0,648	0,521
Anteil an Patienten mit SUESI „Volumenmangel“	0,087	0,318	0,239	0,075	0,383	0,457	0,404	0,098	0,873	0,399	0,171	0,589
Anteil an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“	0,003	0,941	0,520	0,585	0,859	0,424	0,112	0,154	0,822	0,951	0,397	0,515
Anteil an Patienten mit SUESI „Renale Ereignisse“	0,160	0,818	0,259	0,725	0,303	0,584	0,106	0,825	0,468	0,658	0,426	0,976
Anteil an Patienten mit UESI „Schwere Hypoglykämien“	0,033	0,658	0,318	0,670	NE	0,481	0,398	0,533	0,503	0,400	0,019	0,571
Anteil an Patienten mit SUESI „Schwere Hypoglykämien“	0,907	0,816	NE	NE	NE	0,744	0,658	0,951	NE	0,260	0,290	0,838
Anteil an Patienten mit UESI „Frakturen“	0,057	0,497	0,577	0,728	0,723	0,869	0,258	0,329	0,468	0,380	0,365	0,353
Anteil an Patienten mit SUESI „Frakturen“	0,726	0,279	0,921	0,704	0,715	0,982	0,854	0,113	0,324	0,587	0,367	0,230
Anteil an Patienten mit UESI „Diabetische Ketoazidose“	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Anteil an Patienten mit UESI	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie ^a											
	Alter ^b	Geschlecht ^c	Ethnie ^d	Region ^e	T2DM ^f	UACR ^g	eGFR I ^h	eGFR II ⁱ	eGFR III ^j	Systolischer Blutdruck ^k	Vorbehandlung der CKD ^l	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz ^m
„UE, die eine Infektion im Genitalbereich oder eine nekrotische Fasciitis anzeigen“												
Anteil an Patienten mit UESI „UE, die zu einer Amputation führen“	0,271	0,568	0,623	0,696	0,540	0,616	0,945	0,428	0,279	0,901	0,897	0,864
Anteil an Patienten mit SUESI „UE, die zu einer Amputation führen“	0,227	0,935	0,564	0,785	0,553	0,700	0,980	0,496	0,175	0,824	0,767	0,819
Anteil an Patienten mit UESI „UE, die das Risiko einer Amputation der unteren Gliedmaßen erhöhen“	0,518	0,866	0,405	0,441	0,025	0,521	0,977	0,429	0,987	0,314	0,436	0,869
Anteil an Patienten mit UESI „UE, die das Risiko einer Amputation der unteren Gliedmaßen erhöhen“	0,387	0,687	0,301	0,672	0,625	0,402	0,624	0,801	0,366	0,804	0,575	0,655
UE nach SOC und PT mit ≥ 1 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm												
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,383	0,815	0,316	0,352	0,518	0,483	0,060	0,147	0,275	0,352	0,162	0,276
PT: Anämie	0,390	0,468	0,351	0,659	0,328	0,507	0,367	0,095	0,964	0,564	0,681	0,943
SOC: Herzerkrankungen	0,004	0,085	0,684	0,792	0,796	0,444	0,913	0,779	0,996	0,652	0,069	0,287
PT: Vorhofflimmern	0,060	0,463	0,423	0,245	0,754	0,225	0,626	0,773	0,868	0,560	0,323	0,891

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie ^a											
	Alter ^b	Geschlecht ^c	Ethnie ^d	Region ^e	T2DM ^f	UACR ^g	eGFR I ^h	eGFR II ⁱ	eGFR III ^j	Systolischer Blutdruck ^k	Vorbehandlung der CKD ^l	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz ^m
SOC: Untersuchungen	0,274	0,284	0,341	0,455	0,888	0,171	0,317	0,675	0,372	0,252	0,197	0,157
PT: Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	0,286	0,254	0,758	0,798	0,979	0,722	0,333	0,497	0,524	0,627	0,806	0,605
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,827	0,911	0,033	0,137	0,946	0,023	0,800	0,883	0,214	0,082	0,793	0,666
PT: Diabetes mellitus	0,827	0,451	0,624	0,474	0,657	0,078	0,539	0,695	0,818	0,398	0,543	0,202
PT: Hyperglykämie	0,734	0,904	0,573	0,599	0,810	0,266	0,826	0,804	0,353	0,871	0,336	0,795
PT: Hypervolämie	0,374	0,940	0,261	0,400	0,312	0,236	0,088	0,849	0,254	0,195	0,046	0,798
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	0,219	0,283	0,916	0,658	0,056	0,719	0,035	0,999	0,933	0,816	0,261	0,348
SOC: Gefäßerkrankungen												
PT: Hypotonie	0,280	0,236	0,628	0,083	0,887	0,231	0,509	0,933	0,552	0,666	0,812	0,454
SUE nach SOC und PT mit ≥ 1 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm												
SOC: Herzerkrankungen	0,021	0,095	0,660	0,940	0,755	0,324	0,842	0,957	0,752	0,573	0,146	0,304
PT: Herzversagen	0,660	0,769	0,989	0,809	0,879	0,104	0,761	0,365	0,930	0,387	0,449	0,340
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
PT: Pneumonie	0,315	0,913	0,604	0,700	0,590	0,073	0,507	0,007	0,188	0,980	0,225	0,153
SOC: Stoffwechsel- und	0,129	0,410	0,975	0,681	0,961	0,276	0,788	0,345	0,164	0,295	0,752	0,374

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie ^a											
	Alter ^b	Geschlecht ^c	Ethnie ^d	Region ^e	T2DM ^f	UACR ^g	eGFR I ^h	eGFR II ⁱ	eGFR III ^j	Systolischer Blutdruck ^k	Vorbehandlung der CKD ^l	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz ^m
Ernährungsstörungen												
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwegen	0,022	0,742	0,272	0,610	0,061	0,438	0,040	0,155	0,854	0,593	0,164	0,626

Abkürzungen: ACE-I: Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor; ARB: Angiotensin-II-Rezeptorblocker, Sartane; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analog Scale; g: Gramm; KDQOL: Kidney Disease Quality Of Life; m²: Quadratmeter; MCS: Mental Component Summary; mg: Milligramm; min: Minute; mL: Milliliter; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; NE: Nicht berechnet; PCS: Physical Component Summary; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SUESI: Schwerwiegendes UE von speziellem Interesse; T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus; UACR: Urin Albumin-Kreatinin-Quotient; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse; vs.: versus.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).

Die p-Werte für die Interaktion der Subgruppen wurden mittels Cochran's Q Test ermittelt.

NE = Nicht berechnet, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

a: Die Merkmale beziehen sich auf die Angaben zum Studienbeginn

b: ≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre

c: Männlich vs. weiblich

d: Kaukasisch vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere

e: Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Latein/Südamerika

f: Ja vs. Nein

g: ≤ 1.000 mg/g vs. > 1.000 mg/g

h: < 30 mL/min/1,73 m² vs. ≥ 30 mL/min/1,73 m²

i: < 45 mL/min/1,73 m² vs. ≥ 45 mL/min/1,73 m²

j: < 60 mL/min/1,73 m² vs. ≥ 60 mL/min/1,73 m²

k: 130 mmHg vs. ≤ 130 mmHg

l: Vorbehandlung mit ACE-I vs. Vorbehandlung mit ARB

Endpunkte der Studie DAPA-CKD	Merkmal/Subgruppenkategorie ^a										
	Alter ^b	Geschlecht ^c	Ethnie ^d	Region ^e	T2DM ^f	UACR ^g	eGFR I ^h	eGFR II ⁱ	eGFR III ^j	Systolischer Blutdruck ^k	Vorbehandlung der CKD ^l
m: Ja vs. Nein											

Detaildarstellung zu signifikanten Subgruppen der DAPA-CKD Studie

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Interaktionstests auf Basis des Cochran's Q zeigten die gleichen signifikanten Subgruppeninteraktionen, die auch schon im Dossier berichtet wurden. Es sind lediglich einige Interaktionsterme im Vergleich zur Bestimmung über den Breslow-Day Test nicht mehr signifikant. Neue Signifikanzen sind nicht aufgetreten. Dementsprechend wird in der vorliegenden Stellungnahme auf eine Detaildarstellung der Subgruppenanalysen verzichtet und auf das Modul 4 A des Nutzendossiers verwiesen (15).

Unerwünschte Ereignisse

Da abweichend vom Nutzendossier die Auswertung der UE über den gesamten Beobachtungszeitraum („on and off treatment“) erfolgte, können Unterschiede zu den Detaildarstellungen im Dossier vorliegen. Im Folgenden werden für Endpunkten der Kategorie UE mit signifikanten Subgruppeninteraktionen die Detaildarstellung basierend auf den UE „on and off treatment“ präsentiert.

Anhang Tabelle 23: Subgruppenergebnisse mit Beleg ($p < 0,05$) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE jeglichen Grades aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^b
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert^c							
Subgruppenkategorie UACR ($p = 0,050$)^d							
> 1.000 mg/g	1.047	624 (59,6)	1.030	683 (66,3)	0,899 [0,841; 0,960]	0,749 [0,627; 0,896]	-6,7 [-11,0; -2,5]
0,002							
≤ 1.000 mg/g	1.102	635 (57,6)	1.119	651 (58,2)	0,990 [0,923; 1,063]	0,978 [0,826; 1,157]	-0,6 [-4,8; 3,6]
0,791							

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^b
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^c							
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; FAS: Full Analysis Set; g: Gramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; UACR: Urin Albumin-Kreatinin-Quotient; UE: Unerwünschtes Ereignis.							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).							
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i> -Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Ch²</i> -Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Ch²</i> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.							
b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.							
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Ch²</i> -Tests ermittelt.							
d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird der Cochran's Q-Test angewendet.							

Anhang Tabelle 24: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p < 0,05) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^b
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^c							
Subgruppenkategorie Alter (p = 0,028)^d							
≤ 65 Jahre	1.246	296 (23,8)	1.238	374 (30,2)	0,786 [0,690; 0,896]	0,720 [0,602; 0,860]	-6,5 [-10,0; -2,9]
<0,001							
> 65 Jahre	903	337 (37,3)	911	355 (39,0)	0,958 [0,852; 1,077]	0,933 [0,772; 1,127]	-1,6 [-6,2; 2,9]
0,470							
Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz (p = 0,015)^d							
Ja	235	130 (55,3)	233	122 (52,4)	1,057 [0,893; 1,250]	1,126 [0,783; 1,620]	3,0 [-6,5; 12,4]
0,521							
Nein	1.914	503 (26,3)	1.916	607 (31,7)	0,830 [0,751; 0,917]	0,769 [0,668; 0,884]	-5,4 [-8,3; -2,5]
< 0,001							

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^b
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^c							
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.							
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).							
N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis							
a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i> -Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Ch²</i> -Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Ch²</i> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.							
b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.							
c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Ch²</i> -Tests ermittelt.							
d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird der Cochran's Q-Test angewendet.							

Anhang Tabelle 25: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p < 0,05) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^b
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^c							
Subgruppenkategorie Alter (p = 0,045)^d							
≤ 65 Jahre	1.246	259 (20,8)	1.238	326 (26,3)	0,789 [0,684; 0,911]	0,734 [0,609; 0,884]	-5,5 [-9,0; -2,1]
0,001							
> 65 Jahre	903	291 (32,2)	911	305 (33,5)	0,963 [0,844; 1,098]	0,945 [0,777; 1,149]	-1,3 [-5,7; 3,2]
0,570							
Subgruppenkategorie Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz (p = 0,035)^d							
Ja	235	105 (44,7)	233	97 (41,6)	1,073 [0,872; 1,322]	1,132 [0,785; 1,633]	3,0 [-6,3; 12,4]
0,506							
Nein	1.914	445 (23,2)	1.916	534 (27,9)	0,834 [0,748; 0,930]	0,784 [0,678; 0,907]	-4,6 [-7,4; -1,8]
0,001							

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^b
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert^c							
<p>Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).</p> <p>N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i>-Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Ch²</i>-Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Ch²</i>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.</p> <p>b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.</p> <p>c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Ch²</i>-Tests ermittelt.</p> <p>d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird der Cochran's Q-Test angewendet.</p>							

Anhang Tabelle 26: Subgruppenergebnisse mit Beleg ($p < 0,05$) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^b
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert^c							
Subgruppenkategorie Alter ($p = 0,003$)^d							
≤ 65 Jahre	1.246	63 (5,1)	1.238	105 (8,5)	0,596 [0,441; 0,807]	0,575 [0,416; 0,794]	-3,4 [-5,5; -1,4]
<0,001							
> 65 Jahre	903	92 (10,2)	911	83 (9,1)	1,118 [0,843; 1,483]	1,132 [0,828; 1,546]	1,1 [-1,8; 3,9]
0,437							

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a [95 %-KI]	OR ^a [95 %-KI]	ARR ^b [95 %-KI]
					p-Wert ^c		
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; UESI: UE von speziellem Interesse. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13). N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i> -Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Ch²</i> -Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Ch²</i> -Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben. b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet. c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Ch²</i> -Tests ermittelt. d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird der Cochran's Q-Test angewendet.							

Anhang Tabelle 27: Subgruppenergebnisse mit Beleg ($p < 0,05$) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „Schwere Hypoglykämien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a [95 %-KI]	OR ^a [95 %-KI]	ARR ^b [95 %-KI]
					p-Wert ^c		
Subgruppenkategorie Alter ($p = 0,033$)^d							
≤ 65 Jahre	1.246	2 (0,2)	1.238	14 (1,1)	0,142 [0,032; 0,623]	0,141 [0,032; 0,620]	-1,0 [-1,7; -0,3]
					0,003		
> 65 Jahre	903	12 (1,3)	911	14 (1,5)	0,865 [0,402; 1,859]	0,863 [0,397; 1,876]	-0,2 [-1,4; 1,0]
					0,710		
Subgruppenkategorie Vorbehandlung der CKD ($p = 0,019$)^d							
Nur ACE-I	650	9 (1,4)	651	6 (0,9)	1,502 [0,538; 4,197]	1,509 [0,534; 4,265]	0,5 [-0,9; 1,8]
					0,434		
Nur ARB	1.418	5 (0,4)	1.399	18 (1,3)	0,274 [0,102; 0,736]	0,271 [0,101; 0,733]	-0,9 [-1,7; -0,2]

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a [95 %-KI]	OR ^a [95 %-KI]	ARR ^b [95 %-KI]
					p-Wert ^c		
	0,006						
<p>Abkürzungen: ACE-I: Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor; ARB: Angiotensin-II-Rezeptorblocker, Sartane; ARR: Absolute Risikoreduktion; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; UESI: UE von speziellem Interesse.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).</p> <p>N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i>-Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Ch²</i>-Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Ch²</i>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.</p> <p>b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.</p> <p>c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Ch²</i>-Tests ermittelt.</p> <p>d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird der Cochran's Q-Test angewendet.</p>							

Anhang Tabelle 28: Subgruppenergebnisse mit Beleg ($p < 0,05$) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UESI „UE, die das Risiko einer Amputation der unteren Gliedmaßen erhöhen“, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a [95 %-KI]	OR ^a [95 %-KI]	ARR ^b [95 %-KI]
					p-Wert ^c		
	0,014						
Subgruppenkategorie T2DM ($p = 0,025$)^d							
Ja	1.453	179 (12,3)	1.450	178 (12,3)	1,004 [0,826; 1,219]	1,004 [0,805; 1,253]	0,0 [-2,4; 2,5]
					0,972		
Nein	696	41 (5,9)	699	22 (3,1)	1,872 [1,127; 3,108]	1,926 [1,135; 3,269]	2,7 [0,4; 5,1]
					0,014		

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^b
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^c							
<p>Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).</p> <p>N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i>-Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Ch²</i>-Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Ch²</i>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.</p> <p>b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.</p> <p>c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Ch²</i>-Tests ermittelt.</p> <p>d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird der Cochran's Q-Test angewendet.</p>							

Anhang Tabelle 29: Subgruppenergebnisse mit Beleg ($p < 0,05$) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach SOC „Herzerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^b
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert ^c							
Subgruppenkategorie Alter ($p = 0,004$)^d							
≤ 65 Jahre	1.246	65 (5,2)	1.238	127 (10,3)	0,509 [0,381; 0,679]	0,481 [0,353; 0,656]	-5,0 [-7,2; -2,9]
< 0,001							
> 65 Jahre	903	126 (14,0)	911	147 (16,1)	0,865 [0,694; 1,077]	0,843 [0,651; 1,091]	-2,2 [-5,6; 1,2]
0,194							

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a [95 %-KI]	OR ^a [95 %-KI]	ARR ^b [95 %-KI]
					p-Wert ^c		
<p>Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).</p> <p>N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i>-Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Ch²</i>-Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Ch²</i>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.</p> <p>b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.</p> <p>c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Ch²</i>-Tests ermittelt.</p> <p>d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird der Cochran's Q-Test angewendet.</p>							

Anhang Tabelle 30: Subgruppenergebnisse mit Beleg ($p < 0,05$) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a [95 %-KI]	OR ^a [95 %-KI]	ARR ^b [95 %-KI]
					p-Wert ^c		
Subgruppenkategorie Ethnie ($p = 0,033$)^d							
Kaukasisch	1.123	154 (13,7)	1.163	208 (17,9)	0,767 [0,633; 0,929]	0,730 [0,582; 0,915]	-4,2 [-7,2; -1,1]
					0,006		
Schwarz/Afroamerikanisch	104	23 (22,1)	87	20 (23,0)	0,962 [0,568; 1,630]	0,951 [0,481; 1,880]	-0,9 [-13,8; 12,1]
					0,886		
Asiatisch	747	74 (9,9)	718	98 (13,6)	0,726 [0,546; 0,964]	0,696 [0,505; 0,959]	-3,7 [-7,2; -0,3]
					0,026		
Andere	175	49 (28,0)	181	37 (20,4)	1,370 [0,943; 1,989]	1,514 [0,928; 2,469]	7,6 [-1,9; 17,0]
					0,096		

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	OR ^a	ARR ^b
					[95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]
p-Wert^c							
Subgruppenkategorie UACR (p = 0,023)^d							
> 1.000 mg/g	1.047	169 (16,1)	1.030	172 (16,7)	0,967 [0,796; 1,174]	0,960 [0,761; 1,211]	-0,6 [-3,8; 2,7]
					0,732		
≤ 1.000 mg/g	1.102	131 (11,9)	1.119	191 (17,1)	0,696 [0,567; 0,856]	0,655 [0,516; 0,833]	-5,2 [-8,2; -2,2]
					< 0,001		
<p>Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; FAS: Full Analysis Set; g: Gramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; UACR: Urin Albumin-Kreatinin-Quotient; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).</p> <p>N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i>-Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Chi²</i>-Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Chi²</i>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.</p> <p>b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.</p> <p>c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Chi²</i>-Tests ermittelt.</p> <p>d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird der Cochran's Q-Test angewendet.</p>							

Anhang Tabelle 31: Subgruppenergebnisse mit Beleg ($p < 0,05$) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach PT „Hypovolämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + So C		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a [95 %-KI]	OR ^a [95 %-KI]	ARR ^b [95 %-KI]
					p-Wert ^c		
Subgruppenkategorie Vorbehandlung der CKD ($p = 0,046$)^d							
ACE-I	650	8 (1,2)	651	11 (1,7)	0,728 [0,295; 1,799]	0,725 [0,290; 1,814]	-0,5 [-1,9; 1,0]
					0,490		
ARB	1.418	26 (1,8)	1.399	11 (0,8)	2,332 [1,157; 4,701]	2,357 [1,160; 4,788]	1,0 [0,1; 2,0]
					0,015		
<p>Abkürzungen: ACE-I: Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor; ARB: Angiotensin-II-Rezeptorblocker, Sartane; ARR: Absolute Risikoreduktion; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).</p> <p>N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i>-Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des Ch^2-Tests ermittelt wird. Wenn der Ch^2-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte Fisher's Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.</p> <p>b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.</p> <p>c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des Ch^2-Tests ermittelt.</p> <p>d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird der Cochran's Q-Test angewendet.</p>							

Anhang Tabelle 32: Subgruppenergebnisse mit Beleg ($p < 0,05$) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit UE nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + SoC		Placebo + So C		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a [95 %-KI]	OR ^a [95 %-KI]	ARR ^b [95 %-KI]
					p-Wert ^c		
Subgruppenkategorie eGFR ($p = 0,035$)^d							
< 30 ml/min/1,73 m ²	293	25 (8,5)	331	21 (6,3)	1,345 [0,769; 2,351]	1,377 [0,754; 2,516]	2,2 [-2,3; 6,6]
					0,297		
≥ 30 ml/min/1,73 m ²	1.856	92 (5,0)	1.818	130 (7,2)	0,693 [0,535; 0,898]	0,677 [0,514; 0,892]	-2,2 [-3,8; -0,6]
					0,005		
<p>Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; min: Minute; mL: Milliliter; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).</p> <p>N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i>-Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Ch²</i>-Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Ch²</i>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.</p> <p>b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.</p> <p>c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Ch²</i>-Tests ermittelt.</p> <p>d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird der Cochran's Q-Test angewendet.</p>							

Anhang Tabelle 33: Subgruppenergebnisse mit Beleg ($p < 0,05$) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE nach SOC „Herzerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + So C		Placebo + So C		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a [95 %-KI]	OR ^a [95 %-KI]	ARR ^b [95 %-KI]
					p-Wert ^c		
Subgruppenkategorie Alter ($p = 0,021$)^d							
≤ 65 Jahre	1.246	48 (3,9)	1.238	96 (7,8)	0,497 [0,355; 0,696]	0,477 [0,334; 0,680]	-3,9 [-5,8; -2,0]
					< 0,001		
> 65 Jahre	903	97 (10,7)	911	120 (13,2)	0,815 [0,634; 1,048]	0,793 [0,597; 1,055]	-2,4 [-5,5; 0,7]
					0,111		
<p>Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).</p> <p>N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i>-Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des Ch^2-Tests ermittelt wird. Wenn der Ch^2-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.</p> <p>b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.</p> <p>c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des Ch^2-Tests ermittelt.</p> <p>d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird der Cochran's Q-Test angewendet.</p>							

Anhang Tabelle 34: Subgruppenergebnisse mit Beleg ($p < 0,05$) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE nach PT „Pneumonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + So C		Placebo + So C		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a [95 %-KI]	OR ^a [95 %-KI]	ARR ^b [95 %-KI]
					p-Wert ^c		
Subgruppenkategorie eGFR ($p = 0,007$)^d							
< 45 ml/min/ 1,73 m ²	1.270	38 (3,0)	1.248	43 (3,4)	0,868 [0,565; 1,334]	0,864 [0,555; 1,347]	-0,5 [-1,9; 1,0]
					0,519		
≥ 45 ml/min/ 1,73 m ²	879	6 (0,7)	901	27 (3,0)	0,228 [0,095; 0,549]	0,222 [0,091; 0,542]	-2,3 [-3,7; -1,0]
					< 0,001		
<p>Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; min: Minute; mL: Milliliter; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).</p> <p>N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i>-Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Ch²</i>-Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Ch²</i>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.</p> <p>b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.</p> <p>c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Ch²</i>-Tests ermittelt.</p> <p>d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird der Cochran's Q-Test angewendet.</p>							

Anhang Tabelle 35: Subgruppenergebnisse mit Beleg ($p < 0,05$) auf eine Interaktion bezüglich des Anteils an Patienten mit SUE nach SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-CKD	Dapagliflozin + So C		Placebo + So C		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a [95 %-KI]	OR ^a [95 %-KI]	ARR ^b [95 %-KI]
					p-Wert ^c		
Subgruppenkategorie Alter ($p = 0,022$)^d							
≤ 65 Jahre	1.246	59 (4,7)	1.238	106 (8,6)	0,553 [0,406; 0,753]	0,531 [0,382; 0,737]	-3,8 [-5,9; -1,8]
					< 0,001		
> 65 Jahre	903	60 (6,6)	911	64 (7,0)	0,946 [0,673; 1,329]	0,942 [0,654; 1,357]	-0,4 [-2,8; 2,1]
					0,748		
Subgruppenkategorie eGFR ($p = 0,040$)^d							
< 30 ml/min/ 1,73 m ²	293	42 (14,3)	331	47 (14,2)	1,010 [0,687; 1,484]	1,011 [0,645; 1,585]	0,1 [-5,7; 6,0]
					0,962		
≥ 30 ml/min/ 1,73 m ²	1.856	77 (4,1)	1.818	123 (6,8)	0,613 [0,465; 0,809]	0,596 [0,445; 0,799]	-2,6 [-4,1; -1,1]
					< 0,001		
<p>Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; min: Minute; mL: Milliliter; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).</p> <p>N: Anzahl an Patienten im FAS; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis</p> <p>a: Binäre Auswertungen erfolgten anhand einer logistischen Regression unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der entsprechenden <i>Baseline</i>-Werte. Auf Basis dieses Modells wird das OR und das korrespondierende 95 %-KI sowie der entsprechende zweiseitige p-Wert dargestellt. Wenn das Modell nicht adäquat ist, wird ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI für das OR berechnet. Zusätzlich hierzu werden 2-seitige 95 %-Wald-KI für das RR dargestellt, zu dem auch ein korrespondierender zweiseitiger p-Wert auf Basis des <i>Ch²</i>-Tests ermittelt wird. Wenn der <i>Ch²</i>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wird der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden kann, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben.</p> <p>b: Für die ARR wurden die KI nach <i>Newcombe</i> berechnet.</p> <p>c: Der p-Wert bezieht sich auf das RR und wurde anhand des <i>Ch²</i>-Tests ermittelt.</p> <p>d: Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes wird der Cochran's Q-Test angewendet.</p>							

p-Werte der Interaktionstests für die binären Endpunkte der CKD-Subpopulation aus der DAPA-HF Studie

Anhang Tabelle 36: p-Werte der Interaktionstests für die binären Endpunkte der CKD-Subpopulation aus der DAPA-HF Studie

Endpunkte der Studie DAPA-HF	Merkmal/Subgruppenkategorie ^a							
	Alter ^b	Geschlecht ^c	Ethnie ^d	Region ^e	eGFR I ^f	eGFR II ^g	Systolischer Blutdruck ^h	T2DM ⁱ
Morbidität								
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS								
Verbesserung um ≥ 15 Punkte	0,6334	0,6269	0,7670	0,3586	0,8669	0,2156	0,3325	0,5496
Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	0,9526	0,9985	0,3679	0,9592	0,2088	0,7477	0,2390	0,7952
Nebenwirkungen								
Gesamtraten UE, nicht-schwere UE, schwere UE und SUE								
Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades	0,5906	0,8149	0,1273	0,0781	0,2850	0,6396	0,7643	0,1813
Anteil an Patienten mit nicht-schweren UE	0,9230	0,8666	0,5912	0,1205	0,5506	0,3871	0,2107	0,0772
Anteil an Patienten mit schweren UE	0,1130	0,5074	0,7046	0,6200	0,5291	0,5962	0,4276	0,2969
Anteil an Patienten mit SUE	0,3355	0,8830	0,8402	0,5628	0,6932	0,2359	0,6031	0,9820
Anteil an Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	0,2363	0,8944	0,8718	0,2702	0,3529	0,2960	0,9919	0,5177
Anteil an Patienten mit SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben	0,8909	0,0663	0,8205	0,5407	0,4026	0,7665	0,8215	0,8634
Anteil an Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben	0,9790	0,4656	0,9548	0,9062	0,9862	0,8010	0,2817	0,9613

Endpunkte der Studie DAPA-HF	Merkmal/Subgruppenkategorie ^a							
	Alter ^b	Geschlecht ^c	Ethnie ^d	Region ^e	eGFR I ^f	eGFR II ^g	Systemischer Blutdruck ^h	T2DM ⁱ
Zusätzliche Analysen - Gesamtrate ohne krankheitsbezogene UE								
Anteil an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE	0,8833	0,9080	0,9450	0,8078	0,9659	0,6870	0,1991	0,6177
Anteil an Patienten mit UE ohne krankheitsbezogene UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	0,5620	0,5108	0,7316	0,5211	0,2531	0,4229	0,6097	0,2614
UESI								
Anteil an Patienten mit UESI „Volumenmangel“	0,3043	0,1411	0,2427	0,1959	0,3790	0,6738	0,5494	0,3877
Anteil an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“	0,3777	0,2163	0,3256	0,3244	0,1115	0,9712	0,0082	0,4952
Anteil an Patienten mit UESI „schwere Hypoglykämien“	NE	0,8572	NE	0,9932	NE	0,8115	0,8452	NE
Anteil an Patienten mit UESI „Frakturen“	0,6191	0,1283	0,3436	0,4818	NE	0,3407	0,9775	0,5915
Anteil an Patienten mit UESI „Diabetische Ketoazidose“	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Anteil an Patienten mit UESI „Genitalinfektionen“	0,8051	0,7465	NE	0,9099	NE	0,5470	0,7588	0,8112
Anteil an Patienten mit UESI „Harnwegsinfektionen“	0,2010	0,0760	0,6363	0,9383	0,2784	0,1300	0,2071	0,7711
Anteil an Patienten mit UESI „UE, die zu einer Amputation führen“	0,2178	0,1459	NE	0,7501	NE	0,4416	0,5350	0,5646

Endpunkte der Studie DAPA-HF	Merkmal/Subgruppenkategorie ^a							
	Alter ^b	Geschlecht ^c	Ethnie ^d	Region ^e	eGFR I ^f	eGFR II ^g	Systolischer Blutdruck ^h	T2DM ⁱ
UE nach SOC und PT mit ≥ 1 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm								
SOC: Herzerkrankung	0,9815	0,7467	0,2101	0,2247	0,2467	0,0213	0,8326	0,9108
PT: Herzinsuffizienz	0,7383	0,8710	0,4363	0,7737	0,1169	0,1098	0,4159	0,7364
SOC: Augenerkrankungen	0,9626	0,4048	0,9970	0,9529	NE	0,9768	0,9404	0,7248
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
PT: Periphere Ödeme	0,8840	0,5675	0,1858	0,4145	0,9497	NE	0,6962	0,3699
PT: Plötzlicher Tod	0,8160	0,3998	0,5472	0,4841	NE	0,5855	0,9229	0,8800
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,4147	0,1176	0,5966	0,2453	0,0567	0,6727	0,7711	0,8057
PT: Gastroenteritis	0,7960	0,1917	0,2060	0,5844	NE	0,3902	0,6862	0,2668
PT: Nasopharyngitis	0,3818	0,4423	0,4295	0,4610	0,1738	0,7973	0,1425	0,8929
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,0842	0,3873	0,5855	0,2581	0,7500	0,5584	0,1431	0,2315
PT: COPD	0,6626	0,2017	0,8566	0,4754	0,8048	0,9106	0,9438	0,0872
Schwere UE nach SOC und PT mit ≥ 1 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm								
SOC: Herzerkrankung	0,5009	0,8867	0,1405	0,6174	0,4680	0,3525	0,4490	0,9801
PT: Herzinsuffizienz	0,8316	0,9734	0,1791	0,7402	0,0611	0,7211	0,4274	0,8743

Endpunkte der Studie DAPA-HF	Merkmal/Subgruppenkategorie ^a							
	Alter ^b	Geschlecht ^c	Ethnie ^d	Region ^e	eGFR I ^f	eGFR II ^g	Systolischer Blutdruck ^h	T2DM ⁱ
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Plötzlicher Tod	0,8160	0,3998	0,5472	0,4841	NE	0,5855	0,9229	0,8800
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT: Akute Nieren-schädigung	0,5029 0,0608	0,9414 0,7833	0,8129 0,8100	0,8694 0,5104	0,0882 0,2572	0,9308 0,7561	0,7034 0,8117	0,3384 0,7042
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,3733	0,6030	0,9669	0,9361	NE	0,0403	0,0516	0,9826
SUE nach SOC und PT mit ≥ 1 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm								
SOC: Herzerkrankung PT: Vorhofflimmern PT: Herzinsuffizienz	0,5961 0,8136 0,7391	0,9526 0,2184 0,9871	0,5038 0,2375 0,3203	0,6379 0,4033 0,7097	0,2684 0,1614 0,0710	0,0251 0,1258 0,0757	0,7609 0,7120 0,7481	0,7196 0,6059 0,9638
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Thoraxschmerzen nicht kardialen Ursprungs PT: Plötzlicher Tod	0,5019 0,8160	0,6260 0,3998	0,9088 0,5472	0,8893 0,4841	NE NE	0,5134 0,5855	0,7952 0,9229	0,2770 0,8800
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,3697	0,8177	0,7127	0,0267	0,8784	0,8709	0,9519	0,6789
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,3365	0,3162	0,7477	0,8010	0,8047	0,1061	0,1394	0,4229

Endpunkte der Studie DAPA-HF	Merkmal/Subgruppenkategorie ^a							
	Alter ^b	Geschlecht ^c	Ethnie ^d	Region ^e	eGFR I ^f	eGFR II ^g	Systolischer Blutdruck ^h	T2DM ⁱ
<p>Abkürzungen: CKD: Chronische Niereninsuffizienz; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analog Scale; HF: Herzinsuffizienz; m²: Quadratmeter; min: Minute; mL: Milliliter; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; NE: Nicht berechnet; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse; vs.: versus.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).</p> <p>Die p-Werte für die Interaktion der Subgruppen wurden mittels Cochran's Q Test ermittelt.</p> <p>a: Die Merkmale beziehen sich auf die Angaben zum Studienbeginn</p> <p>b: ≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre</p> <p>c: Männlich vs. weiblich</p> <p>d: Kaukasisch vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere</p> <p>e: Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien/Pazifik.</p> <p>f: < 30 mL/min/1,73 m² vs. ≥ 30 mL/min/1,73 m²</p> <p>g: < 45 mL/min/1,73 m² vs. ≥ 45 mL/min/1,73 m²</p> <p>h: < 130 mmHg vs. ≥ 130 mmHg</p> <p>i: Ja vs. Nein</p>								

Detalldarstellung zu signifikanten Subgruppen der CKD-Teilpopulation der DAPA-HF Studie

Die Interaktionstests auf Basis des Cochran's Q zeigen die gleichen signifikanten Subgruppeninteraktionen, die auch schon im Dossier berichtet wurden. Es sind lediglich einige Interaktionsterme im Vergleich zur Bestimmung über den Breslow-Day Test nicht mehr signifikant. Neue Signifikanzen sind nicht aufgetreten. Dementsprechend wird in der vorliegenden Stellungnahme auf eine Detalldarstellung der Subgruppenanalysen verzichtet und auf das Modul 4 A des Nutzendossiers verwiesen (15).

p-Werte der Interaktionstests für die binären Endpunkte der CKD-Subpopulation aus der DECLARE-TIMI 58 Studie

Anhang Tabelle 37: p-Werte der Interaktionstests für die binären Endpunkte der CKD-Subpopulation aus der DECLARE-TIMI 58 Studie

Endpunkte der Studie DECLARE-TIMI 58	Merkmal/Subgruppenkategorie ^a									
	Alter ^b	Geschlecht ^c	Ethnie ^d	Region ^e	eGFR I ^f	eGFR II ^g	eGFR III ^h	UACR ⁱ	Systolischer Blutdruck ^j	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz ^k
Nebenwirkungen										
Gesamtraten UE, nicht-schwere UE, schwere UE und SUE										
Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades	0,6144	0,5438	0,0615	0,6561	0,9369	0,9995	0,2440	0,0019	0,4854	0,8136
Anteil an Patienten mit nicht-schweren UE	0,3590	0,2394	0,6652	0,8469	0,4129	0,8536	0,2331	0,0459	0,9261	0,7501
Anteil an Patienten mit schweren UE	0,9251	0,8985	0,1646	0,5038	0,4076	0,7679	0,7676	0,3059	0,8994	0,9292
Anteil an Patienten mit SUE	0,9098	0,6891	0,0786	0,3813	0,9119	0,8483	0,6042	0,0358	0,7262	0,8569
Anteil an Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	0,1307	0,3513	0,3940	0,6043	0,6059	0,3544	0,1662	0,3124	0,9662	0,7218
Anteil an Patienten mit SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben	0,8809	0,1504	0,4933	0,9325	NE	0,5447	0,0535	0,6608	0,3582	0,6887
Anteil an Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben	0,3376	0,1428	0,0839	0,8181	0,6298	0,6153	0,3667	0,2096	0,9129	0,9357

Endpunkte der Studie DECLARE-TIMI 58	Merkmal/Subgruppenkategorie ^a									
	Alter ^b	Geschlecht ^c	Ethnie ^d	Region ^e	eGFR I ^f	eGFR II ^g	eGFR III ^h	UACR ⁱ	Systolischer Blutdruck ^j	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz ^k
Zusätzliche Analysen - Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE										
Anteil an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene UE	0,6764	0,4794	0,0418	0,5824	0,6636	0,4115	0,3372	0,0069	0,7935	0,5346
Anteil an Patienten mit UE ohne krankheitsbezogene UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	0,4798	0,2192	0,7048	0,6497	0,5910	0,6945	0,2305	0,6476	0,8000	0,8386
UESI										
Anteil an Patienten mit UESI „Volumenmangel“	0,1318	0,2434	0,3406	0,5726	0,7676	0,7158	0,5207	0,3810	0,3147	0,5299
Anteil an Patienten mit UESI „Renale Ereignisse“	0,3700	0,1816	0,9272	0,7503	0,2244	0,9281	0,0101	0,1867	0,8695	0,5772
Anteil an Patienten mit UESI „schwere Hypoglykämien“	0,7899	0,3241	0,3559	0,5524	NE	0,7081	0,6407	0,9508	0,1646	0,7503
Anteil an Patienten mit UESI „Frakturen“	0,6921	0,9724	0,4910	0,6896	0,2810	0,5946	0,8912	0,9304	0,0791	0,5762
Anteil an Patienten mit UESI „Diabetische Ketoazidose“	0,4909	0,2532	0,6506	0,3995	0,5652	0,6990	0,1671	0,6425	0,2659	0,0197
Anteil an Patienten mit UESI „Genitalinfektionen“	0,2575	0,8090	0,3396	0,3603	NE	0,7435	0,7532	0,3666	0,0577	0,4884
Anteil an Patienten mit UESI „Harnwegsinfektion“	0,3729	0,0243	0,4832	0,1598	0,6415	0,5672	0,8282	0,2301	0,5704	0,1871
Anteil an Patienten mit UESI „UE, die zu einer Amputation führen“	0,8355	0,8467	0,2036	0,7241	0,3226	0,1155	0,7496	0,6285	0,8818	0,6365

Endpunkte der Studie DECLARE-TIMI 58	Merkmal/Subgruppenkategorie ^a									
	Alter ^b	Geschlecht ^c	Ethnie ^d	Region ^e	eGFR I ^f	eGFR II ^g	eGFR III ^h	UACR ⁱ	Systolischer Blutdruck ^j	Vorgeschichte einer Herz- insuffizienz ^k
UE nach SOC und PT mit ≥ 1 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm										
SOC: Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	0,8376	0,0943	0,4599	0,8238	NE	0,9908	0,0957	0,2220	0,7862	0,8286
PT: Anämie	0,9843	0,1464	0,4357	0,5098	NE	0,9008	0,1284	0,6496	0,6538	0,7616
SOC: Herzerkrankungen										
PT: Vorhofflimmern	0,7798	0,5646	0,4417	0,9394	NE	0,0997	0,4895	0,6705	0,2540	0,6107
PT: Koronare Herzerkrankung	0,1243	0,2235	0,6346	0,6110	NE	0,2162	0,4795	0,4142	0,7045	0,8307
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen										
PT: Bronchitis	0,1254	0,6976	0,8665	0,6782	NE	0,7668	0,9869	0,2595	0,9729	0,8053
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,4764	0,4221	0,4382	0,3686	0,7349	0,2615	0,3373	0,3506	0,0830	0,1278
PT: Diabetes mellitus	0,4974	0,6017	0,0521	0,1697	NE	0,8218	0,5643	0,4825	0,6501	0,2485
SOC: Erkrankungen des Nervensystems										
PT: Transitorische ischämische Attacke	0,2789	0,5979	0,2403	0,5133	NE	0,6867	0,2582	0,6407	0,5138	0,1839
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege										
PT: Akute Nierenschädigung	0,3879	0,0936	0,2774	0,5703	NE	0,7926	0,5748	0,5631	0,6040	0,9755

Endpunkte der Studie DECLARE-TIMI 58	Merkmal/Subgruppenkategorie ^a									
	Alter ^b	Geschlecht ^c	Ethnie ^d	Region ^e	eGFR I ^f	eGFR II ^g	eGFR III ^h	UACR ⁱ	Systolischer Blutdruck ^j	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz ^k
PT: Chronische Nierenerkrankung	0,5219	0,5530	0,6871	0,4761	NE	0,9600	0,2253	0,6130	0,1205	0,7025
PT: Nephrolithiasis	0,8938	0,0349	0,6133	0,6193	NE	0,6118	0,3850	0,4035	0,4953	0,2755
PT: Pollakisurie	0,9548	0,8127	0,7448	0,5040	NE	0,3051	0,8434	0,8197	0,6721	0,1120
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0,3498	0,0166	0,5514	0,8389	0,0791	0,1091	0,0299	0,0252	0,0167	0,5320
PT: Balanoposthitis	0,1011	NE	0,2894	0,2830	NE	NE	0,4977	0,5081	0,1472	0,4846
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums										
PT: Dyspnoe	0,6130	0,1575	0,6983	0,2854	0,4205	0,5806	0,6803	0,7965	0,0124	0,4364
SOC: Gefäßerkrankungen										
PT: Hypertonie	0,4009	0,5058	0,5370	0,8838	NE	0,5411	0,7479	0,7662	0,0395	0,1255
Schwere UE nach SOC und PT mit ≥ 1 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm										
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,1334	0,9789	0,5289	0,7518	0,5792	0,3830	0,2803	0,2645	0,1753	0,1865
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,8075	0,9846	0,5003	0,7868	0,8740	0,1768	0,2436	0,0145	0,8288	0,0201

Endpunkte der Studie DECLARE-TIMI 58	Merkmal/Subgruppenkategorie ^a									
	Alter ^b	Geschlecht ^c	Ethnie ^d	Region ^e	eGFR I ^f	eGFR II ^g	eGFR III ^h	UACR ⁱ	Systolischer Blutdruck ^j	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz ^k
SUE nach SOC und PT mit ≥ 1 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm										
SOC: Herzerkrankungen										
PT Koronare Herzerkrankung	0,1121	0,1861	0,5107	0,7831	NE	0,6947	0,8782	0,3492	0,9053	0,5653
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,7901	0,2145	0,5089	0,0921	0,9436	0,3755	0,9426	0,9438	0,3417	0,2192
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,3465	0,8582	0,9179	0,8631	0,8339	0,8726	0,9053	0,1556	0,0554	0,0611
SOC: Erkrankungen des Nervensystems										
PT Transitorische ischämische Attacke	0,3977	0,7871	0,1455	0,5255	NE	0,7898	0,1785	0,4577	0,9387	0,1626
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,9039	0,6875	0,4138	0,3954	NE	0,2148	0,1890	0,4987	0,3825	0,8927
<p>Abkürzungen: CKD: Chronische Niereninsuffizienz; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; g: Gramm; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minute; mL: Milliliter; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; NE: Nicht berechnet; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UACR: Urin Albumin-Kreatinin-Quotient; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse; vs.: versus.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Dapagliflozin – Stellungnahme (13).</p> <p>Die p-Werte für die Interaktion der Subgruppen wurden mittels Cochran's Q Test ermittelt.</p> <p>a: Die Merkmale beziehen sich auf die Angaben zum Studienbeginn</p> <p>b: ≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre</p> <p>c: Männlich vs. weiblich</p> <p>d: Kaukasisch vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere</p>										

Endpunkte der Studie DECLARE-TIMI 58	Merkmal/Subgruppenkategorie ^a									
	Alter ^b	Geschlecht ^c	Ethnie ^d	Region ^e	eGFR I ^f	eGFR II ^g	eGFR III ^h	UACR ⁱ	Systolischer Blutdruck ^j	Vorgeschichte einer Herz- insuffizienz ^k
<p>e: Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien/Pazifik</p> <p>f: < 30 mL/min/1,73 m² vs. ≥ 30 mL/min/1,73 m²</p> <p>g: < 45 mL/min/1,73 m² vs. ≥ 45 mL/min/1,73 m²</p> <p>h: < 60 mL/min/1,73 m² vs. ≥ 60 mL/min/1,73 m²</p> <p>i: < 30 mg/g vs. ≥ 30 bis ≤ 300 mg/g vs. > 300 mg/g</p> <p>j: < 130 mmHg vs. ≥ 130 mmHg</p> <p>k: Ja vs. Nein</p>										

Detalldarstellung zu signifikanten Subgruppen der CKD-Teilpopulation der DECLARE-TMI 58 Studie

Die Interaktionstests auf Basis des Cochran's Q zeigen die gleichen signifikanten Subgruppeninteraktionen, die auch schon im Dossier berichtet wurden. Es sind lediglich einige Interaktionsterme im Vergleich zur Bestimmung über den Breslow-Day Test nicht mehr signifikant. Neue Signifikanzen sind nicht aufgetreten. Dementsprechend wird in der vorliegenden Stellungnahme auf eine Detalldarstellung der Subgruppenanalysen verzichtet und auf das Modul 4 A des Nutzendossiers verwiesen (15).

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	20. Dezember 2021
Stellungnahme zu	Dapagliflozin (Niereninsuffizienz), Nr. 1250, A21-109, Version 1.0, Stand: 29.11.2021
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Bei der chronischen Niereninsuffizienz (CKD) kommt es in Folge hämodynamischer und struktureller Veränderungen der Niere zu einem progredienten Verlust der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und zu einer Albuminurie. Voraussetzung für die Diagnose einer CKD ist das Vorliegen eines der folgenden Kriterien über mindestens drei Monate (1):</p> <ul style="list-style-type: none">• eGFR (geschätzte GFR) < 60 ml/min/1,73 m²• Albuminurie mit einer UACR (Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient) ≥ 30 mg/g• Nachweis eines strukturellen Nierenschadens durch Urinsediment, Bildgebung oder Biopsie <p>Ein irreversibler Schaden der Nierenfunktion liegt bei einer länger als drei Monate anhaltenden eGFR von < 15 ml/min/1,73 m² vor und wird als ESRD („end-stage renal disease“, Niereninsuffizienz im Endstadium) bezeichnet. Die ESRD ist verbunden mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen sowie einer insgesamt deutlich erhöhten Mortalität.</p> <p>In Ländern mit mittlerem und hohem Einkommen sind die häufigsten Ursachen der CKD ein Diabetes mellitus Typ 2 (30–50 %) sowie Hypertonie (etwa 20 %). Weitere Ursachen der CKD sind Glomerulonephritiden, polyzystische Nierenerkrankungen und tubulointerstitielle Nierenerkrankungen (2).</p> <p><u>Arzneimittel</u></p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dapagliflozin ist ein Inhibitor des renalen Natrium(Sodium)-Glukose-Cotransporters-2 (SGLT2), der seit 2012 zugelassen ist zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Bei Hyperglykämie bewirkt Dapagliflozin eine verstärkte Ausscheidung von Glukose über den Harn und damit eine insulinunabhängige Blutzuckersenkung.</p> <p>2020 wurde die Zulassung erweitert auf erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. 2021 erhielt Dapagliflozin außerdem eine Zulassung zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Der genaue Wirkmechanismus bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist noch nicht geklärt. Diskutiert werden eine Reduktion des intraglomerulären Drucks, eine verbesserte Sauerstoffversorgung der Tubuluszellen sowie antifibrotische Effekte.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung S. 3, 12	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der Zusatznutzen von Dapagliflozin wird bewertet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CKD. Die ZVT des G-BA ist in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dapagliflozin</p> <table border="1" data-bbox="331 711 1205 911"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 711 622 762">Indikation</th> <th data-bbox="622 711 1205 762">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 762 622 911">Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz</td> <td data-bbox="622 762 1205 911">Optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen^b</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b. Hinweise des G-BA: Es wird davon ausgegangen, dass nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Behandlung der chronischen Nierenerkrankung den Einsatz von ACE-Hemmern oder AT₁-Antagonisten (Angiotensinrezeptorblocker [ARB]) umfasst, sofern diese infrage kommen und nicht kontraindiziert oder unverträglich sind. ACE-Hemmer oder AT₁-Antagonisten (ARB) sind somit (in der Therapiesituation der Zusatztherapie) in beiden Studienarmen einzusetzen. Im Rahmen der ZVT wird vorausgesetzt, dass eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankung und ggf. vorhandener Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen unter Vermeidung des Einsatzes von nephrotoxischen Wirkstoffen in beiden Behandlungsarmen erfolgt. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffen zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung und zugelassenen Wirkstoffen. Für die zu behandelnde Zielpopulation sind für Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) Zielwerte vor Studienbeginn zu definieren, die die Patienten vor Beginn der Studie oder ggf. während einer Run-in-Phase erreichen und während der Studie mittels patientenindividueller Therapie (z. B. Dosisanpassungen) halten sollten. Die Zielwerte sollen sich an den Behandlungsstandards der entsprechenden Erkrankungen orientieren und ggf. multiple Komorbiditäten berücksichtigen.</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz	Optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen ^b	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz	Optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen ^b					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es wird davon ausgegangen, dass bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression weiterhin angestrebt wird, sodass eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation für die Patienten noch nicht umfasst ist.</p> <p>ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme; AT₁: Angiotensin-1</p> <p>Die medikamentöse Therapie der CKD konzentriert sich auf die Behandlung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie und Anämie.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ fehlen ausreichende Nutzenbelege für eine zielwertorientierte Strategie der Lipidsenkung. Für die Blutdruck- und Blutzuckereinstellung sollten individuelle Zielwerte vereinbart werden. Für Patienten mit Typ-2-Diabetes empfiehlt die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) einen HbA_{1c}-Zielbereich von 6,5 % bis 8,5 %. Der individuelle Zielwert wird unter anderem durch die Vorerkrankungen des Patienten und die Diabetesdauer beeinflusst (3). Laut DEGAM-Leitlinie sollen Patienten mit CKD Maßnahmen zur Blutdrucksenkung angeboten werden, wenn der systolische Blutdruck > 140 mmHg beträgt ((4) S. 68–71). Die überarbeitete KDIGO(Kidney Disease Improving Global Outcomes)-Leitlinie schlägt dagegen für alle Patienten mit CKD einen systolischen Zielblutdruckwert von < 120 mmHg vor (5). Bei divergierenden Leitlinien bleibt offen, welche „Behandlungsstandards“ die ZVT erfüllen muss; hier wäre eine Festlegung des G-BA aus Sicht der AkdÄ wünschenswert gewesen.</p> <p>Nationale und internationale Leitlinien empfehlen übereinstimmend ACE(Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer oder ARB (Angiotensinrezeptorblocker) als Mittel der Wahl bei</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hypertonus und CKD. Bei CKD mit Albuminurie (> 300 mg/24 h ohne Diabetes mellitus Typ 2 oder > 30 mg/24 h bei Diabetes mellitus Typ 2) werden ACE-Hemmer bzw. ARB von der KDIGO-Leitlinie auch ohne erhöhte Blutdruckwerte zur Progressionshemmung empfohlen ((1), S. 9, 3.1.6, 3.1.7).</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 13–23</p> <p>Dossier pU, Modul 4A S. 57–58, S. 138–158, S. 160–189</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Der pharmazeutische Hersteller (pU) zieht für die Nutzenbewertung insbesondere die Zulassungsstudie DAPA-CKD heran. Zudem legt er eine Metaanalyse auf Basis individueller Patientendaten (IPD) vor, welche die Studie DAPA-CKD sowie Teilpopulationen der Studien DAPA-HF und DECLARE-TIMI 58 einschließt. Die Studien DAPA-HF (n = 4744) und DECLARE-TIMI 58 (n = 17.160) sind placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studien zu Dapagliflozin in der Indikation Herzinsuffizienz (DAPA-HF) bzw. Diabetes mellitus Typ 2 (DECLARE-TIMI 58) mit einer medianen Behandlungsdauer von 18 Monaten (DAPA-HF) bzw. 4,2 Jahren (DECLARE-TIMI 58).</p> <p>Die folgenden Studiencharakteristika beziehen sich auf die für die Nutzenbewertung zentrale Studie DAPA-CKD:</p> <p><u>Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • doppelblinde, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Dapagliflozin mit Placebo im Verhältnis 1:1 <p><u>Studiendauer</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening 14 ± 7 Tage, Nachbeobachtung sechs Wochen 	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • ereignisgesteuerte Behandlungsdauer: laut Studienprotokoll Beendigung nach 681 Ereignissen des primären Endpunktes geplant, jedoch vorzeitige Beendigung nach 509 Ereignissen bei einer medianen Behandlungsdauer von 27 Monaten auf Anraten des DMC (Data Monitoring Committee) im Anschluss an ein reguläres Review der Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit <p><u>Studienpopulation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 4304 Patientinnen und Patienten <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 25–75 ml/min/1,73 m² • UACR 200–5000 mg/g • stabile Dosis eines ACE-Hemmers oder ARB mindestens vier Wochen vor Screening oder dokumentierte Unverträglichkeit <p><u>Ausschlusskriterien</u> (Auswahl)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Typ-1-Diabetes • polyzystische Nierenerkrankung • Lupusnephritis oder ANCA(Antineutrophile cytoplasmatische Antikörper)-assoziierte Vaskulitis <p><u>Dosierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dapagliflozin 10 mg oder Placebo einmal täglich oral als Tablette <p><u>Primärer Endpunkt</u></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<ul style="list-style-type: none"> • „renale Morbidität“, kombinierter Endpunkt aus einer anhaltenden Verringerung der eGFR $\geq 50\%$, dem Eintreten einer terminalen Niereninsuffizienz (definiert als anhaltende Abnahme der eGFR auf $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, chronische Dialyse oder Nierentransplantation) oder renal oder kardiovaskulär bedingtem Tod <p><u>Patientencharakteristika</u></p> <p>In der Studie DAPA-CKD kommen 29 % der Patienten aus Europa. Die Patientencharakteristika zwischen den Armen sind ausgeglichen (Tabelle 2). Etwa zwei Drittel der Patienten haben einen Diabetes mellitus Typ 2 und 38 % eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung. Der durchschnittliche Blutdruck beträgt bei Studienbeginn 137/78 mmHg.</p> <p>Tabelle 2: Patientencharakteristika in der Studie DAPA-CKD (Baseline)</p> <table border="1" data-bbox="331 1034 1205 1372"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dapagliflozin (n = 2152)</th> <th>Placebo (n = 2152)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter, MW (SD) [Jahre]</td> <td>62 (12)</td> <td>62 (12)</td> </tr> <tr> <td>Frauen [%]</td> <td>33</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>Diabetes mellitus Typ 2 [%]</td> <td>68</td> <td>67</td> </tr> <tr> <td>kardiovaskuläre Erkrankung [%] (6)</td> <td>38</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>eGFR, MW (SD) [ml/min/1,73 m²]</td> <td>43 (12)</td> <td>43 (12)</td> </tr> <tr> <td>UACR [mg/g]</td> <td>1371 (1198)</td> <td>1356 (1172)</td> </tr> <tr> <td>systolischer Blutdruck, MW (SD) [mmHg]</td> <td>137 (18)</td> <td>137 (17)</td> </tr> </tbody> </table>		Dapagliflozin (n = 2152)	Placebo (n = 2152)	Alter, MW (SD) [Jahre]	62 (12)	62 (12)	Frauen [%]	33	33	Diabetes mellitus Typ 2 [%]	68	67	kardiovaskuläre Erkrankung [%] (6)	38	37	eGFR, MW (SD) [ml/min/1,73 m ²]	43 (12)	43 (12)	UACR [mg/g]	1371 (1198)	1356 (1172)	systolischer Blutdruck, MW (SD) [mmHg]	137 (18)	137 (17)	
	Dapagliflozin (n = 2152)	Placebo (n = 2152)																								
Alter, MW (SD) [Jahre]	62 (12)	62 (12)																								
Frauen [%]	33	33																								
Diabetes mellitus Typ 2 [%]	68	67																								
kardiovaskuläre Erkrankung [%] (6)	38	37																								
eGFR, MW (SD) [ml/min/1,73 m ²]	43 (12)	43 (12)																								
UACR [mg/g]	1371 (1198)	1356 (1172)																								
systolischer Blutdruck, MW (SD) [mmHg]	137 (18)	137 (17)																								

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1" data-bbox="331 395 1205 483"> <tr> <td data-bbox="331 395 813 427">diastolischer Blutdruck, MW (SD) [mmHg]</td> <td data-bbox="813 395 1010 427">78 (11)</td> <td data-bbox="1010 395 1205 427">78 (10)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="331 427 1205 483">eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; UACR (Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient)</td> </tr> </table> <p data-bbox="331 499 1205 778">In die Studie DAPA-CKD wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die neben einer reduzierten eGFR auch eine Albuminurie aufwiesen. Es ist unklar, inwieweit sich die Studienergebnisse auf Patienten mit reduzierter eGFR, aber fehlender oder geringfügiger Albuminurie übertragen lassen. Dieser Aspekt ist insbesondere relevant in der ambulanten Versorgung, da hier selten eine quantitative Bestimmung der Albuminurie erfolgt.</p> <p data-bbox="331 794 1205 1182">In die Studie DECLARE-TIMI 58 wurden überwiegend Patienten mit einer normalen oder leicht erniedrigten eGFR eingeschlossen. Die Zuordnung zur CKD-Teilpopulation erfolgte deshalb in erster Linie über das Kriterium „UACR“: Bei 80 % der Patienten der CKD-Teilpopulation von DECLARE-TIMI 58 liegt eine Albuminurie (median 77 mg/g) ohne relevant erniedrigte eGFR vor (eGFR > 60 ml/min/1,73 m²). In der Studie DAPA-HF wurde der UACR nicht bestimmt, deshalb erfolgte die Zuordnung zur CKD-Teilpopulation allein über die verminderte eGFR (mediane eGFR 48 ml/min/1,73 m²). Die so identifizierten CKD-Teilpopulationen machen 41 % (DAPA-HF) bzw. 34 % (DECLARE-TIMI 58) der jeweiligen Gesamtpopulation aus.</p>	diastolischer Blutdruck, MW (SD) [mmHg]	78 (11)	78 (10)	eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; UACR (Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient)			
diastolischer Blutdruck, MW (SD) [mmHg]	78 (11)	78 (10)						
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; UACR (Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient)								

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 13–15, S. 24–28</p> <p>Dossier pU, Modul 4A S. 138–158, S. 160–189</p>	<p><u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u></p> <p>Entsprechend der Vorgabe des G-BA soll die ZVT folgende Punkte erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. eine Therapie mit ACE-Hemmern bzw. ARB 2. die Vermeidung nephrotoxischer Wirkstoffe 3. eine an individuellen Zielwerten orientierte Behandlung der Komorbiditäten 4. eine dem Stand der medizinischen Erkenntnis entsprechende patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankung und Komorbiditäten <p>Punkt 1, die Therapie mit ACE-Hemmern bzw. ARB, wurde in den Studien DAPA-CKD und DAPA-HF ausreichend (Anteil der Patienten 97 % bzw. 93 %), in der Studie DECLARE-TIMI 58 überwiegend umgesetzt (Anteil der Patienten 85 %). Zu Punkt 2, der Vermeidung nephrotoxischer Wirkstoffe, liegen keine Daten vor. Auch Punkt 3 kann nicht sicher beurteilt werden, da der pU keine Angaben zu individuellen Therapiezielen macht. Es ist aufgrund fehlender Daten zudem unklar, ob und wie die Therapie der Begleiterkrankungen im Studienverlauf optimiert wurde. Indirekte Hinweise auf die Güte der Begleittherapie finden sich lediglich für die Studie DAPA-CKD hinsichtlich der HbA_{1c}-Werte und der Blutdruckwerte im Verlauf.</p> <p>Der HbA_{1c}-Wert beträgt in der Studie DAPA-CKD bei Studienbeginn durchschnittlich 7,80 % (Dapagliflozin) bzw. 7,76 % (Placebo). In</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den ersten 20 Monaten ist der HbA_{1c}-Wert unter Placebo etwas höher als unter Dapagliflozin (0,06–0,17 %), im weiteren Verlauf ist dieser Unterschied – bei dann allerdings auch deutlich kleineren Fallzahlen – nicht mehr existent. Insgesamt scheint der HbA_{1c}-Wert im Zielkorridor gemäß NVL Typ-2-Diabetes zu liegen, auch wenn keine Aussage dazu möglich ist, inwieweit individuelle Zielwerte erreicht wurden.</p> <p>Der systolische Blutdruck lag bei Studienbeginn in beiden Gruppen durchschnittlich bei 137 mmHg und damit – zumindest in Hinblick auf die aktuelle KDIGO-Leitlinie – nicht im Zielbereich für Patienten mit CKD. Im weiteren Studienverlauf ist der systolische Blutdruck unter Placebo konstant 3–4 mmHg höher als unter Dapagliflozin. Von einer klinisch relevanten Beeinflussung renaler und kardiovaskulärer Endpunkte durch die unterschiedliche Blutdruckeinstellung muss ausgegangen werden.</p> <p>Unter Punkt 4 ist aus Sicht der AkdÄ insbesondere die leitlinienkonforme Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 relevant. Laut NVL Typ-2-Diabetes soll Patienten mit klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankungen eine Kombinationstherapie aus Metformin plus SGLT2-Inhibitoren oder Glukagon-like-Peptid(GLP)-1-Analoga angeboten werden ((3) Abbildung 6, S. 32).</p> <p>Nach Einschätzung des IQWiG wurde die ZVT in der Studie DECLARE-TIMI 58 nicht ausreichend umgesetzt, da in der Kontrollgruppe die Gabe von SGLT2-Inhibitoren per Studienprotokoll ausgeschlossen war und nur sehr wenige Patienten GLP-1-Analoga erhielten (< 5 %). Allerdings gibt es auch in den Studien DAPA-CKD und DAPA-HF einen relevanten Anteil</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kardiovaskulär vorerkrankter Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (DAPA-CKD: 68 % Diabetes mellitus Typ 2, 38 % kardiovaskuläre Erkrankung (6); CKD-Teilpopulation von DAPA-HF: 48 % Diabetes mellitus Typ 2, 47 % Zustand nach Myokardinfarkt).</p> <p>Aus Sicht des IQWiG ist in den Studien DAPA-CKD und DAPA-HF die ZVT ausreichend umgesetzt, da keine Evidenz für den Nutzen von SGLT2-Inhibitoren bei der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² vorliegt: „Für die Studien DAPA-CKD und DAPA-HF kann somit auch ohne die Möglichkeit einer Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren von einer hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Bezug auf Diabetes mellitus Typ 2 ausgegangen werden.“</p> <p>Diese Einschätzung entspricht jedoch nicht der aktuellen Fachinformation, laut der eine reduzierte glucosesenkende Wirksamkeit erst bei einer eGFR < 45 ml/min/1,73 m² anzunehmen ist (7). Auch die aktuelle NVL Typ-2-Diabetes schränkt ihre Empfehlung zu SGLT2-Inhibitoren nicht auf Patienten mit einer eGFR > 60 ml/min/1,73 m² ein (3). Folgt man der Fachinformation, so kämen SGLT2-Inhibitoren immerhin bei 40 % (DAPA-CKD) bzw. 60 % (DAPA-HF) der Patienten hinsichtlich ihrer eGFR infrage. Es ist deshalb anzunehmen, dass durch den sehr geringen Einsatz von GLP-1-Analoga in allen drei Studien (DAPA-CKD, DAPA-HF und DECLARE-TIMI 58) eine leitlinienkonforme Diabetestherapie in der Kontrollgruppe seltener umgesetzt wurde als in der Interventionsgruppe.</p> <p>Trotz dieser abweichenden Argumentation stimmt die AkdÄ dem IQWiG darin zu, die Studie DECLARE-TIMI 58 nicht zur</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nutzenbewertung heranzuziehen. Entscheidend für den Ausschluss der Studie DECLARE-TIMI 58 ist aus Sicht der AkdÄ die fehlende Repräsentativität der Studienpopulation. Da nur 20 % der durch den pU definierten CKD-Teilpopulation einen eGFR Ausgangswert < 60 ml/min/1,73 m² aufweist, erscheint eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Zielpopulation nicht gegeben.</p> <p>Bei den Studien DAPA-CKD und DAPA-HF müssen die Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung einer leitlinienkonformen Diabetestherapie bei der Einschätzung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens berücksichtigt werden (siehe unten). Von besonderer Relevanz ist bei der Studie DAPA-HF außerdem die adäquate Umsetzung einer „dem Stand der medizinischen Erkenntnis entsprechende patientenindividuelle Behandlung“ der Herzinsuffizienz.</p> <p>Basis der Herzinsuffizienztherapie sind laut NVL Herzinsuffizienz ACE-Hemmer bzw. bei Unverträglichkeit ARB. Ab NYHA-Klasse II sind zusätzlich Betablocker indiziert, gegebenenfalls ergänzt um Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) bei persistierender Symptomatik unter ACE-Hemmern/ARB und Betablockern. Außerdem sollen Patienten mit Zeichen einer Flüssigkeitsretention Diuretika erhalten. Wenn diese Basismedikation die Beschwerden nicht ausreichend lindert, sollen zusätzlich SGLT-2-Inhibitoren oder Sacubitril/Valsartan erwogen werden (8).</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist von einer insgesamt ausreichenden Umsetzung der Basistherapie in der Studie DAPA-HF auszugehen (9). Zweifel an einer adäquaten Umsetzung der ZVT ergeben sich jedoch dadurch, dass in der Gesamtpopulation knapp 30 % der</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten keinen MRA erhielten, davon ca. die Hälfte der Patienten aus unklaren Gründen. Zudem liegen keine Angaben zu den Dosierungen der Medikation vor. In der CKD-Teilpopulation erhielten bei Studienbeginn lediglich 11 % der Patienten Sacubitril/Valsartan. Aus den vorliegenden Daten lässt sich nicht beurteilen, für wie viele Patienten eine Eskalation mit Sacubitril/Valsartan indiziert gewesen wäre.</p> <p>In der Studie DAPA-CKD litten nur 11 % der Patienten an einer komorbiden Herzinsuffizienz. Die Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der Herzinsuffizienztherapie betreffen deshalb in erster Linie die Studie DAPA-HF. Außerdem liegen nur für die Studienpopulation aus DAPA-CKD Angaben zur Albuminurie und zu den Blutdruck- und HbA_{1c}-Werten im Studienverlauf vor. Auch die Dauer der Studie DAPA-HF ist mit 18 Monaten nur bedingt für das Anwendungsgebiet CKD geeignet. Nach Einschätzung der AkdÄ wäre eine Studiendauer von mindestens 24 Monaten zu fordern. Die AkdÄ stimmt deshalb mit dem IQWiG überein, in die Nutzenbewertung die Studien DAPA-CKD und DAPA-HF einzubeziehen, jedoch eine separate Analyse für Patienten mit und ohne symptomatische, chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität vorzunehmen.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 30–34, S. 37–45, S. 75–83</p> <p>Dossier pU, Modul 4A</p>	<p>Endpunkte (Dapagliflozin vs. Placebo)</p> <p>Gesamtmortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>DAPA-CKD</i>: 4,7 % vs. 6,8 %; Hazard Ratio (HR) 0,69 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,53–0,89); p = 0,003 • <i>DAPA-HF</i>: 14,9 % vs. 17,4 %, HR 0,85 (0,68–1,07); p = 0,162 	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 312–368, 518–569	<p>Primärer Endpunkt („renale Morbidität“)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>DAPA-CKD</i>: 9,2 % vs. 14,5 %; HR 0,61 (0,51–0,72), $p < 0,001$ (6) <p>ESRD (bestätigt anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m² oder chronische Dialysebehandlung oder Erhalt eines Nierentransplantats)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>DAPA-CKD</i>: 5,1 % vs. 7,5 %; HR 0,64 (0,51–0,82), $p < 0,001$ • <i>DAPA-HF</i>: 1,4 % vs. 0,8 %, HR 1,64 (0,68–3,97); $p = 0,264$ <p>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>DAPA-CKD</i>: 1,7 % vs. 3,3 %; HR 0,51 (0,34–0,76); $p < 0,001$ • <i>DAPA-HF</i>: 12,3 % vs. 17,4 %, HR 0,68 (0,54–0,86); $p = 0,001$ <p>Bezüglich der Endpunkte Myokardinfarkt und Schlaganfall besteht kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>Sicherheit</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>DAPA-CKD</i>: 27,6 % vs. 31,4 %; relatives Risiko (RR) 0,88 (0,80–0,97); $p = 0,007$ • <i>DAPA-HF</i>: 43,4 % vs. 50,1%, RR 0,87 (0,79–0,95); $p = 0,003$ <p><u>Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>DAPA-CKD</i>: 5,5 % vs. 5,7 %; RR 0,96 (0,75–1,23); $p = 0,740$ • <i>DAPA-HF</i>: 5,8 % vs. 6,1 %, RR 0,95 (0,67–1,36); $p = 0,782$ 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Volumenmangel (jeglicher Schwere)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DAPA-CKD: 5,6 % vs. 3,9 %; RR 1,43 (1,09–1,88); p = 0,010 • DAPA-HF: 10,1 % vs. 8,9 %, RR 1,13 (0,86–1,49); p = 0,385 <p><u>Volumenmangel (schwerwiegend)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DAPA-CKD: 0,7 % vs. 0,7 %; RR 1,07 (0,53–2,15); p = 0,857 • DAPA-HF: 2,0 % vs. 2,3 %, RR 0,87 (0,47–1,59); p = 0,641 <p><u>Hypoglykämien (schwerwiegend)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DAPA-CKD: 0,3 % vs. 0,7 %; RR 0,43 (0,17–1,11); p = 0,073 • DAPA-HF: keine Fälle <p><u>UE, die eine Infektion im Genitalbereich oder nekrotisierende Fasciitis anzeigen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DAPA-CKD: 0,2 % vs. 0,1 %; RR 1,67 (0,40–6,97); p = 0,726 <p><u>Genitalinfektionen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DAPA-HF: 0,6 % vs. 0,0 %, RR 13,03 (0,73–230,9); p = 0,015 <p><u>Diabetische Ketoazidosen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DAPA-CKD: 0 vs. 2 Patienten • DAPA-HF: keine Fälle <p><u>Bewertung von Effektivität und Sicherheit</u></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die AkdÄ stimmt mit dem IQWiG überein, für die Nutzenbewertung nicht den primären Endpunkt „renale Morbidität“ der Studie DAPA-CKD heranzuziehen, sondern den kombinierten Endpunkt „ESRD“. Der Unterschied im primären Endpunkt der Studie DAPA-CKD wird wesentlich getragen durch die Einzelkomponente „Reduzierung der eGFR um $\geq 50\%$“ (5,2 % vs. 9,3 %, HR 0,53) (6). Dieser Endpunkt ist jedoch bei hohen GFR-Ausgangswerten nicht zwangsläufig patientenrelevant und in seiner Schwere nicht vergleichbar mit den übrigen Einzelkomponenten des primären Endpunktes.</p> <p>Dapagliflozin senkte in der Studie DAPA-CKD über eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 2,4 Jahren signifikant die Mortalität (absolute Risikoreduktion [ARR] 2,1 %), das Neuauftreten von ESRD (ARR 2,4 %) sowie die Rate an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (ARR 1,6 %). Subgruppenanalysen zeigten keine signifikante Beeinflussung dieser Endpunkte in Abhängigkeit vom Alter (≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre), dem Vorliegen eines Typ-2-Diabetes bei Studienbeginn, der eGFR (unter anderem < 45 ml/min/1,73 m² vs. ≥ 45 ml/min/1,73 m²), dem UACR (≤ 1000 mg/g vs. > 1000 mg/g) oder des systolischen Blutdrucks (> 130 mmHg vs. ≤ 130 mmHg). Es bestand allerdings eine signifikante Beeinflussung des primären Endpunktes „renale Morbidität“ durch den systolischen Ausgangsblutdruck (Interaktionstest $p = 0,037$): Beide Gruppen profitierten von Dapagliflozin, der Effekt war jedoch bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck > 130 mmHg geringer ausgeprägt als bei Patienten mit einem systolischen Ausgangsblutdruck ≤ 130 mmHg (HR 0,68 vs. 0,44).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei den Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes „ESRD“ waren sowohl die anhaltende eGFR-Reduktion auf < 15 ml/min/1,73 m² (3,9 % vs. 5,6 %) als auch die chronische Dialysebehandlung (3,2 % vs. 4,6 %) signifikant reduziert. Nur wenige Patienten erhielten ein Nierentransplantat (Dapagliflozin: 3 Patienten, Placebo: 8 Patienten).</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (KDQOL-36) liegen keine verwertbaren Daten vor, da unklar ist, wie viele Patienten in die Analysen zu Monat 36 eingeschlossen wurden. Der Endpunkt „Gesundheitszustand“ wurde operationalisiert als Verschlechterung der EQ-5D VAS um 15 Punkte. Der statistisch signifikante Vorteil unter Dapagliflozin (24,3 % vs. 27,6 %; p = 0,012) ist nicht als klinisch relevant einzuschätzen.</p> <p>Aus Sicht des IQWiG sind die Gesamtraten zu den SUE und Abbrüchen wegen UE nicht verwertbar, da in großem Umfang erkrankungsbezogene Ereignisse erfasst wurden. Die AkdÄ schließt sich dieser Einschätzung an.</p> <p>Nichtschwerwiegende UE wurden nur dann erhoben, wenn sie zum Therapieabbruch führten oder zu einer vom pU prädefinierten Auswahl von UE gehörten. Zu diesen „UE von speziellem Interesse“ (UESI) gehörten Symptome eines Volumenmangels. Diese traten unter Dapagliflozin signifikant gehäuft auf (5,6 % vs. 3,9 %). Schwerwiegende Fälle eines Volumenmangels waren in beiden Armen selten und nicht vermehrt unter Dapagliflozin.</p> <p>Genitalinfektionen wurden im Studienprotokoll nicht als UESI eingestuft ((10) S. 5) und deshalb nicht direkt erhoben. Die AkdÄ</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>teilt die Einschätzung des IQWiG, dass von einer unvollständigen Erfassung auszugehen ist. Die sehr geringe Häufigkeit in der Studie DAPA-CKD (0,2 % vs. 0,1 %) steht im Widerspruch zu anderen SGLT2-Inhibitor-Studien, in denen Genitalinfektionen jeglicher Schwere systematisch erfasst wurden. Beispielsweise traten Genitalinfektionen in der Studie EMPA-REG Outcome bei 6,5 % der Patienten unter dem SGLT2-Inhibitor auf und damit mehr als 30-mal häufiger als in der Studie DAPA-CKD (11). In der Praxis führen Genitalmykosen und Harnwegsinfekte häufig zum Behandlungsabbruch bei SGLT2-Inhibitoren. In der Studie DAPA-CKD war die Rate an Behandlungsabbrüchen aufgrund dieser UE allerdings sehr niedrig (Therapieabbrüche aufgrund von Harnwegsinfektionen: 7 vs. 3 Patienten, aufgrund von vulvovaginalen Pilzinfektionen: 2 vs. 0 Patienten).</p> <p>In der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF zeigte sich unter Dapagliflozin lediglich für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ ein statistisch signifikanter Effekt. Dieser erscheint klinisch von moderater Relevanz (ARR 5,1 % über eine Behandlungsdauer von 18 Monaten). Die Gesamtmortalität wurde numerisch positiv beeinflusst (HR 0,85), der kombinierte Endpunkt „ESRD“ jedoch numerisch negativ (HR 1,64).</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die AkdÄ nimmt wie das IQWiG eine separate Analyse für Patienten mit und ohne symptomatische, chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität vor. Aus Sicht der AkdÄ sind die gezeigten Effekte von Dapagliflozin bei Patienten ohne komorbide Herzinsuffizienz klinisch hoch relevant und beträchtlich, besonders</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in Hinblick auf die Mortalität und das Neuauftreten von ESRD. Die Aussagesicherheit ist jedoch eingeschränkt durch oben geschilderte Unsicherheiten bei der Erfassung der UE und bei der Umsetzung der ZVT. Nach Einschätzung der AkdÄ besteht ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Dapagliflozin bei Patienten mit CKD ohne komorbide Herzinsuffizienz.</p> <p>Für Patienten mit CKD und symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz wurde keine signifikante Beeinflussung der Mortalität gezeigt. ESRD trat unter Dapagliflozin numerisch häufiger auf. Die signifikant reduzierte Häufigkeit von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz erscheint klinisch von moderater Relevanz. Die Aussagesicherheit wird aus Sicht der AkdÄ gemindert durch die fragliche Umsetzung einer leitlinienkonformen Diabetes- und Herzinsuffizienztherapie. Zudem bestehen aufgrund fehlender Daten zum UACR Zweifel an der Repräsentativität der Studienpopulation. Die AkdÄ sieht deshalb einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei Patienten mit CKD und komorbider Herzinsuffizienz.</p>	
	<p>Fazit</p> <p>Die AkdÄ sieht wie das IQWiG einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin bei Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz ohne symptomatische chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität. Bei Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz und zusätzlich symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz als Komorbidität liegt nach Einschätzung der AkdÄ</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ein geringer Zusatznutzen vor. In beiden Indikationen besteht aus Sicht der AkdÄ lediglich ein Anhaltspunkt für den Zusatznutzen.	

Literaturverzeichnis

1. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf (letzter Zugriff: 10. Dezember 2021). Kidney International Supplements 2013; Volume 3, Issue 1, Stand: Januar 2013.
2. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P: Chronic kidney disease. Lancet 2017; 389: 1238-1252.
3. 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-2aufl-vers1.pdf> (letzter Zugriff: 10. Dezember 2021). AWMF-Reg-Nr.: nvl-001. – Langfassung. 2. Auflage, Version 1: ÄZQ 2021.
4. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM): DEGAM Leitlinie Nr. 22: Versorgung von Patienten mit chronischer nichtdialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-048l_S3_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz__2021-01.pdf (letzter Zugriff: 10. Dezember 2021). S3-Leitlinie, AWMF-Register-Nr. 053-048, Stand: Juni 2019.
5. Tomson CRV, Cheung AK, Mann JFE et al.: Management of blood pressure in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis: synopsis of the 2021 KDIGO clinical practice guideline. Ann Intern Med 2021; 174: 1270-1281.
6. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R et al.: Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2020; 383: 1436-1446.
7. AstraZeneca GmbH: Fachinformation "Forxiga® 10 mg Filmtabletten". Stand: August 2021.
8. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Nationale Versorgungsleitlinie: Chronische Herzinsuffizienz <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/pdf/herzinsuffizienz-3aufl-vers3.pdf> (letzter Zugriff: 10. Dezember 2021). AWMF-Reg-Nr.: nvl-006. – Langfassung. 3. Auflage, Version 3: ÄZQ 2021.
9. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz), Nr. 1065, A20-113, Version 1.0, Stand: 25.02.2021: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Dapagliflozin/Dapagliflozin-IE1.pdf> (letzter Zugriff: 10. Dezember 2021). Berlin, Stand: 22. März 2021.
10. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R et al.: Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease (protocol). N Engl J Med 2020; 383: 1436-1446.
11. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117-2128.

- alles kopieren -

5.3 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	08.12.2021
Stellungnahme zu	Dapagliflozin / Forxiga®
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH Dr. Denise Kuckelsberg Brucknerstraße 1 55127 Mainz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.12.2021 eine Nutzenbewertung zu Dapagliflozin (Forxiga®) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht (1).</p> <p>Forxiga® ist für folgende Anwendungsgebiete zugelassen:</p> <p><u>Typ-2-Diabetes mellitus</u></p> <p>Forxiga® ist bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung</p> <ul style="list-style-type: none">• als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.• zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes. <p><u>Herzinsuffizienz</u></p> <p>Forxiga® ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.</p> <p><u>Chronische Niereninsuffizienz</u></p> <p>Forxiga® ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz (2).</p> <p>Gegenstand der Nutzenbewertung ist das neue Anwendungsgebiet von Dapagliflozin „Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz (CKD)“.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) legt der G-BA eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Dossierbewertung auf Basis der Studie DAPA-CKD bei Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz ohne symptomatische, chronische Herzinsuffizienz einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen und auf Basis der Studie DAPA-HF für Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> <p>Der Zusatznutzen wird aufgrund der ausschließlich positiven Effekte von Dapagliflozin im Vergleich zur optimierten Standardtherapie in den Studien DAPA-CKD und der CKD-Teilpopulation der DAPA-HF abgeleitet. Diese zeigen sich bei DAPA-CKD in der Gesamtmortalität und bei den Endpunkten End Stage Renal Disease (ESRD) sowie in beiden Studien bei der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: NovoNordisk

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
32	<p>Eingeschlossene Endpunkte</p> <p>Anmerkung Novo Nordisk:</p> <p>Das IQWiG stellt den kombinierten Endpunkt bestehend aus bestätigt anhaltender Reduzierung der eGFR um $\geq 50\%$, ESRD und renalem Tod lediglich ergänzend dar. Die ergänzende Darstellung des Endpunktes wird damit begründet, dass die Schwere der einzelnen Komponente „Reduzierung der eGFR um $\geq 50\%$“ unklar sei. Bei 11 % der Patient:innen der Studie DAPA-CKD läge eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² vor, so das IQWiG. Weiter heißt es in der Dossierbewertung: „Eine relative Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$ ist bei solch hohen Ausgangswerten der eGFR nicht zwangsläufig patientenrelevant und somit auch nicht von vergleichbarer Schwere wie die übrigen Komponenten der kombinierten Endpunkte zur renalen Morbidität (z. B. ESRD und renaler Tod).“</p> <p>Modul 4A des Dossiers ist zu entnehmen, dass die medianen eGFR-Ausgangswerte zu Baseline in der Studie DAPA-CKD 41 ml/min/1,73m² im Dapagliflozin +Standard of Care (SoC)-Arm und 42 ml/min/1,73m² im Placebo+SoC-Arm betrug; mit maximalen eGFR-Ausgangswerten von 86 ml/min/1,73m² bzw. 80 ml/min/1,73m². Eine Reduzierung der eGFR um $\geq 50\%$ bei den</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: NovoNordisk

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>11 % der Patienten:innen, die zu Studienbeginn eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² hatten, bedeutet bei Betrachtung der maximalen eGFR Ausgangswerte, mindestens das Erreichen des CKD-Stadiums 3b (moderat bis stark verringert, eGFR 30–44 ml/min/1,73 m²) (3).</p> <p>Das CKD-Stadium 3a (leichte bis moderate Reduktion, eGFR 45–59 ml/min/1,73 m²) bzw. 3b (moderate bis starke Reduktion, eGFR 30–44 ml/min/1,73 m²) sind, insbesondere bei Vorliegen einer Albuminurie, mit einem moderat bzw. hohem Risiko für einen ungünstigen Verlauf gekennzeichnet (4).</p> <p>Mit zunehmender Verschlechterung der Nierenfunktion, spätestens ab Stadium 3b, ist mit der Entwicklung von spezifischen Komplikationen wie Anämie, sekundärem Hyperparathyroidismus, Osteoporose und Vitamin D-Mangel zu rechnen (3). Unbehandelt kann eine Nierenschädigung zum Nierenversagen und Tod führen.</p> <p>Novo Nordisk vertritt die Position, dass das Erreichen eines CKD Stadiums 3 ebenfalls patientenrelevant ist.</p> <p>Es ist außerdem nicht nachvollziehbar, warum das IQWiG die Auswertungen zum Übergang der Patienten in das CKD-Stadium 4 oder 5 nicht herangezogen hat. Das Erreichen des CKD-Stadium 4 und 5 hat der G-BA bereits in der erneuten Nutzenbewertung von Dapagliflozin (2019) als patientenrelevant akzeptiert (5).</p>	

Stellungnehmer: NovoNordisk

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung von Novo Nordisk: Das Erreichen eines CKD Stadiums 3 ist ebenfalls patientenrelevant. Endpunkte, die das Erreichen des CKD Stadiums 3 untersuchen, sollen deshalb für die Nutzenbewertung herangezogen werden.	

Literaturverzeichnis

- 1) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2021. IQWiG-Berichte - Nr. 1250; Dapagliflozin (Niereninsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/734/#nutzenbewertung> (letzter Zugriff 06.12.2021)
- 2) AstraZeneca AB. Fachinformation Forxiga® 10 mg Filmtabletten (Stand: November 2021). 2021
- 3) Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements, 2013;3(1)
- 4) Merker L, Bautsch, B-W., Ebert, T., Guthoff, M., Isermann, B. Diabetologie 2020 - Nephropathie bei Diabetes. 15 (Suppl 1)2020. p. 170–4
- 5) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2)). 201

5.4 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	16.12.2021
Stellungnahme zu	Dapagliflozin/Forxiga®
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Die Bayer Vital GmbH (Bayer) nimmt zu der am 01. Dezember 2021 veröffentlichten Dossierbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) zu dem Wirkstoff Dapagliflozin (Forxiga®) zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz (<i>chronic kidney disease</i>, CKD) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung.</p> <p>Bayer hat zur Behandlung von Patienten mit CKD den nicht-steroidalen selektiven Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten (nsMRA) Finerenon entwickelt, dessen Zulassung derzeit von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) geprüft wird. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Finerenon wurde in den beiden randomisierten, placebo-kontrollierten, multizentrischen, ereignisgesteuerten Phase-III-Doppelblindstudien FIDELIO und FIGARO für CKD-Patienten mit Albuminurie und T2D nachgewiesen [1, 2]. Bayer plant derzeit, Finerenon im Jahr 2022 in Verkehr zu bringen und so die Therapiemöglichkeiten für dieses bisher nur unzureichend behandelbare Patientenkollektiv zu verbessern.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist Bayer berechtigt, eine Stellungnahme zu dem aktuellen Verfahren einzureichen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 57f	<p>Epidemiologie</p> <p><i>Anmerkung</i></p> <p>Der pU hat für die GKV-Zielpopulation insgesamt 2.520.230 – 3.409.187 Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz ermittelt. Das IQWiG merkt an, dass der pU die Begriffe chronische Niereninsuffizienz und <i>chronic kidney disease</i> (CKD) synonym verwende. Es bleibt unklar, ob dieser Sprachgebrauch aus Sicht des IQWiG angemessen ist oder ob zwischen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Patienten mit CKD unterschieden werden muss. Bayer weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass die englische Version der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Dapagliflozin die zu bewertende Indikation ebenfalls als <i>chronic kidney disease</i> bezeichnet [3]. Auch aus Sicht der Zulassungsbehörde scheinen die Begriffe chronische Niereninsuffizienz und CKD demnach synonym verwendbar zu sein.</p> <p>Das IQWiG merkt weiter an, dass bezüglich der Anzahl der Patienten von einer Überschätzung auszugehen sei, da der pU insbesondere alle Patienten eingeschlossen hat, bei denen eine Diagnose der ICD-10-Codes N18.1, N18.2 und N18.5 gestellt wurde. Bei diesen ICD-10-Codes sei unklar, ob sie auch Patienten ohne chronische Niereninsuffizienz einschließen (N18.1 und N18.2) bzw. ob bei ihnen noch eine</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verlangsamung der chronischen Niereninsuffizienz angestrebt werde, wovon im vorliegenden Anwendungsgebiet auszugehen sei (N18.5).</p> <p>Das IQWiG führt nicht weiter aus, weswegen anzunehmen sei, dass die Patienten mit den ICD-10-Codes N18.1 und N18.2 keine chronische Niereninsuffizienz bzw. CKD aufweisen. Das IQWiG beschreibt, dass die Nierenfunktion dieser Patienten normal bis leichtgradig eingeschränkt sei. Diese Beschreibung entspricht der Einteilung der Nierenfunktion, die in der englischsprachigen Leitlinie <i>Kidney Disease – Improving Global Outcomes</i> (KDIGO) vorgenommen wird [4]. Die Leitlinie führt weiter aus, dass bei diesen Patienten dennoch eine CKD vorliegt, wenn sie eine moderat oder hochgradig gesteigerte Albuminurie oder zusätzliche Merkmale einer CKD aufweisen [4]. Gemäß dem Anwendungsgebiet von Dapagliflozin sind zudem alle Patienten mit CKD Teil der Zielpopulation, unabhängig vom Grad der Nierenfunktionseinschränkung. Es ist daher unklar, aus welchem Grund das IQWiG die vom pU bestimmte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation aufgrund des Einschlusses der ICD-10-Codes N18.1 und N18.2 für überschätzt hält.</p>	
S. 27f	<p>Umsetzung der Zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DAPA-HF</p> <p><i>Anmerkung</i></p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Dossierbewertung zu dem Schluss, dass sich die Effekte zu den einzelnen Endpunkten in der Studie DAPA-HF nicht quantifizieren ließen, da die Intensivierung der Behandlung der</p>	<p><i>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DAPA-HF</i></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vorliegend eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Herzinsuffizienz möglicherweise unzureichend umgesetzt worden und daher unklar sei, inwiefern sich dies auf die Effekte zu den patientenrelevanten Endpunkten auswirke.</p> <p>Diese Bewertung ist aus Sicht von Bayer nicht nachvollziehbar.</p> <p>Im Rahmen der Studie DAPA-HF konnte die Hintergrundtherapie in beiden Studienarmen gemäß den lokalen Therapiestandards und den geltenden Leitlinien patientenindividuell angepasst werden. Davon umfasst waren sowohl Neuintiierungen von Arzneimitteln als auch die Dosisoptimierung der bestehenden Medikation. Eine patientenindividuelle Therapie der Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen war damit uneingeschränkt durch das Studiendesign ermöglicht. Trotzdem geht das IQWiG davon aus, „dass eine Intensivierung der Therapie gemäß der Nationalen VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz nach Ausschöpfung der leitliniengerechten Basistherapie im Vergleichsarm der Studien nur eingeschränkt erfolgte.“</p> <p>Besonders hervor hebt das IQWiG die Anwendung von Sacubitril/Valsartan in der Studie: „Der von der Nationalen VersorgungsLeitlinie empfohlene Therapiewechsel von ACE-Hemmern oder ARB auf Sacubitril/Valsartan wurde aber nur bei wenigen Patientinnen und Patienten durchgeführt [...] Aus den vorliegenden Informationen lässt sich jedoch nicht ableiten, für wie viele dieser Patientinnen und Patienten eine Umstellung auf Sacubitril/Valsartan angezeigt gewesen wäre.“</p>	<p>Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) bestimmt.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<p>Hierzu merkt Bayer an, dass eine Verzerrung der vergleichenden Studienergebnisse durch den geringen an Anteil von Patienten, die Sacubitril/Valsartan erhielten, nicht gegeben ist, da dies in der Studie DAPA-HF sowohl den Interventions- als auch den Vergleichsarm betraf. Der Anteil der in DAPA-HF mit Sacubitril/Valsartan behandelten CKD-Patienten ist zudem repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext. Laut Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurden in der Studie DAPA-HF zu Studienbeginn ca. 11,5 % der CKD-Patienten mit Sacubitril/Valsartan behandelt. Daten aus den Arznei-Verordnungsreports der Jahre 2017-2020 zeigen, dass in diesem Zeitraum immer mehr Patienten in Deutschland eine Sacubitril/Valsartan-Therapie erhalten haben [5-8]. Legt man die vom G-BA im Beschluss zu Sacubitril/Valsartan angegebene Größe der Zielpopulation (550.000 – 1.350.000 Patienten) zugrunde, wurden demnach im Jahr 2019 6,9 – 16,9 % der Herzinsuffizienz-Patienten in Deutschland mit Sacubitril/Valsartan behandelt (Tabelle 1). Der in der Studie DAPA-HF festgestellte Anteil an Patienten unter Sacubitril/Valsartan von 11 % entspricht demnach dem Anteil, der auch im deutschen Versorgungskontext zu erwarten gewesen wäre.</p> <p><i>Tabelle 9: Verordnungen Sacubitril/Valsartan in DDD und Anzahl der behandelten Patienten</i></p> <table border="1" data-bbox="286 1267 1223 1308"> <thead> <tr> <th>Jahr</th> <th>DDD (in Mio.)</th> <th>Patienten</th> <th>Anteil UG*</th> <th>Anteil OG*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Jahr	DDD (in Mio.)	Patienten	Anteil UG*	Anteil OG*						<p>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.</p> <p>Es bestehen zudem Unsicherheiten, ob noch weitere Patientinnen und Patienten einen Therapiewechsel auf Sacubitril/Valsartan erhalten hätten können. Gemäß Leitlinienempfehlungen für Herzinsuffizienz¹ 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) 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</p>
Jahr	DDD (in Mio.)	Patienten	Anteil UG*	Anteil OG*								

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
	<table border="1" data-bbox="293 528 1220 790"> <tbody> <tr> <td>2016</td> <td>3,7</td> <td>10.000</td> <td>0,7 %</td> <td>1,8 %</td> </tr> <tr> <td>2017</td> <td>10,5</td> <td>27.000</td> <td>2,0 %</td> <td>4,9 %</td> </tr> <tr> <td>2018</td> <td>19,5</td> <td>53.000</td> <td>3,9 %</td> <td>9,6 %</td> </tr> <tr> <td>2019</td> <td>34,0</td> <td>93.000</td> <td>6,9 %</td> <td>16,9 %</td> </tr> <tr> <td colspan="5">*eigene Berechnung basierend auf G-BA Beschluss vom 16. Juni 2016 [9]; DDD: Defined Daily Dose; UG: Untergrenze; OG: Obergrenze</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Vorgeschlagene Änderung</i></p> <p>Die Studie DAPA-HF sollte uneingeschränkt in die Nutzenbewertung einbezogen werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie hinreichend umgesetzt wurde.</p>	2016	3,7	10.000	0,7 %	1,8 %	2017	10,5	27.000	2,0 %	4,9 %	2018	19,5	53.000	3,9 %	9,6 %	2019	34,0	93.000	6,9 %	16,9 %	*eigene Berechnung basierend auf G-BA Beschluss vom 16. Juni 2016 [9]; DDD: Defined Daily Dose; UG: Untergrenze; OG: Obergrenze					<p>und Patienten mit Niereninsuffizienz in noch höherem Maße auftreten können, zu achten.</p> <p>Trotz dieser verbleibenden Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die Studie DAPA-CKD für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>
2016	3,7	10.000	0,7 %	1,8 %																							
2017	10,5	27.000	2,0 %	4,9 %																							
2018	19,5	53.000	3,9 %	9,6 %																							
2019	34,0	93.000	6,9 %	16,9 %																							
*eigene Berechnung basierend auf G-BA Beschluss vom 16. Juni 2016 [9]; DDD: Defined Daily Dose; UG: Untergrenze; OG: Obergrenze																											
S. 14f	<p>Umsetzung der Zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DECLARE-TIMI 58</p> <p><i>Anmerkung</i></p> <p>Das IQWiG zieht die Studie DECLARE-TIMI 58 nicht zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin heran, da die ZVT des G-BA in dieser Studie nicht umgesetzt sei. Demnach habe in der Studie keine optimale Therapie der Komorbiditäten entsprechend dem Stand der medizinischen Erkenntnisse stattgefunden. In die Studie DECLARE-TIMI 58 seien ausschließlich Patienten mit T2D und gleichzeitiger kardiovaskulärer Erkrankung eingeschlossen worden, denen gemäß Nationaler Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes zusätzlich Natrium/Glukose-Cotransporter-2-Inhibitoren</p>	<p>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.</p> <p>Gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie sollten sowohl Niereninsuffizienz wie auch Komorbiditäten entsprechend dem Stand der medizinischen Erkenntnisse optimal</p>																									

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(SGLT2i) oder Glukagon-like-Peptide-1-Rezeptoragonisten (GLP1-RA) angeboten werden sollen. Jedoch seien in der Studie DECLARE-TIMI 58 SGLT2i nicht erlaubt gewesen.</p> <p>Hierzu merkt Bayer an, dass das zu bewertende Arzneimittel Dapagliflozin selbst ein SGLT2i und die Studie DECLARE-TIMI 58 eine verblindete RCT ist, in der Dapagliflozin in Kombination mit einer Standardtherapie zur Behandlung der Komorbiditäten im Interventionsarm der Studie angewendet wurde. Die Anwendung eines anderen SGLT2i (z. B. Empagliflozin) zur Behandlung der Komorbiditäten war daher nicht möglich, da dann eine Behandlung der Patienten im Interventionsarm mit zwei SGLT2i zur gleichen Zeit nicht hätte ausgeschlossen werden können.</p>	<p>behandelt werden. So sollen nach der aktuellen Nationalen VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes² 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)</p>

² 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-2aufl-vers1.pdf> (letzter Zugriff: 10. Dezember 2021). AWMF-Reg-Nr.: nvl-001. – Langfassung. 2. Auflage, Version 1: ÄZQ 2021.

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zu den SGLT2-Inhibitoren (z.B. Empagliflozin³) 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 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</p>

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_de.pdf

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>einer zumindest grundsätzlich hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Bezug auf Diabetes mellitus Typ 2 ausgegangen werden.</p> <p>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.</p>

Literaturverzeichnis

1. Bakris, G.L., et al., *Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2020. **383**(23): p. 2219-2229.
2. Pitt, B., et al., *Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2021. **385**(24): p. 2252-2263.
3. AstraZeneca AB *Summary of Product Characteristics Forxiga®*. 2021.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group, *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Kidney international, 2013. **Suppl. 3**(1): p. 1–150.
5. Eschenhagen, T., *Herztherapeutika*, in *Arzneiverordnungs-Report 2017*. 2017, Springer. p. 491-503.
6. Eschenhagen, T., *Herztherapeutika*, in *Arzneiverordnungs-Report 2018*. 2018, Springer. p. 539-552.
7. Eschenhagen, T., *Herztherapeutika*, in *Arzneiverordnungs-Report 2019*. 2019, Springer. p. 701-717.
8. Eschenhagen, T., *Herztherapeutika*, in *Arzneiverordnungs-Report 2020*. 2020, Springer. p. 555-570.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V– Sacubitril/Valsartan*. 2016.

5.5 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	17.12. 2021
Stellungnahme zu	Dapagliflozin / Forxiga [®]
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 1. September 2021 hat auf Grundlage des von AstraZeneca GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren für Dapagliflozin (Handelsname Forxiga[®]) im Therapiegebiet der chronischen Niereninsuffizienz nach § 35a SGB V begonnen.

Am 1. Dezember 2021 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 1250) zur Dossierbewertung von Dapagliflozin (Niereninsuffizienz) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit Produkten in der Entwicklung im entsprechenden Anwendungsgebiet chronischer Nierenerkrankungen nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu einem allgemeinen Aspekt der o. g. Nutzenbewertung Stellung:

- Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>In seinem Bericht schreibt das IQWiG auf Seite 6, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie nur eingeschränkt adäquat umgesetzt worden sei und beschreibt weiterhin, dass „maßgebliche Einschränkungen in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sich daraus ergeben, dass der pU keine Daten vorlegt aus denen ersichtlich wird, ob und wie eine Therapie im Studienverlauf optimiert wurde.“</p> <p>Ebenda erwähnt der Nutzenbewertungsbericht, dass Patientinnen und Patienten eine patientenindividuelle Standardtherapie nach lokalen Leitlinien erhalten sollten zur Behandlung der Niereninsuffizienz und von bestimmten Komorbiditäten. Weiterhin... „In beiden Studien sollten alle Patientinnen und Patienten ≥ 4 Wochen vor Studieneinschluss mit ACE-Hemmern oder ARBs bzw. Sacubitril / Valsartan behandelt werden und es gab keine Einschränkungen bezüglich Therapiewechsels und Dosisanpassungen der Hintergrundtherapie. Der pU legt jedoch keine Angaben zur Therapieoptimierung im Studienverlauf vor. Somit bleibt weitestgehend unklar inwieweit Therapieoptimierungen im Studienverlauf in beiden Studien tatsächlich durchgeführt wurden.“</p> <p>Dies entspricht einem Kommentar von Barratt & Floege (1) zur Publikation der bewerteten Dapa-CKD Studie hinsichtlich einer präspezifizierten Teilpopulation, den Patienten mit IgA-Nephropathie. Die Patienten mussten in der Studie laut Protokoll nicht auf einer optimierten stabilen supportiven Therapie über min. drei Monate vor Studieneinschluss sein. Daher sei unklar, ob die Verbesserung der Effekte bereits durch eine individuelle Maximierung der</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>blutdrucksenkenden Standardtherapie ausgeschöpft worden sei, und damit das Ausmaß des additiven Effektes von Dapagliflozin in dieser Patientenpopulation.</p> <p>Nach Auffassung von Novartis trägt diese Unsicherheit einer Therapieoptimierung nach Studienbeginn, zusammen mit der möglicherweise nicht ausgeschöpften Dosisanpassung von ACE-Hemmern oder ARBs vor Studienbeginn zu einer Unsicherheit in der Bewertung eines Zusatznutzens im Sinne eines additiven Effektes von Dapagliflozin in dieser Teilpopulation bei.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Barratt J, Floege J. SGLT-2 inhibition in IgA nephropathy: the new standard-of-care? *Kidney International* (2021) 100, 24-26; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.04.002>

5.6 Stellungnahme der Fachgesellschaften DDG, DGfN, DGK, DGIM

Datum	21.12.2021 Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz (CKD)
Stellungnahme zu	Stellungnahme - Dapagliflozin - 2021-09-01-D-713
Stellungnahme von	Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DDG, DGfN, DGK, DGIM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung und "Medizinischer Standard"</p> <p>Hemmstoffe des "sodium glucose transporters" (SGLT) der Isoform 2 (SGLT2-Inhibitoren, Abkürzung SGLT2i) wie Dapagliflozin sind oral wirksame Arzneimittel, die über eine Hemmung des Natrium-Glukose-Transporters am proximalen Tubulus der Niere die Natrium- und Glukoseausscheidung steigern. Die Substanzklasse der SGLT2i wurde initial zur Therapie des Typ-2-Diabetes entwickelt, bei dem durch die spezifische SGLT2i-Wirkung die primär passiv glomerulär filtrierte Glukose im proximalen Tubulus nicht mehr vollständig rückresorbiert wird und zur gesteigerten renalen Ausscheidung von Glukose führt. Auch Natrium wird vermehrt ausgeschieden. Letzterer Effekt tritt nicht nur bei Patienten mit Typ-2-Diabetes sondern auch bei Individuen ohne Stoffwechselerkrankungen auf. Bereits in den Zulassungsstudien für SGLT2i für die Diabetestherapie zeigte sich konsistent auch eine Blutdrucksenkung von ca. 2-4 mmHg systolisch, je nach Studie. Weitere Wirkmechanismen der SGLT2i (z.B. verbesserter Energiestoffwechsel im Gewebe) werden vermutet. 2015 und im Folgejahr wurde erstmals für den SGLT2i Empagliflozin in der prospektiv-randomisierten doppelblinden kardiovaskulären Sicherheitsstudie EMPA-REG OUTCOME gezeigt, dass bei kardiovaskulär vorerkrankten Menschen mit Typ-2-Diabetes der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt MACE-3 als primärer Endpunkt sowie die sekundären Endpunkte Gesamtsterblichkeit, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, Progression der chronischen Niereninsuffizienz und klinisch relevante Nierenereignisse (Verdoppelung des Serum-Kreatinins, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie) durch eine Behandlung mit Empagliflozin statistisch signifikant im Vergleich zu antidiabetischer Standardtherapie</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DDG, DGfN, DGK, DGIM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gesenkt werden können [1,2]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der DECLARE-TIMI 58-Studie mit Dapagliflozin, bei der im Unterschied zu der Studie EMPA-REG OUTCOME auch Studienteilnehmer ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung eingeschlossen waren [3]. Im CANVAS-Studienprogramm mit dem in Deutschland nicht erhältlichen SGLT2i Canagliflozin zeigte sich ebenfalls eine signifikante Reduktion des zusammengesetzten Nierenendpunktes aus anhaltender 40%iger Reduktion der eGFR, Nierenersatztherapie oder Tod wegen einer Nierenerkrankung [4]. In der CREDENCE-Studie führte eine Behandlung mit Canagliflozin bei Studienteilnehmern mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung (CKD) zu einer so deutlichen Reduktion des zusammengesetzten kombinierten primären Endpunktes aus "end-stage kidney disease" (d.h. Nierenersatztherapie, dauerhafte eGFR < 15 ml/min/1,73m²), Verdoppelung des Serum-Kreatinins, Tod durch renale Ursachen, dass die Studie aufgrund des Vorteils für die Verumgruppe mit Canagliflozin vorzeitig abgebrochen werden musste [5]. Beim SGLT2i Ertugliflozin zeigte sich in der VERTIS CV-Studie ein nicht signifikanter Trend zur Reduktion des zusammengesetzten kombinierten Nierenendpunkts bestehend aus Tod wegen Nierenerkrankung, Nierenersatztherapie oder Verdopplung des Serumkreatinins gegenüber dem Ausgangswert [6]. In einer präspezifizierten explorativen Analyse der VERTIS CV-Studie war der kardiale Nutzen in Patienten mit CKD besonders ausgeprägt [7].</p> <p>Daher wurden mit großem medizinischem Interesse die Ergebnisse der DAPA-CKD-Studie erwartet, die erste klinische Endpunktstudie mit einem SGLT2i bei Menschen mit und ohne Typ-2-Diabetes, die primär zur Behandlung der CKD eingeschlossen wurden. Es wurden Teilnehmer mit CKD und einer eGFR von ≥ 25 bis ≤ 75 ml/min/1,73 m² und Albuminurie</p>	

Stellungnehmer: DDG, DGfN, DGK, DGIM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Albumin-Kreatinin-Quotient [UACR]: ≥ 200 bis ≤ 5000 mg/g) eingeschlossen und der Effekt von Dapagliflozin auf einen primären kombinierten Endpunkt zur Niere untersucht, der aus anhaltender Reduzierung der eGFR um ≥ 50 %, Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD), kardiovaskulärem Tod und renalem Tod bestand. Die jetzt vorliegenden Daten ergaben eine "number needed to treat" (NNT) von 19, um ein Endpunktereignis zu verhindern, unabhängig davon, ob ein Diabetes vorlag oder nicht [8]. Auch diese Studie wurde vorzeitig beendet, da sich im Behandlungsarm mit Dapagliflozin ein klarer Vorteil gegenüber Standardtherapie im Vergleichsarm sowohl bei Patienten mit, als auch ohne Diabetes zeigte [8].</p> <p>In den Leitlinien der KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), European Society of Cardiology (ESC) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie haben die SGLT2i einen sehr hohen Stellenwert bei der Diabetesbehandlung, der Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz (CKD) und bei der Herzinsuffizienz [9-10].</p> <p>Dapagliflozin ist bei erwachsenen Patienten/Patientinnen zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz zugelassen (Anmerkung: dabei liegt mutmaßlich ein Übersetzungsfehler vor, da es in der englischsprachigen Version der EPAR-Product Information „chronic kidney disease“ und nicht „chronic renal insufficiency“ heißt [11,12]). Basierend auf der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund begrenzter Erfahrung wird der Beginn einer Behandlung mit Dapagliflozin bei Patienten mit einer GFR < 25 ml/min nicht empfohlen [13].</p> <p>Zum Einsatz und Zusatznutzen von Dapagliflozin bei Herzinsuffizienz sei auf das entsprechende Nutzenbewertungsverfahren und den entsprechenden G-BA-Beschluss verwiesen [14]</p>	

Stellungnehmer: DDG, DGfN, DGK, DGIM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wesentliche Punkte der aktuellen Nutzenbewertung des IQWiG zu Dapagliflozin bei chronischer Niereninsuffizienz</p> <p>Das IQWiG sollte eine Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz durchführen. Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde davon ausgegangen, dass nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Behandlung der chronischen Nierenerkrankung den Einsatz von ACE-Hemmern oder AT-1-Antagonisten (Angiotensin-Rezeptorblocker [ARB]) umfasste, sofern diese infrage kamen und nicht kontraindiziert oder unverträglich waren. ACE-Hemmer oder AT-1-Antagonisten (ARBs) waren somit (in der Therapiesituation der Zusatztherapie) in beiden Studienarmen einzusetzen. Gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie sollten sowohl Niereninsuffizienz wie auch Komorbiditäten entsprechend dem Stand der medizinischen Erkenntnisse optimal behandelt werden. Das IQWiG kommt zu dem Schluss, dass in den eingeschlossenen Studien die Vergleichstherapie nur mit Einschränkungen einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprach, da im Dossier keine Daten vorlegt wurden, aus denen ersichtlich wird, ob und wie eine Therapie im Studienverlauf optimiert wurde.</p> <p>Im Dossier des Herstellers von Dapagliflozin wurden vor allem die Daten der DAPA-CKD-Studie herangezogen [8]. Des Weiteren liefert das Dossier eine Metaanalyse auf Basis individueller Patientendaten (IPD) der Studie DAPA-CKD und der Teilpopulationen mit Niereninsuffizienz der Studien DAPA-HF und DECLARE-TIMI 58 [3,15]. Ergänzend enthält das Dossier eine weitere Metaanalyse mit den renalen Sicherheitsstudien DELIGHT, DERIVE und MB102029, welche jedoch nicht zur Ableitung eines</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DDG, DGfN, DGK, DGIM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusatznutzens herangezogen werden. Sowohl die Daten der Studie DECLARE-TIMI 58 wie auch der renalen Sicherheitsstudien wurden vom IQWiG für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht geeignet betrachtet, da in diesen Studien die zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht des IQWiG nicht hinreichend umgesetzt wurde.</p> <p>Zusammenfassend kommt das IQWiG zu der Bewertung, dass es bei einer Therapie mit Dapagliflozin im Vergleich zu Standardtherapie bei Menschen mit chronischer Niereninsuffizienz und ohne symptomatische, chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gibt. Die Aussage zum Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen der Studie DAPA-CKD [8]. In der DAPA-CKD wurden Patientinnen und Patienten mit $eGFR \geq 25$–≤ 75 ml/min/1,73 m² und Albuminurie (UACR ≥ 200–≤ 5000 mg/g) eingeschlossen. Aus Sicht des IQWiG 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. Bei Menschen mit chronischer Niereninsuffizienz mit zusätzlich symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz als Komorbidität sieht das IQWiG lediglich einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen und bezieht diese Bewertung auf die Analyse der Ergebnisse der CKD-Teilpopulation der DAPA-HF-Studie [15]. Diesbezüglich stellt das IQWiG fest: " In der CKD-Teilpopulation der DAPA-HF-Studie wurden Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und mit $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m² unabhängig von einer Albuminurie eingeschlossen (Angaben zur UACR liegen in der Studie nicht vor). Es bleibt unklar, ob sich die beobachteten Effekte auf</p>	

Stellungnehmer: DDG, DGfN, DGK, DGIM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
weitere Patientinnen und Patienten der Zielpopulation übertragen lassen."	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DDG, DGfN, DGK, DGIM

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Stellungnahme zu den Bewertungen des IQWiG</p> <p>Wir stimmen mit dem IQWiG überein, dass auf der Datenbasis der DAPA-CKD-Studie ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Menschen mit chronischer Niereninsuffizienz für eine Therapie mit Dapagliflozin besteht. Das IQWiG sieht dieses Ausmaß eines möglichen Zusatznutzens jedoch nur bei einer Population, die eine eGFR ≥ 25–≤ 75 ml/min/1,73 m² und Albuminurie (UACR ≥ 200–≤ 5000 mg/g) aufweist.</p> <p>Die Trennung des Ausmaßes eines möglichen Zusatznutzens, bei der nach IQWiG Beurteilung Menschen mit chronischer Niereninsuffizienz mit zusätzlich symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz als Komorbidität lediglich einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen durch eine Behandlung mit Dapagliflozin hätten, teilen wir nicht. Wir sehen hier ebenfalls einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für diese Population. Eine separate Beurteilung mit unterschiedlichem Ergebnis einer numerisch kleinen Population ist aus unserer Sicht nicht nachvollziehbar, insbesondere auch vor dem Hintergrund, dass es eine kardiovaskuläre Endpunktstudie zur Behandlung mit Dapagliflozin bei Menschen mit einer vorbestehenden chronischen</p>	<p>Zur Aufteilung der Patientenpopulation</p> <p>Die Patientenpopulationen der Studie DAPA-CKD und der CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF unterscheiden sich in mehreren relevanten Punkten.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DDG, DGfN, DGK, DGIM

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Herzinsuffizienz gibt. Das IQWiG kommt vor allem methodenbedingt zu seiner Einschätzung.</p> <p>Hier sehen wir die getrennte, aus einem Gesamtzusammenhang gelöste Betrachtung der Subpopulation der DAPA-HF-Studie mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² ohne Angabe der gruppenspezifischen Albuminuriedaten als problematisch an. Es handelt sich hier um eine post-hoc Analyse von Teildaten einer Studie, die für die entsprechende Endpunktanalyse allenfalls hypothesengenerierend durchgeführt werden kann, aber in keiner Weise ähnlich valide Daten liefert, wie sie in einer entsprechenden hierfür direkt ausgelegten Studie erhoben werden könnten, da die DAPA-HF Studie in keiner Weise darauf ausgelegt war, den Zusatznutzen bei chronischer Niereninsuffizienz zu beurteilen. Auch das IQWiG konstatiert: "Die CKD-Teilpopulation der Studie DAPA-HF basiert daher vollständig auf dem Kriterium zur eGFR. Ob potenziell noch weitere Patientinnen und Patienten aus der Studie DAPA-HF zur Zielpopulation gehören ist somit unklar". Die so festgelegte Teilpopulation entspricht klinisch nicht einer gut definierten und charakterisierten Kohorte. Das IQWiG äußert zudem Einwände bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) in der DAPA-HF-Studie und äußert hierbei, dass die Teilnehmer im Standardtherapiearm möglicherweise nicht ausreichend behandelt waren. Dieser Kritikpunkt wurde bereits in der gemeinsamen</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DDG, DGfN, DGK, DGIM

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme der DGK, DDG und DGIM im Nutzenbewertungsverfahren für Dapagliflozin bei Herzinsuffizienz aufgegriffen und diskutiert. Die Fachgesellschaften haben hier klar dargelegt, dass die Behandlung im Standardtherapiearm optimiert war [14]. Der G-BA hat in seinem Beschluss für Menschen mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt [14].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus unserer Sicht wäre es zur Beurteilung und Quantifizierung eines potentiellen Zusatznutzens in der Nutzenbewertung auch ausreichend gewesen, wenn der Hersteller in seinem Dossier hierfür fragestellungsorientiert allein die Daten der DAPA-CKD Studie zur Verfügung gestellt hätte und auf die zusätzliche Einreichung der DAPA-HF-Studie verzichtet hätte. Auch die Metaanalyse der renalen Sicherheitsstudien DELIGHT, DERIVE und MB102029 waren aus unserer Sicht für die Fragestellung verzichtbar, hier hat das IQWiG die Metaanalyse ja auch nicht in die Bewertung einbezogen.</p> <p>Klinisch profitieren Menschen mit Typ-2-Diabetes, CKD, Herzinsuffizienz und den damit oft verbundenen Komorbiditäten arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und koronarer- bzw. peripherer</p>	

Stellungnehmer: DDG, DGfN, DGK, DGIM

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	makrovaskulärer oder mikrovaskulärer Erkrankung nach entsprechender Studienlage von einer Therapie mit einem SGLT2i. Für Dapagliflozin besteht aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen für sowohl das Kollektiv der Patienten mit CKD als auch für das Kollektiv mit CKD und chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.	
	<p>Zusammenfassende Schlussfolgerungen</p> <p>Die DAPA-CKD-Studie ist eine der größten klinischen Endpunktstudien in der Nephrologie. In 4304 Patienten wurde prospektiv eine relative Risikoreduktion in nur im Mittel 2,4 Jahren von 49% für den primären renalen Endpunkt beobachtet und eine Senkung der Sterblichkeit um 31% [8].</p> <p>Die Fachgesellschaften DGfN, DGK, DDG und DGIM sehen einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen sowohl bei CKD als auch bei CKD mit begleitender chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, zumal ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei chronischer Herzinsuffizienz bereits in einem kürzlichen Nutzenbewertungsverfahren festgestellt wurde. Aus Sicht der Fachgesellschaften gehört diese Therapie, entsprechend auch nephrologischer internationaler Leitlinien [9], in die Standardbehandlung von Patienten mit CKD und es ist klinisch</p>	

Stellungnehmer: DDG, DGfN, DGK, DGIM

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nicht zu vertreten, diesen beträchtlichen Nutzen für diese multimorbiden und leidenden Menschen mit schlechter Prognose nicht anzuerkennen.	

Literaturverzeichnis

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720. Epub 2015 Sep 17. PMID: 26378978.
2. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):323-34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920. Epub 2016 Jun 14. PMID: 27299675.
3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415602.
4. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28605608.
5. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744. Epub 2019 Apr 14. PMID: 30990260.
6. Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F, Dagogo-Jack S, McGuire DK, Pratley R, Shih WJ, Frederich R, Maldonado M, Pong A, Cannon CP; VERTIS CV Investigators. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. *Diabetologia*. 2021 Jun;64(6):1256-1267. doi: 10.1007/s00125-021-05407-5. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33665685; PMCID: PMC8099851.
7. Cherney DZI, McGuire DK, Charbonnel B, Cosentino F, Pratley R, Dagogo-Jack S, Frederich R, Maldonado M, Liu J, Pong A, Liu CC, Cannon CP; VERTIS CV Investigators. Gradient of Risk and Associations With Cardiovascular Efficacy of Ertugliflozin by Measures of Kidney Function: Observations From VERTIS CV. *Circulation*. 2021 Feb 9;143(6):602-605. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051901. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33186063.
8. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020 Oct;98(4S):S1-S115. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.019. PMID: 32998798.
10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano

GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. PMID: 34447992.

11. European Medicines Agency (EMA). 25/10/2021 Forxiga - EMEA/H/C/002322 - II/0071 Product information.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga#product-information-section> (Zugriff zuletzt 20.12.2021)

12. 11. European Medicines Agency (EMA). Forxiga: EPAR Product Information.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_en.pdf (Zugriff zuletzt 20.12.2021)

13. Fachinformation Dapagliflozin (Forxiga). <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023536> (Zugriff zuletzt 20.12.2021)

14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). <https://www.g-ba.de/beschluesse/4846/> (Zugriff zuletzt 20.12.2021)

15. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31535829.

5.7 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	22.12.2021
Stellungnahme zu	Dapagliflozin – Forxiga® (2021-09-01-D-713)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.12.2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Dapagliflozin im folgendem neuen Anwendungsgebiet:</p> <p>Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz (European Medicines Agency, 2021a; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2021)</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Für Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz ohne symptomatische, chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität leitet das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Für Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz und symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz als Komorbidität sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2021).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für den Wirkstoff Empagliflozin - ein Vertreter aus der Klasse der SGLT-2 Inhibitoren, zu der auch der hier zu bewertende Wirkstoff Dapagliflozin zählt,- ebenso eine Marktzulassung</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erhalten (European Medicines Agency, 2021b). Empagliflozin ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes sowie für erwachsene Patienten mit chronischer, symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (European Medicines Agency, 2021b). In der Literatur wurden bereits die pleiotropen Effekte von Empagliflozin diskutiert (Vallon & Thomson, 2017). So empfiehlt die Nationale Versorgungsleitlinie chronische Herzinsuffizienz SGLT-2 Hemmer für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und der häufigen Komorbidität Typ-2-Diabetes, da Empagliflozin und Dapagliflozin für beide Indikationen zugelassen sind (Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2019).</p> <p>Das Präparat ist Bestandteil der Allianz in der Diabetesversorgung mit Eli Lilly, es wird über ein Ko-Marketing vertrieben.</p> <p>Darüber hinaus ist BI Zulassungsinhaber des Arzneimittels Telmisartan (Micardis®), das für die Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen sowie zur Reduktion der kardiovaskulären Morbidität, beispielsweise bei atherothrombotischer kardiovaskulärer Erkrankung, eingesetzt wird (European Medicines Agency, 2021c). Als Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT1)-Antagonist stellt Telmisartan somit einen Bestandteil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) dar, da die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet als „optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen“ festgelegt wurde (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021). Laut den</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hinweisen des G-BA werde davon ausgegangen, dass ACE-Hemmer oder AT-1-Antagonisten in beiden Studienarmen einzusetzen sind (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2021).</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Dapagliflozin im neuen Anwendungsgebiet der chronischen Niereninsuffizienz.</p>	
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2021).</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	
<p>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p>	
<p>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Es wurde ausgeführt, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2021). Für BI stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren.</p>	
<p>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

- [1]. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2019). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 3. Retrieved December 20, 2021, from www.leitlinien.de/herzinsuffizienz
- [2]. European Medicines Agency. (2021a). Forxiga - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved December 10, 2021, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_de.pdf
- [3]. European Medicines Agency. (2021b). Jardiance - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved December 10, 2021, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_de.pdf
- [4]. European Medicines Agency. (2021c). Micardis - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved December 10, 2021, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/micardis-epar-product-information_de.pdf
- [5]. Gemeinsamer Bundesausschuss. (2021). Dapagliflozin - Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Retrieved December 10, 2021, from <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/734/#zweckmaessige-vergleichstherapie>
- [6]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2021). IQWiG-Berichte – Nr. 1250 Dapagliflozin (Niereninsuffizienz). Retrieved November 29, 2021, from https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5040/2021-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dapagliflozin-713.pdf
- [7]. Vallon, V., & Thomson, S. C. (2017). Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*, *60*(2), 215–225. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4157-3>

5.8 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.12.2021
Stellungnahme zu	Dapagliflozin (Forxiga)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2021 eine Nutzenbewertung zu Dapagliflozin (Forxiga) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht.</p> <p>Dapagliflozin im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz (CKD). Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen fest.</p> <p>Das IQWiG teilt seine Bewertung in zwei Patientengruppen auf. Für (A) Patienten ohne symptomatische chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für (B) Patienten mit zusätzlich symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz als Komorbidität sieht das Institut einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Der Zusatznutzen ergibt sich aus Vorteilen bei Gesamtmortalität, Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz und dem Endpunkt End-Stage Renal Disease (ESRD). Der Hersteller sieht im Dossier insg. einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharma-zeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Dapagliflozin (D-713)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 10. Januar 2022

von 11:00 Uhr bis 12:17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Shekarriz

Frau Dr. Arnold

Frau Rohwedder

Herr Schulze

Angemeldete Teilnehmende für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Herr Dr. Wille

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG):**

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Herr Prof. Dr. Gallwitz

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN):**

Herr Prof. Dr. Galle

Frau Dr. Kulschewski

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK):**

Herr Prof. Dr. Marx

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Sauerbruch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Frau Dr. Stückemann

Frau Dr. Kuckelsberg

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Herr Dr. Kuklan

Frau Dr. von der Osten

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Wilmer

Herr Dr. Merkel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Hein

Frau Urbisch

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.:**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur zweiten Anhörung des ersten Anhörungstages in diesem Jahr! Ich wünsche allen ein gutes und frohes neues Jahr. Ich begrüße Sie zu der Anhörung zu Dapagliflozin in einem neuen Anwendungsgebiet, die chronische Niereninsuffizienz. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG. Zu der haben Stellungnahmen abgegeben die pharmazeutischen Unternehmen AstraZeneca, Novo Nordisk, Bayer Vital und Boehringer Ingelheim, von den Fachgesellschaften die Deutsche Diabetes Gesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sowie von den Verbänden der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir auch in diesem Jahr Wortprotokoll führen, die Anwesenheit kontrollieren. Für AstraZeneca sind zugeschaltet Frau Dr. Shekarriz, Frau Dr. Arnold, Frau Rohwedder und Herr Schulze, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Mühlbauer und Herr Dr. Wille, für die Deutsche Diabetes Gesellschaft Herr Professor Dr. Müller-Wieland und Herr Professor Dr. Gallwitz, für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie Herr Professor Dr. Galle und Frau Dr. Kulschewski, für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung Herr Professor Dr. Marx, für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin Herr Professor Dr. Sauerbruch, für Novo Nordisk Frau Dr. Stückemann und Frau Dr. Kuckelsberg, für Bayer Vital Herr Dr. Kuklan und Frau Dr. von der Osten, für Novartis Frau Wilmer und Herr Dr. Merkel, für Boehringer Frau Hein und Frau Urbisch sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst dem pU die Möglichkeit geben, auf das Dossier, auf das Anwendungsgebiet und auf die Dossierbewertung einzugehen. Anschließend würden wir die übliche Frage-und-Antwort-Runde starten. Wer macht das für Astra? – Bitte schön, Frau Shekarriz.

Frau Dr. Shekarriz (AstraZeneca): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrtes Gremium! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, heute hier Stellung zu nehmen. Ich möchte zunächst die Teilnehmer seitens AstraZeneca kurz vorstellen. Wir sind hier mit zwei Kolleginnen aus der Medizin, Frau Rohwedder und Frau Arnold, sowie Herrn Schulze und mir aus dem Bereich Market Access.

Heute sind wir hier aufgrund der Nutzenbewertung zu Dapagliflozin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. In meinen Eingangsworten möchte ich im Wesentlichen auf folgende Punkte eingehen. Erstens möchte ich den ungedeckten medizinischen Bedarf in der Indikation Niereninsuffizienz adressieren und wie Dapagliflozin diesen Bedarf deckt. Zweitens werde ich im Anschluss auf die vom IQWiG vorgenommene Unterteilung der Patientenpopulation mit Niereninsuffizienz mit und ohne Herzinsuffizienz als Komorbidität eingehen. Das ist aus unserer Sicht ein sehr wichtiger Punkt, den wir heute klarstellen möchten. Drittens möchte ich auf weitere Punkte eingehen, die das IQWiG in seiner Nutzenbewertung anmerkt, nämlich die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der DAPA-CKD- und der DAPA-HF-Studie und die Erfassung der unerwünschten Ereignisse.

Wir alle kennen Dapagliflozin für die Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes sowie für die Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Für Diabetes hatte der G-BA 2019 einen geringen Zusatznutzen und für die Herzinsuffizienz zuletzt im Mai 2021 einen beträchtlichen Zusatznutzen für Dapagliflozin festgestellt. Seit August 2021 ist Dapagliflozin auch für die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz – die ich im Folgenden als CKD

abkürze – zugelassen. Grundlage dieser Zulassung ist die DAPA-CKD-Studie. Die CKD ist eine chronisch progrediente Erkrankung. Die betroffenen Patienten haben einen sehr hohen ungedeckten medizinischen Bedarf, der durch eine deutlich erhöhte Gesamtsterblichkeit, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, eine sich stetig verschlechternden Symptomatik in Verbindung mit dem Fortschreiten der Erkrankung und eine häufig stark beeinträchtigte Lebensqualität gekennzeichnet ist. Dabei ist die einschneidendste Folgekomplikation der Erkrankung das terminale Nierenversagen, das mit einer chronischen Dialysepflicht oder der Notwendigkeit einer Nierentransplantation einhergeht. Nur so kann das Überleben der Patienten sichergestellt werden. Daher sind das Verlangsamen des Fortschreitens der Erkrankung, aber auch die Reduktion der Gesamtsterblichkeit ganz wesentliche Ziele in der Therapie der CKD. Die bislang verfügbaren Therapieoptionen wie die ACE-Hemmer oder die Angiotensinrezeptorblocker können nur bedingt Abhilfe leisten, da sie insbesondere keine Verbesserung bei der Gesamtmortalität nachweisen.

Die Zulassungsstudie für Dapagliflozin, also die DAPA-CKD, ist eine internationale, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, in der über 4.000 erwachsene Patienten mit einer CKD untersucht wurden. Die Behandlung erfolgte mit 10 mg Dapagliflozin oder Placebo zusätzlich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie für die CKD sowie für Komorbiditäten. Unter anderem zeigte sich in der DAPA-CKD-Studie unter zusätzlicher Gabe von Dapagliflozin zur bestehenden Hintergrundtherapie eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtmortalität um 31 Prozent, der Niereninsuffizienz im Endstadium um 36 Prozent, der chronischen Dialysebehandlung um 34 Prozent sowie der herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen um 49 Prozent und der Gesamthospitalisierungen um 17 Prozent.

Gleichzeitig sehen wir einen signifikanten Vorteil bei der Verschlechterung der Lebensqualität, was aufgrund des progredienten Charakters der Erkrankung besonders relevant für die Patienten ist. Außerdem traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse statistisch signifikant seltener im Dapagliflozin-Arm auf. Die DAPA-CKD-Studie liefert damit bedeutsame neue wissenschaftliche Erkenntnisse für die Behandlung von Patienten mit CKD.

Für unser Dossier haben wir neben der DAPA-CKD-Studie auch die Teilpopulation mit CKD aus den Studien DAPA-HF und DECLARE analysiert und in unserem Dossier präsentiert. Außerdem haben wir eine Metaanalyse mit über 12.000 Patienten aus diesen drei Studien präsentiert. Diese Ergebnisse zeigen konsistente und signifikante Behandlungsvorteile von Dapagliflozin, die im Einklang mit den Einzelergebnissen der DAPA-CKD-Studie stehen. Das IQWiG berücksichtigt in seiner Bewertung die Ergebnisse der DAPA-CKD-Studie sowie die der CKD-Teilpopulation der DAPA-HF-Studie. Die DECLARE-Studie und die Metaanalyse werden nicht berücksichtigt.

Damit sind wir schon bei meinem zweiten und einem wesentlichen Punkt, nämlich der vom IQWiG vorgenommenen Unterteilung der Patientenpopulation mit CKD mit bzw. ohne Herzinsuffizienz als Komorbidität. Hier stellt das IQWiG auf Grundlage der DAPA-CKD-Studie einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei CKD-Patienten ohne Herzinsuffizienz fest, während auf Grundlage der CKD-Teilpopulation der DAPA-HF-Studie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei CKD-Patienten mit gleichzeitiger Herzinsuffizienz festgestellt wird. Wir kommen hier zu einer anderen Einschätzung. Abgesehen davon, dass wir keine medizinische Begründung dafür sehen, warum diese Patientenpopulationen unterschiedlich zu bewerten wären, sehen wir anhand unserer Subgruppenanalysen aus der Stellungnahme, dass die positiven Effekte von Dapagliflozin immer unabhängig von dem Vorliegen von Komorbiditäten sind. In der DAPA-CKD-Studie sehen wir keine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal einer Herzinsuffizienz für die wichtigsten Endpunkte der Nutzenbewertung. Wenn wir uns die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur Herzinsuffizienz aus der Metaanalyse anschauen – mit Daten zu mehr als 12.000 CKD-Patienten –, bestätigt sich dieses Bild. Somit sehen wir im Fazit

gleichgerichtete Therapieeffekte für CKD-Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz. Eine Unterteilung der Patientengruppen halten wir für nicht adäquat.

Vielleicht noch kurz ergänzend dazu: Das steht auch im Einklang mit der Nutzenbewertung des G-BA von Dapagliflozin bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Der beträchtliche Zusatznutzen wurde damals für die Gesamtpopulation ohne eine weitere Unterteilung zum Beispiel nach CKD-Status bestimmt.

Lassen sie mich nun einen weiteren Punkt aus dem IQWiG-Bericht aufgreifen, nämlich die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das IQWiG hat auf zwei Punkte hingewiesen, zum einen, dass in der DAPA-CKD- und der DAPA-HF-Studie die Vergleichstherapie nur mit Einschränkungen eine adäquate Umsetzung der zVT darstellt, und zum anderen den Anteil an Patienten mit Sacubitril/Valsartan in der DAPA-HF-Studie.

Zum ersten Punkt kann man feststellen, dass die Therapie während der Studie nach Ermessen des Prüfarztes jederzeit angepasst werden konnte. Das heißt, die Dosis konnte verändert, aber es konnte auch eine neue Therapie initiiert werden. Die Daten zu den Therapieanpassungen im Studienverlauf, die wir mit der Stellungnahme vorgelegt haben, zeigen, dass in der DAPA-CKD-Studie bei ungefähr der Hälfte aller Patienten im Studienverlauf die renale, kardiovaskuläre und diabetischspezifische Begleitmedikation angepasst wurde. Auch in der DAPA-HF-Studie wurden im vergleichbaren Ausmaß bei ungefähr 60 Prozent der Patienten Therapieanpassungen vorgenommen. Was man auch wissen muss, ist, dass zur Baseline die Patienten bereits sehr gut therapiert worden sind. Hier sehen wir in der DAPA-CKD-Studie 99,7 Prozent der Patienten zur Baseline auf einer Therapie der CKD oder einer Begleiterkrankung und circa 97 Prozent auf einem ACE-Hemmer oder ARB, was die Empfehlung in den ESC-Leitlinien, aber auch in der NVL widerspiegelt.

Wenn wir uns die Diabetesmedikation anschauen, sehen wir hier auch, dass nahezu alle Patienten mit Typ-2-Diabetes zu Studienbeginn eine Diabetesmedikation erhielten. Mehr als die Hälfte wurde mit Insulin, rund die Hälfte mit Metformin und rund ein Viertel mit DPP4 und Sulfonylharnstoffen behandelt. Auch in der DAPA-HF- und der DECLARE-Studie zeigten sich vergleichbar hohe Anteile der Hintergrundmedikation zu Studienbeginn.

Insgesamt können wir feststellen, dass die Patienten zur Baseline sehr gut therapiert waren, aber auch in Abwägung von Nutzen und Risiko auf patientenindividueller Basis während der Studie weiter angepasst worden sind. Somit können wir sagen, dass die zVT adäquat umgesetzt worden ist.

Ein weiterer Punkt des IQWiG war, wie bereits im Nutzenbewertungsverfahren zur DAPA-HF-Studie diskutiert, der Anteil der Patienten mit Sacubitril/Valsartan, also einem ARNI. Ich möchte in zwei kurzen Sätzen erinnern, was besprochen wurde. Wir haben damals dargestellt, dass die Versorgungsanteile bei Herzinsuffizienzpatienten mit einem ARNI tatsächlich mit der Größenordnung des ARNI-Einsatzes in der DAPA-HF-Studie vergleichbar sind und damit die zVT adäquat umgesetzt wurde. Die adäquate Umsetzung der Therapie mit einem ARNI in der DAPA-HF-Studie wurde durch die Kliniker während der Anhörung und schließlich im Beschluss des G-BA bestätigt. Wenn wir uns jetzt die Anpassungsraten der DAPA-HF-Studie in der CKD-Teilpopulation ansehen, stellen wir fest: Wir haben zur Baseline 11 Prozent Patienten, die auf einer ARNI-Therapie sind. Außerdem sehen wir weitere Dosierungsanpassungen oder Neuintitiierungen, die in einer ähnlichen Größenordnung liegen, wie wir sie in der DAPA-HF-Gesamtpopulation bereits gesehen haben. Somit erachten wir auch hier die zVT als adäquat umgesetzt.

Als weiteren Punkt, weshalb die Aussagesicherheit gemäß IQWiG maximal ein Anhaltspunkt sein kann, hat das IQWiG die Erfassung der unerwünschten Ereignisse angeführt, die nicht vollständig beurteilt werden könnten, weil Angaben zu nicht schwerwiegenden UEs unvollständig seien. Hierzu kann man sagen, dass die Erfassung der UEs im Rahmen der DAPA-CKD-Studie mit den Zulassungsbehörden abgestimmt wurde und entsprechend der Vorgabe

der Zulassungsbehörde umgesetzt worden ist. Außerdem ist das Sicherheitsprofil in früheren Studien umfassend untersucht worden. Die behandelnden Ärzte haben mittlerweile viel Erfahrung mit diesem Wirkstoff, der in der Versorgung bei mehr als 10 Millionen Patienten eingesetzt wurde.

Ein weiterer Punkt des IQWiG war, dass keine Daten zu UEs für den gesamten Beobachtungszeitraum vorliegen. Wie wir anhand der mit der Stellungnahme nachgereichten Analysen sehen, zeigen sich für den gesamten Beobachtungszeitraum statistisch signifikante Effekte hinsichtlich der Reduktion von insbesondere schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Zuletzt haben wir die vom IQWiG angemerkten SUEs und Abbrüche wegen UEs unter Ausschluss weiterer erkrankungsbezogener Ereignisse nachgeliefert und sehen auch hier weiterhin einen statistisch signifikanten Vorteil bei den SUEs unter Dapagliflozin. Somit haben wir hier eine hohe Aussagesicherheit und damit einen Beleg für einen Zusatznutzen.

Im Fazit sehen wir den Zusatznutzen von Dapagliflozin für die Gesamtpopulation der CKD-Patienten unabhängig vom Vorliegen einer Herzinsuffizienz als erheblich an, da Dapagliflozin bisher unerreichte und ausschließlich positive Effekte in allen Nutzenkategorien des G-BA zeigt. Insbesondere sehen wir hierbei eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer und eine Reduktion von schwerwiegenden renalen und kardiovaskulären Ereignissen, insbesondere ein Fortschreiten der Erkrankung in das Nierenendstadium mit Dialysepflicht. Wir sehen aber auch eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung und Verbesserung der Lebensqualität sowie eine Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.

Damit bin ich am Ende meiner Ausführungen. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Shekarriz, für diese Einführung. – Ich will zwei Punkte aufgreifen, die Sie als wesentliche Punkte adressiert haben. Daher die Frage an die Kliniker: Unterscheiden sich Patienten mit einer Niereninsuffizienz und einer gleichzeitigen Herzinsuffizienz grundlegend von Patienten mit einer Niereninsuffizienz und anderen Begleiterkrankungen in Therapie und Prognose?

Zweiter Punkt. Sie hatten die Kritik des IQWiG an der Umsetzung der zVT angesprochen. Wie werden Patienten mit einer Niereninsuffizienz und einer gleichzeitigen Herzinsuffizienz in der klinischen Praxis behandelt? Wie werden – möglicherweise quantifizierbar – die unterschiedlichen Wirkstoffe zur Anwendung gebracht?

Das sind wesentliche Fragestellungen, mit denen wir uns am Ende in der Bewertung auseinandersetzen müssen. – Die erste Wortmeldung kam von Herrn Professor Mühlbauer. Ich lade jedoch die anderen Kliniker ebenfalls ein, sich zu melden. – Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Einen schönen guten Morgen! Wenn Sie es vorziehen, die beiden Fragen zunächst zu behandeln, würde ich zurücktreten, weil ich eher eine generelle Einschätzung des Gesamtgegenstandes vornehmen möchte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Galle, bitte, zur Beantwortung der beiden Fragen.

Herr Prof. Dr. Galle (DGfN): Schönen guten Morgen! Danke, dass Sie mir das Wort geben. – Ganz einfach: Herz und Niere gehören zusammen – das ist allen klar –, aber die jeweiligen Therapien unterscheiden sich schon. Haben wir beispielsweise eine Herzinsuffizienz vorliegen, dann kann man bestimmte Therapieschemata bei einer fortgeschrittenen Nierenerkrankung nicht mehr so gut anwenden. Ein Beispiel sind die ARNIs. ARNIs sind bestens etabliert in der Herzinsuffizienz, aber mit Vorsicht zu genießen, wenn man gleichzeitig eine fortgeschrittene Nierenerkrankung hat. Das ist zu berücksichtigen, wenn man die Begleittherapie betrachtet. Nephrologen sind ziemlich vorsichtig beim Einsatz der ARNIs. Wir wissen, dass sie akutes Nierenversagen auslösen können. Deswegen ist die Begleittherapie durchaus in Abhängigkeit von der jeweiligen Erkrankungsentität zu sehen, in wechselseitiger Beeinflussung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Galle. – Herr Professor Marx, ich erteile das Wort nach Aachen, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Marx (DGK): Jawohl, vielen Dank. – Aus Sicht des Kardiologen kann man das dergestalt ergänzen, dass in der Tat die Therapiemöglichkeiten beim Vorliegen einer Niereninsuffizienz für Patienten mit Herzinsuffizienz eingeschränkt sind. Sie haben nach der Prognose gefragt. Die Prognose der Patienten, die die beiden Komorbiditäten haben, ist deutlich eingeschränkt. Von daher ist die Therapiemöglichkeit über den SGLT-2-Inhibitor, der bei beiden Komorbiditäten eingesetzt werden kann und prognostischen Benefit bringt, von hoher prognostischer klinischer Relevanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Marx. – Gibt es sonstige Wortmeldungen dazu, vielleicht zur zVT? – Was ist ansonsten klinische Praxis in der Behandlung von Niereninsuffizienz und gleichzeitiger Herzinsuffizienz? – Frau Kulschewski.

Frau Dr. Kulschewski (DGfN): Es gibt viele Therapien, die man abbrechen muss und nicht durchführen kann, weil die Niereninsuffizienz schlechter wird. Die ARNIs, aber auch die Therapien mit AT1-Rezeptoren oder ACE-Hemmern können nicht immer durchgeführt werden. Man muss zusätzliche Medikamente geben, wenn es zu Hyperkaliämien kommt. Diese Patienten progressieren in der Praxis, wie eben schon gesagt wurde, relativ schnell. Dadurch, dass man die Herzinsuffizienztherapie nicht komplett so durchführen kann, wie es laut Leitlinien gemacht werden sollte, ist das Progressionsrisiko für beide Krankheiten, also sowohl für die Niere als auch für das Herz, deutlich rascher. Da bieten schon die SGLT-2-Inhibitoren eine gute Möglichkeit, weil sie nicht dieses Nebenwirkungsspektrum aufweisen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kulschewski. – Herr Marx noch einmal.

Herr Prof. Dr. Marx (DGK): Aus Sicht des Kardiologen sind die vier Eckpfosten der Herzinsuffizienztherapie die ARNIs, die Betablocker, die Mineralokortikoidrezeptorantagonisten und der SGLT-2-Inhibitor. Professor Galle ist auf die ARNIs eingegangen. Hier haben wir bei CKD in der GFR unter 30 keine Daten. Die MRAs – Spironolacton, Eplerenon – sind häufig wegen der Hyperkaliämie ein Problem und können nicht gegeben werden. Es bleibt der Betablocker. Bei einem gewissen Kollektiv, das bradykard ist, geht das nicht. Den SGLT-2-Inhibitor, der gerade in diesem Kollektiv eine Therapieoption darstellt, setzen wir auch aus Sicht der Klinik ganz früh bei den Herzinsuffizienzpatienten in der Klinik ein respektive wie die GFR letztendlich in diesem Bereich, über 25, ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Eine ganze Menge ist schon gesagt worden. Deshalb kann ich ein bisschen zusammenfassen. Ich glaube nicht, dass wir heute grundsätzlich über einen Therapiefortschritt für die Niereninsuffizienz durch die SGLT-2-Inhibitoren – im heutigen Fall Dapagliflozin, es wird vermutlich ein Gruppeneffekt sein – sprechen. Es geht eher um die Feindiskussion des Ausmaßes und der Belegstärke. Man muss schon sagen – das hat man auch den Ausführungen von Frau Shekarriz entnommen –, dass es Dinge gibt, die man in diesem ganzen Datenkonstrukt methodisch diskutieren muss. Ich wiederhole das nicht im Detail. Ob die Erfassung der Nebenwirkungen vollständig war, ist zur Diskussion zu stellen. Ob die zVT, insbesondere was Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz angeht, wirklich vollständig war, ist sicher zumindest eine Diskussion wert. Dann finde ich persönlich als ein Mensch, der sich seit 30 Jahren mit dem Blutdruck beschäftigt, den Unterschied des systolischen Blutdrucks von 3 mmHg bis 4 mmHg in den Gruppen Placebo respektive Dapagliflozin diskussionswürdig und natürlich auch die Repräsentanz der renalen Studienpopulation in der DAPA-HF-Studie. Ich denke, das Entscheidende, warum wir durchaus die Unterteilung zwischen der Komorbidität chronische Niereninsuffizienz mit und ohne Herzinsuffizienz vornehmen müssen, ist das Ergebnis, das wir gesehen haben. Das ist das, was uns Ärzte erzählt: Was bleibt am Ende des Tages für den Patienten? Wir sehen bei den Patienten ohne Herzinsuffizienz eine 2,1-prozentige Verbesserung, also Verringerung der Mortalität, und wir sehen eine 2,4/2,5-

prozentige Verbesserung – so habe ich das in Erinnerung – der terminalen Niereninsuffizienz. Das ist tatsächlich ein Effekt, den man für klinisch relevant halten muss. 2 Prozent sind – daran haben wir uns längst gewöhnt – in diesen ausgereizten Therapiesituationen tatsächlich etwas Gutes. Deshalb hat sich die AkdÄ in diesem Fall angeschlossen und gesagt: Der Zusatznutzen muss in dieser Population als beträchtlich angesehen werden.

Wir sehen aber keinen Effekt auf die Mortalität, und wir sehen sogar einen Anstieg – das ist numerisch und nicht signifikant – der terminalen Niereninsuffizienz bei den Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz. Ich möchte gar nicht pharmakologisch ausholen, wo ich das alles begründen könnte. Wir haben die Zahlen, die wir sehen. Dementsprechend ist dieser Effekt allenfalls moderat. Dementsprechend halte ich es für sehr sinnvoll, dass man zwischen diesen beiden Populationen von Patienten entscheidet. Das heißt nicht, dass das in einigen Jahren, wenn wir entsprechende Therapieerfahrung gewonnen haben, vielleicht ein anderes Bild geben wird. Aber wir müssen aufgrund der Datenbasis entscheiden, die wir heute sehen. Da sehen wir einen geringen Effekt für die Patienten mit begleitender symptomatischer Herzinsuffizienz. Deshalb halte ich es für sinnvoll, dass man diese Unterscheidung trifft und hier tatsächlich nur einen geringen Zusatznutzen bewertet.

Zu den methodischen Fragezeichen, die ich nicht im Detail diskutieren möchte – es sind schon fast alle angesprochen worden –: Über einen Anhaltspunkt geht es zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht hinaus. Wir wünschen uns selbstverständlich bessere Daten. Ich bin überzeugt, dass sie kommen werden, zusammen mit anderen Studien zum Teil zu derselben Substanz, zum Teil aus der gleichen Wirkstoffgruppe. Dementsprechend ist unser Plädoyer: ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei den Patienten ohne Herzinsuffizienz und ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei den Patienten mit begleitender symptomatischer Herzinsuffizienz. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Mühlbauer. – Ergänzend, Herr Dr. Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich würde das ganz kurz ergänzen, weswegen wir für einen Anhaltspunkt für die Patienten ohne Herzinsuffizienz gekommen sind. Wir sehen durchaus Probleme. Ich weiß nicht, ob in der DAPA-CKD-Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt worden ist. Es war ein Kollektiv, wo die Patienten zu 68 Prozent einen Diabetes hatten. Die GFR lag bei 41 Prozent über 45 ml/min, wo die SGLT-2-Inhibitoren eingesetzt werden können, und 38 Prozent der Patienten hatten eine kardiovaskuläre Vorerkrankung. Für alle Patienten, für alle drei Kriterien – leider haben wir diese Zahlen nicht –, für diese Schnittmenge zumindest aus den uns vorliegenden Zahlen, die ich habe bilden lassen, wäre eine Therapie in der Vergleichsgruppe mit SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-Analoga, was in allen Studien numerisch keine Rolle gespielt hat, induziert gewesen. Insofern sehen wir auch in der DAPA-CKD-Studie die Vergleichstherapie nicht ganz adäquat umgesetzt.

Der zweite Punkt – Herr Mühlbauer hat ihn schon angesprochen – ist die Einstellung des Blutdrucks. Unsere Auffassung ist, dass insgesamt die Blutdruckeinstellung in der DAPA-CKD-Studie fraglich optimal war. Da gibt es sicherlich zurzeit etwas unterschiedliche Empfehlungen, wie der Blutdruck bei chronischer Niereninsuffizienz eingestellt werden sollte. Die ganz aktuellen Empfehlungen der KDIGO sagen, dass die Patienten auf einen systolischen Blutdruck unter 120 gesenkt werden sollten. In der Vorversion von 2013 war es so, dass die Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Albuminurie einen Blutdruckwert unter 130 als Ziel hatten. Diese Werte werden weder im Interventionsarm noch im Vergleichsarm in der DAPA-CKD-Studie erreicht. Auch hier haben wir Zweifel, ob die Begleittherapie der Hypertonie in diesem Fall ausreichend war. Auch deswegen unsere Einschätzung, dass wir allenfalls zu einem Anhalt für einen Zusatznutzen – den wir natürlich grundsätzlich sehen – gekommen sind. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Wille. – Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

Frau Preukschat: Vielen Dank, Professor Hecken. Ich würde gerne das unterstützen, was Herr Mühlbauer vorhin gesagt hat, und unsere Aufteilung bei der Ableitung des Zusatznutzens nach Patienten und Patientinnen mit Herzinsuffizienz und ohne Herzinsuffizienz erklären. Zunächst einmal haben wir die Situation, dass wir in der DAPA-CKD ausschließlich Patienten mit einer Albuminurie haben, das heißt mit einer UACR ab 200. Wir haben also die Situation, dass die Zulassungsstudie nicht das gesamte Anwendungsgebiet umfasst. Denn in dem sind auch Patienten ohne eine Albuminurie enthalten. Allein das ist für uns ein Grund, zu schauen: Was haben wir aus den anderen Studien noch an Evidenz? Hier hat der pU die Teilpopulation aus der DAPA-HF geliefert. Leider wissen wir für die DAPA-HF nicht, ob diese Patienten eine Albuminurie haben. Wir gehen jedoch stark davon aus, dass hier Patienten enthalten sind, die keine Albuminurie haben, zumindest teilweise.

Wenn wir auf die Daten schauen – das ist das, was Herr Mühlbauer vorhin gesagt hat –, sehen wir, wenn wir auf die Ergebnisse schauen, sehr unterschiedliche Basisrisiken für die renalen Endpunkte, für die Mortalität. Das war der Grund für uns, diese Studien getrennt zu betrachten und getrennt abzuleiten. Woran das liegt, ist schwer zu beantworten. Welche Rolle die Albuminurie spielt, das wäre meine Frage an die Kliniker, was sie dazu denken, welche Rolle das Alter der Patienten spielt. In der DAPA-HF sind die Patienten rund zehn Jahre älter. Die Studiendauer war kürzer. Das heißt, das ist schwierig zu eruieren. Für uns war das zusammengenommen ein Grund, eine separate Ableitung vorzunehmen.

Auch die nachgereichten Subgruppenanalysen des Herstellers ändern nichts an dieser Einschätzung. Das sind zum einen Subgruppenanalysen aus der DAPA-CKD, die sehr wenige Patienten mit Herzinsuffizienz enthielten. Das ist aus unserer Sicht nicht aussagekräftig. Das gilt auch für die Subgruppenanalysen aus der IPD-Metaanalyse, die die Studie DECLARE enthalten, die aus unserer Sicht nicht zum Studienpool gehört. Auch die Subgruppenanalysen aus der DAPA-HF sind für uns nicht aussagekräftig.

Wir sehen keinen Widerspruch zu dem Verfahren zur Herzinsuffizienz. Bei den Herzinsuffizienzpatienten, die eine Niereninsuffizienz haben, ist es von untergeordneter Relevanz, ob sie neben der Herzinsuffizienz auch noch eine Niereninsuffizienz haben. Wir haben, basierend auf den Daten, den Eindruck, dass die Herzinsuffizienz wesentlich schneller progredient als die CKD verläuft. Anders herum ist es hier im Anwendungsgebiet der Niereninsuffizienz wichtig, zu unterscheiden, ob die Patienten zusätzlich eine Herzinsuffizienz haben, weil wir, bezogen auf die renalen Endpunkte, dort völlig andere Ergebnisse sehen. Das ist das, worauf wir uns auch bei der Bewertung stützen müssen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Preukschat. – Frau Wenzel-Seifert möchte daran anknüpfend eine Frage stellen. Frau Wenzel-Seifert, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielen Dank, dass Sie mich dazwischenschieben. – Ich habe es aus den Beiträgen so verstanden, dass es schon etwas ausmacht, ob ein Patient mit einer Herzinsuffizienz eine Niereninsuffizienz hat oder nicht, weil damit die therapeutischen Optionen eingeengt sind. Ich habe verstanden, dass nur der Betablocker relativ gefahrlos eingesetzt werden kann und natürlich die neuen Substanzen, dass es aber bei den anderen Substanzen, die man einsetzt, ACE-Hemmer oder Sartane oder ARNIs, Probleme gibt, wahrscheinlich hauptsächlich wegen der Hyperkaliämien, die aufgrund der Niereninsuffizienz eintreten können und die mit herkömmlichen Mitteln relativ schwer in den Griff zu bekommen sind. Insofern habe ich die Argumentation, bei der Unterscheidung nach Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz hat die Herzinsuffizienz im Verfahren keine Rolle gespielt, nicht ganz nachvollziehen können. Deswegen die Frage an die Kliniker: Sehen Sie das auch so, und was ist tatsächlich das Problem mit der Herzinsuffizienz bei der Niereninsuffizienz und umgekehrt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Wenzel-Seifert. – Herr Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich möchte in Erinnerung rufen: Bei der Niereninsuffizienz gibt es zwei Themen. Das eine ist: Die DAPA-CKD-Studie ist eine der größten Studien bei Patienten mit Niereninsuffizienz, die wir je gehabt haben. Das heißt, die Datenlage ist groß. Das Zweite ist: Selbstverständlich sind in DAPA-CKD Patienten nicht nur mit einer Funktionseinschränkung, sondern auch mit einem Nierenschaden eingeschlossen worden. Den Nierenschaden hat als Indikator die Albuminausscheidung definiert. So weit zur Bedeutung der Albuminurie vs. eGFR. Dann nimmt man – das ist auch sinnvoll – Patienten, wo man in absehbarer Zeit Endpunkte sowohl für die Niere als auch kardiovaskulär die Gesamtsterblichkeit und Hospitalisierung erreicht. Es ist nicht nur die größte Studie, sondern die Patienten sind nach internationalen und nationalen Leitlinien basisbehandelt. Eingangs wurde erwähnt, dass die klare Empfehlung als Basistherapie ein Renin-Angiotensin-Aldosteron-Hemmer ist, eine Hemmung des RAA-Systems. Die hatten 98,4 Prozent der Patienten. Das ist besser als jeder Versorgungsstandard, unter denen Sie in viralen Versorgungsdaten gehen. Deswegen, Herr Hecken, wenn Sie die Frage stellen: „Was würde passieren, wenn wir den SGLT-2-Hemmer nicht hätten?“, dann würde es laut dieser Studie passieren, dass mehr Patienten sterben und häufiger eine terminale Niereninsuffizienz entwickeln.

Nun zum Blutdruck. Im Mittel hatten die Patienten on Treatment ungefähr 132. Ob 135 oder 132, das ist im Mittel eine sehr gute Einstellung. Auch die Subgruppenanalyse, ob über 130 oder unter 130, gab keinen Unterschied. Wenn man dann sagt: „Wie bewerten wir Patienten mit einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz?“ – das kann Herr Marx als Kardiologe kommentieren –, da ist die Diagnose der Herzinsuffizienz und die Feststellung eines Schwellenwertes durchaus ein sehr weicher Parameter. Man muss einfach sagen, dass es fortgeschrittene, schwerkranke Patienten sind. Warum macht man große Studien? Um primäre Aussagen zu haben.

Frau Preukschat, Sie haben festgestellt, dass die Zahl der Patienten mit Herzinsuffizienz in der DAPA-CKD-Studie nicht ausreicht, um daraus eine Schlussfolgerung zu ziehen. Deswegen hat es uns bei der Betrachtung des Gutachtens gewundert, dass Sie dezidiert daraus eine Schlussfolgerung ziehen, indem Sie aus unserer Sicht weiterhin nicht nachvollziehbar eine sicherlich nachvollziehbare, klinisch gewollte – von der Datenlage und von der wissenschaftlichen Basis her kann man das nicht machen – kleine Gruppe herausziehen und ihr in der Bewertung eine Bedeutung geben, die sie einfach nicht hat. Man muss sagen: Wir haben die Daten nicht, die Datenmenge ist zu klein. Nun kommt die DAPA-HF. Sie haben die Frage: Wie wollen wir Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz behandeln, mit und ohne CKD? Dafür haben wir extra die große Endpunktstudie zur Herzinsuffizienz. Aber zu sagen, wir haben eine ganz kleine Gruppe bei DAPA-CKD, die noch nicht einmal mit einer positiven Interaktion belegt ist, und nehmen modifizierend Stellung zu der Gesamtbeurteilung, die Sie bereits getroffen haben, zu der dezidierten, in der Indikation begründeten Endpunktstudie: Auch das können wir aus Sicht unserer medizinischen Fachgesellschaft und auch aus klinischer Sicht nicht nachvollziehen.

Lange Rede kurzer Sinn: Wir haben eine große Studie. Wir haben progressiv schwer erkrankte Menschen. Sie haben hochsignifikant 31 Prozent Gesamtsterblichkeit. Was will man noch mehr, wenn man einen Zusatznutzen oder eine Bewertung haben will? Sie haben den primären Endpunkt, die terminale Niereninsuffizienz, kombiniert Reduktion um 44 Prozent. Dann haben Sie eine ganz kleine Gruppe, die man zwar in der Tabelle sieht, die aber klinisch wirklich schwer zu definieren ist, nämlich mit einer begleitenden symptomatischen Herzinsuffizienz – wobei man fragen kann, was Herzinsuffizienz und was Niereninsuffizienz bei diesen fortgeschrittenen niereninsuffizienten Patienten ist –, die aber in der Subgruppenanalyse keinen Anhalt für eine positive Interaktion gibt. Sie sagen selber, die Gruppe ist zu klein. Deswegen würden wir sagen: Das sehen wir, die beobachten wir, aber daraus ziehen wir keine modifizierende Schlussfolgerung.

Deswegen bleiben wir als medizinische Fachgesellschaft dabei: Bitte Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen. Ansonsten muss man wirklich sagen: Das ist ein Game Changer für die klinische Nephrologie, und so sollten wir sie auch bewerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Müller-Wieland. – Frau Shekarriz vom pU.

Frau Dr. Shekarriz (AstraZeneca): Ich möchte nur ganz kurz darauf hinweisen, warum wir diese Ableitung getroffen haben, dass wir die Trennung von Herzinsuffizienz und Komorbidität nicht vorgenommen haben. Das steht aus unserer Sicht in Einklang mit der Interpretation und Art der Darstellung von Subgruppenanalysen, die in der Regel im Rahmen der Nutzenbewertung steht, wonach nur im Falle von positiven Interaktionstests Subgruppenbetrachtungen überhaupt inhaltlich bewertet werden. Hier haben viele Subgruppenanalysen eindrücklich gezeigt: Es zeigt sich keine Effektmodifikation. Das beweisen auch die Interaktions-p-Werte. Dann sehen wir noch die positiven Therapieeffekte von Dapagliflozin in allen Studien inklusive der Metaanalyse, auch hier unabhängig vom Vorliegen einer Herzinsuffizienz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Shekarriz. – Herr Professor Sauerbruch.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM): Wir stehen alle nicht so weit auseinander. Die Diskussion über zVT und Subgruppenanalyse ist eine häufige Diskussion mit dem IQWiG. Hier haben wir ein Therapieprinzip, das im letzten Jahrzehnt für Diabetes, Herzinsuffizienz und jetzt auch Niereninsuffizienz positiv gezeigt wurde. Mein Punkt ist der: Wenn Sie als Internist diese Patienten haben und haben die Probleme mit der RAS-Inhibition, was soll der Internist machen? Herr Müller-Wieland hat schon darauf hingewiesen, dass wir ein Problem haben, zu sagen, welcher Grad der Herzinsuffizienz besteht. Soll er bei einem Patienten wirklich unterscheiden zwischen schwerer, leichter oder keiner Herzinsuffizienz, wenn er eine Niereninsuffizienz hat und Probleme mit der RAS-Inhibition? In der Praxis ist das meiner Ansicht nach eine marginale Frage. Es ist hier sehr gut gezeigt worden, dass dieses Therapieprinzip sogar das Gesamtüberleben verbessert. Ich glaube, man sollte diese Trennung nicht vornehmen, auch im Sinne der Behandlung der Patienten. Es kann sein, dass diese Patienten im Laufe der Behandlung eine Herzinsuffizienz entwickeln. Ich glaube, wir sollten hier pragmatisch vorgehen. Die Interaktion zwischen Herz, Niere, Gefäßsystem und Diabetes liegt bei den meisten Patienten vor. Dann ist es vernünftig, wenn der niedergelassene Internist ohne zu große Einschränkungen ein solches doch sehr effizientes Therapieprinzip an die Hand bekommt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Sauerbruch. – Herr Professor Mühlbauer, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich möchte es ganz kurz machen, weil eigentlich schon alles gesagt worden ist. Ich möchte nach Herrn Müller-Wieland und jetzt Herrn Sauerbruch aus ärztlicher Sicht antworten. Wir behandeln die Patienten, um einen Benefit zu haben. Wir müssen uns Gedanken machen – das ist auch der Auftrag dieses Verfahrens, warum wir heute zusammensitzen –, nicht nur einfach zu sagen: „Das ist ein Medikament, das in der Medizin willkommen ist“, sondern wir müssen darüber entscheiden: Gibt es einen Zusatznutzen, ja oder nein? Wie groß ist er? Wie gut ist die Belegstärke? Dann muss man auf die absoluten und die relativen Zahlen schauen. 33 Prozent, Herr Müller-Wieland, sind der relative Unterschied. Der absolute Unterschied in der Mortalität in der CKD-Studie waren 2,1 Prozent. Diesen Effekt sehen wir bei den Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz nicht. Wir sehen sogar ein gegenläufiges Ergebnis bei der terminalen Niereninsuffizienz. Ich möchte nicht anfangen, als Nephropharmakologe zu spekulieren, woran das alles liegen kann. Ich glaube, wir sind uns vermutlich einig über die Möglichkeiten. Aber wir müssen aufgrund der Daten urteilen, die wir haben. Da sehen wir in der Subpopulation der Patienten mit CKD und begleitender symptomatischer Herzinsuffizienz einen allenfalls moderaten Effekt. Der sieht ganz anders aus als in der Gruppe ohne

Herzinsuffizienz. Das mag studienbedingt, das mag auch pathophysiologisch begründet sein. Noch einmal: Der Blutdruck war um 3 mmHg bis 4 mmHg unterschiedlich. Das ist ein ganz erheblicher Effekt. Wir haben positive Interaktionstests gesehen, was mit und ohne Blutdrucksenkung oder besserer oder schlechterer Blutdrucksenkung in dieser Auswertung einhergeht. Deshalb ist es sinnvoll, das zu unterscheiden und zu sagen: Wir brauchen weitere Daten, um auch für die Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz vielleicht in Zukunft zu einem besseren Urteil zu kommen. Im Moment geben die Daten es nicht her.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Mühlbauer. – Herr Professor Galle, bitte.

Herr Prof. Dr. Galle (DGfN): Danke, dass ich das Wort bekomme. – Es ist gar nicht so leicht, jetzt noch etwas Neues zu sagen, nachdem viele schlaue Sachen gesagt wurden. Ich verstehe die Systematik des IQWiG. Meine Perspektive: Professor Marx hat völlig zu Recht auf die Probleme hingewiesen, die wir bei der Behandlung der Herzinsuffizienz haben, wenn wir Nierenkranke vor uns haben. Das unterstreiche ich aus Sicht des Nephrologen genauso. Professor Müller-Wieland hat unter anderem auf die Probleme der Kleinteiligkeit hingewiesen. Das heißt, wenn wir in Studien nur noch kleine Subpopulationen haben, bekommen wir daraus keine guten Aussagen mehr. Ich verweise darauf – ich denke, da bin ich auf der Linie von Professor Sauerbruch –, dass wir nicht weit auseinander sind. Wir haben sehr gute Daten für Herzinsuffizienz per se. Wir haben sehr gute Daten für Niereninsuffizienz per se. Ich hatte heute Morgen fünf ambulante Patienten und dreimal das Rezept für Dapagliflozin gezückt. Ich kann mir aussuchen: Mache ich es mit der Indikation CKD, chronische Nierenerkrankung, oder mache ich es mit der Indikation Herzinsuffizienz? Bei meinen Patienten findet sich häufig beides. Ich habe für beides Indikationen und kann es geben. Jetzt behaupte ich, ich bin in diesen Studien firm und kann die Unterscheidung treffen. Es gibt aber niedergelassene Kollegen, die nicht die Zeit haben, sich im Detail einzulesen. Dann sehe ich das Risiko der Verwirrung, wenn wir eine solche Unterscheidung in die Kleinteiligkeit hinein machen und sagen: Eigentlich Herzinsuffizienz, ja, eigentlich Niereninsuffizienz, ja, aber wenn der Nierenkranke eine Herzinsuffizienz hat: nein. Das empfinde ich als verwirrend und auch nicht als sachgerecht in Anbetracht der eigentlich extrem konsistenten Datenlage.

Ich ziehe einmal die Karte des schon älteren Arztes. Ich mache seit 30 Jahren Innere Medizin. Ich habe in diesen drei Jahrzehnten seit Einführung der Statine in den 90er-Jahren niemals mehr eine solche Konsistenz mit einer ganzen Medikamentenklasse bei verschiedenen Erkrankungen, die zu Organschäden führen, gesehen. Natürlich kann man immer wieder irgendwo ausrechnen und sagen: In dieser Subpopulation, bei dieser Konstellation haben wir noch nicht den Nachweis der positiven Daten. Aber ich betone: Eine solche Konsistenz wie bei den SGLT-2-Hemmern haben wir in den letzten 30 Jahren nicht gehabt. Ich plädiere stark dafür, dass wir nicht zu einer Verwirrung der Anwender kommen, die nicht so in der Studienlage präsent sind. Professor Mühlbauer hat recht: In ein paar Jahren wird es noch mehr Evidenz dafür geben. Er sagt, man sollte jetzt noch vorsichtig sein. Ich sage: Mit einer solchen Vorsicht verwirren wir eher. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Galle. – Frau Preukschat, IQWiG.

Frau Preukschat: Vielen Dank. – Ich wollte betonen, dass wir den Zusatznutzen im Anwendungsgebiet natürlich sowohl für die Patienten mit Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz als auch für die mit Niereninsuffizienz und ohne Herzinsuffizienz sehen. Darüber müssen wir gar nicht diskutieren. Die Frage, wie groß im Anwendungsgebiet die Subpopulation derer mit Herzinsuffizienz ist, ist bestimmt relevant. Aus meiner Sicht haben wir dazu keine Zahlen. Was wir auf Basis der Daten sehen, ist, dass sich der Vorteil bei den Patienten ohne Herzinsuffizienz in anderen Endpunkten zeigt als bei den Patienten mit Herzinsuffizienz. Bei den Patienten mit Herzinsuffizienz sehen wir den Vorteil bei der Hospitalisierung. Bei den Patienten ohne Herzinsuffizienz sehen wir einen klaren Vorteil bei

der renalen Morbidität. Das ist ein Endpunkt, der, denke ich, ganz wichtig ist. Aus meiner Sicht würde ich das unterstützen, was Herr Mühlbauer gesagt hat: dass es wert wäre, durch ausreichend lange Studien zu untersuchen, ob die Patienten mit Herzinsuffizienz auch hinsichtlich der renalen Endpunkte, also der ESRD, der renalen Morbidität, profitieren. Denn das sehen wir auf Basis der Daten, die wir derzeit haben, eben nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Herr Professor Sauerbruch.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM): Ich finde das IQWiG immer sehr gut, weil dort sehr genau analysiert wird. Das hilft uns bei der Beurteilung von Medikamenten. Nun eine rhetorische Frage: Sollen wir bei einem Patienten – Herr Galle hat ausgeführt, dass viele Patienten die Indikationen erfüllen –, der nicht mehr herzinsuffizient ist, den SGLT-2-Hemmer absetzen? Wir reden hier über Daten, die man gut analysieren und begleiten muss. Aber man sollte es nicht zu kompliziert machen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Sauerbruch. – Herr Professor Marx.

Herr Prof. Dr. Marx (DGK): Vielen Dank. – Vielleicht ganz kurz. Die Herzinsuffizienzdiagnose in der Studie ist eine Tickbox-Diagnose. Das heißt, Herzinsuffizienz liegt vor. Die macht keinen Unterschied zwischen reduzierter oder erhaltener Ejektionsfraktion. Das ist ein Thema, das bei der Herzinsuffizienz relevant ist. Das heißt, wir reden über eine kleine, nicht gut charakterisierte Population, für die wir jetzt sagen: Wenn ihr eine Niereninsuffizienz habt und diese Form der – wie auch immer – Herzinsuffizienz, dann gilt der Benefit nicht. Wir haben im Gegensatz die HFpEF-Studie. Ich glaube, dass das nicht vermittelbar ist. Wir nennen das Tyranny of Small Numbers. Es ist ein erhöhtes Signal, aber es sind alles kleine Zahlen. Am Ende des Tages muss man die Studie als Ganzes betrachten. Wenn umgekehrt ein Arzneimittelhersteller eine Substanz auf dem Boden einer Subgruppe für einen Zusatznutzen empfiehlt, würde man das auch nicht, wenn der p-Wert nicht signifikant ist, in Rechnung setzen. Von daher ist das für mich nicht schlüssig. Ich bin der Meinung, man muss die Population als Ganzes betrachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Marx. – Frau Dr. Kulschewski.

Frau Dr. Kulschewski (DGfN): Ich wollte darauf hinweisen, dass die Studie nach einer Zeit von 2,4 Beobachtungsjahren vorzeitig abgebrochen wurde und dass man vorsichtig sein muss, zu sagen, die Herzinsuffizienten würden nicht so profitieren. Es kann durchaus so sein – das wissen wir nicht, weil wir keine Daten haben –, dass die renale Signifikanz größer ist als die Herzinsuffizienzsignifikanz, aber dass man trotzdem einen Benefit sieht. Das heißt, die Abbruchkriterien für den renalen Endpunkt wurden schneller erreicht als für den Herzinsuffizienzendpunkt. Deswegen würde ich dafür plädieren, die Herzinsuffizienten als Gesamtkollektiv zu lassen, um dann zu sehen, was weitere Analysen bringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zur Lebensqualität nach dem KDQOL an den Hersteller. Das IQWiG konnte die Mittelwertsdifferenzen nicht darstellen, weil, wie das IQWiG schrieb, es Diskrepanzen hinsichtlich der Auswertungszeitpunkte und der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eingegangen sind, gab. Sie haben mit der Stellungnahme Daten nachgeliefert. Könnten Sie das Problem auflösen? Wurde die Rücklaufquote von 70 Prozent erreicht? Haben Sie eventuell Subgruppeneffekte hinsichtlich der Herzinsuffizienz, ja oder nein, in den Daten gesehen? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das für den pU? – Herr Schulze, bitte.

Herr Schulze (AstraZeneca): Vielen Dank, Professor Hecken, vielen Dank, Frau Teupen, für die Frage. – Hinsichtlich der vom IQWiG aufgezeigten Diskrepanzen bei den Patientenzahlen zur

Gesamtmortalität und zur Lebensqualität handelt sich in ähnlicher Weise wie bei der Herzinsuffizienz um unterschiedliche Erhebungszeitpunkte. Man muss darauf hinweisen, dass die DAPA-CKD-Studie ereignisgetrieben war. Sie wurde aufgrund der überragenden Wirksamkeit frühzeitig beendet. Nach der Beendigung der Studie sollten alle randomisierten Patienten nicht später als sechs Wochen zur Studienabschlussvisite erscheinen. Da die Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten in die Studie kamen, fanden die Abschlussvisiten zu unterschiedlichen Zeitpunkten statt. Um zu gewährleisten, dass man das adäquat analysieren und auswerten kann, wurden die Zeitfenster für die Abschlussvisite breit definiert. In dieser Studie war das für die Visite 13 zwischen dem Tag 781 und dem Tag 1.080 und danach der Fall. In die Analysen des Monats 36 sind nicht nur Patienten mit Werten zu diesem Zeitpunkt eingeflossen, sondern auch Patienten mit Werten aus dieser Abschlussvisite. Der Zeitpunkt der letzten Erhebung ist somit – das ist, finde ich, das Wichtige, was hier hervorzuheben ist – stets patientenindividuell unterschiedlich.

Ich kann gerne abschließend die Patientenzahlen nennen. 998 Patientinnen und Patienten hatten im Dapagliflozin-Arm und 956 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm eine Studiervisite in diesem Zeitraum der Visite 13, die der Abschlussvisite entspricht. Für die Mehrheit dieser Patientinnen und Patienten lag die Visite vor oder an den tatsächlichen Tag 1.080. Nach dem Tag 1.080 hatten noch 53 Patientinnen und Patienten im Dapa-Arm sowie 49 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm die Studienabschlussvisite. Diese Patientinnen und Patienten stellen zu diesem Zeitpunkt Patienten unter Risiko dar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schulze. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Das heißt, die Rücklaufquote ist erreicht?

Herr Schulze (AstraZeneca): Vielen Dank, Frau Teupen. Die Antwort zu den Rücklaufquoten hatte ich vergessen: Die sind über den gesamten Studienzeitraum ausreichend hoch. Das ist auch erreicht, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Okay, Frau Teupen?

Frau Teupen: Ich habe noch eine Frage zu den Subgruppeneffekten. Vielleicht könnten Sie etwas dazu sagen, ob sich dort eventuell ein Signal zeigt.

Herr Schulze (AstraZeneca): Auch hinsichtlich des KDQOL, des Fragebogens gezielt für die nierenspezifische Lebensqualität, haben wir alle Subgruppenanalysen durchgeführt. Auch hier zeigen sich analog zu den anderen Endpunkten keine Effektmodifikationen. Somit liegt der Effekt gleichermaßen für alle Patientinnen und Patienten mit CKD vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, das war es?

(Frau Teupen: Genau, vielen Dank!)

Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Es tut mir leid, ich muss einen Schritt zurückgehen. Ich möchte insbesondere an meine Kollegen von der Nephrologie und der Diabetologie, Herr Galle und Herr Gallwitz – wir kennen uns schon ewig und haben uns schon vor vielen Postern die Köpfe heißdiskutiert – etwas widersprechen. Herr Sauerbruch hält die Unterscheidung für irrelevant und sagt: „Keine Verunsicherung da draußen“. Wir wollen schon wissen, was wir unseren Patienten Gutes tun. Ohne Zweifel sehen wir positive Effekte von Dapagliflozin oder dem Gliflozin grundsätzlich bei der Herzinsuffizienz. Wir sehen sie jetzt auch bei der Nephropathie, ohne jeden Zweifel. Aber umso erstaunlicher ist dann eigentlich, wenn wir in zwei Organen einen günstigen Effekt haben und dann einen Patienten sehen, bei dem beide Organe betroffen sind, Niere und Herz – dann müsste der Effekt eigentlich noch stärker sein – , dass wir genau das Gegenteil sehen. Das halte ich für schwer nachvollziehbar. Das kann an der Studiensituation liegen. Aber das müssen wir erst noch klären. Normalerweise würde man erwarten, dass, wenn ein Medikament ein Benefit für Herz und für Nieren hat, es in einer Subpopulation, in der beide Organe betroffen sind, eine höhere Wirksamkeit hat. Wir sehen

in der aktuellen Datenkonstellation – ich sage noch einmal: Datenkonstellation – das Gegenteil. Das finde ich feststellenswert. Deshalb halte ich diese Unterscheidung zum gegenwärtigen Zeitpunkt für verpflichtend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mühlbauer. Auch wenn es schön ist, dass Sie in der Vergangenheit mit Herrn ... [Tonausfall] und Poster malen. Faktum ist – das will ich in Erinnerung rufen –, dass das IQWiG in dieser Patientengruppe, Niere plus Herz, einen Zusatznutzen sieht. Es sieht nur einen geringeren Zusatznutzen. Wir sprechen über die Quantität. Das alles ist ein bisschen merkwürdig, okay. Wie das zu begründen ist, ist eine ganz andere Frage. Man hat nicht etwa einen kontraproduktiven Effekt. Vielmehr hat man einen positiven Effekt. Wir streiten jetzt über die Frage: Wie groß ist dieser Effekt? Insofern haben wir eine gewisse Basis, von der ausgehend wir diskutieren können. – Herr Professor Galle.

Herr Prof. Dr. Galle (DGfN): Lieber Herr Mühlbauer, vielen Dank. Das ist eine Steilvorlage für mich. Jetzt sind wir im Bereich des Glaubens, nicht des Wissens. Das will ich klarstellen. Ich habe gute historische Vergleiche. Das Erste, was ich wirklich feststellen möchte: Je mehr Krankheit wir haben, umso schwieriger wird es, einen positiven Effekt darzustellen. Das heißt, wenn wir Herzinsuffizienz fortgeschritten haben und Niereninsuffizienz fortgeschritten haben, ist es durchaus nicht so, dass sich die positiven Effekte einer Medikation auf die einzelne Entität addieren. Im Gegenteil, es wird immer schwerer, überhaupt noch einen Effekt nachzuweisen. Ich habe dafür einen historischen Vergleich, den jeder hier im Raum kennen wird. Wir hatten Anfang der 90er-Jahre die 4S-Studie mit Simvastatin, die erste Statin-Studie, die einen superpositiven Effekt in der Sekundärprophylaxe bei Herzinsuffizienz zeigte. Später kam die 4D-Studie meines ehemaligen Chefs und Freundes Professor Wanner aus Würzburg. Das war eine Studie mit Statinen bei Dialysepatienten mit Diabetes. Das sind ganz besonders Kranke. Sie haben eine extrem hohe Mortalität. Das war die erste Studie mit einem Statin, die nicht mehr in der Lage war, einen positiven Effekt nachzuweisen. Man hätte denken können: Die sind so krank, die haben so viele kardiale Ereignisse, da muss es supergut wirken, wenn es schon bei den 4S-Patienten gewirkt hat. Genau das Gegenteil ist der Fall. Sie sind so krank, da können Sie einen Effekt nicht mehr nachweisen. Wie gesagt, wir sind im Bereich des Glaubens. Wir können in die Posterdiskussion gehen – Professor Hecken hat recht –, das machen wir nicht. Es ist durchaus plausibel, dass bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz plus Niereninsuffizienz nichts mehr herauskommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Galle. – Herr Gallwitz.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): In Ergänzung zu Herrn Galle möchte ich in der Diskussion, in der wir jetzt schon viele Argumente ausgetauscht haben, in Erinnerung rufen, dass wir gemeinsame pathophysiologische Mechanismen haben, die mikrovaskuläre Erkrankungen und makrovaskuläre Erkrankungen und deren jeweiliges Fortschreiten erklären, sodass man es nicht getrennt sehen kann. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Gallwitz. – Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage, die möglicherweise schon beantwortet ist; ich bin zwischenzeitlich aus der Videokonferenz herausgeflogen. Könnte es nicht ein Powerproblem sein? Die Patienten, die eingeschlossen waren, waren deutlich weniger in dieser Subpopulation. Hier sind wir auch im Bereich der Spekulation. Herr Professor Mühlbauer, es ist nicht das Gegenteil gewesen, was gezeigt wurde, es geht alles in dieselbe Richtung. Nur erreicht es die statistische Signifikanz nicht. Wir haben uns tatsächlich die Frage gestellt, ob es nicht ein Powerproblem darstellen könnte. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Bickel. – So hatte ich im Übrigen auch Herrn Professor Galle verstanden. Er hatte im letzten Satz sehr apodiktisch – ohne dass ich in irgendeiner Form parteiisch sein will – gesagt: Es kann durchaus sein, je schwerer erkrankte die Patienten mit diesen beiden Morbiditäten sind, dass dann gar nichts mehr herauskommt. Sie

stellen den jetzt in der Studie gezeigten positiven abgeschwächten Effekt mit dieser Aussage nicht infrage. Denn das könnte ein solcher Satz sein, der am Ende des Tages bei filigranen Diskussionen in eine andere Richtung geht. An sich ist das, was Sie darlegen, sicher plausibel. Aber wir sehen hier die Effekte, die auch das IQWiG anerkannt hat, die nur schwächer sind, wegen der von Ihnen, Herr Professor Galle, skizzierten Multimorbidität, die kumulative negative oder abschwächende Effekte zeigen kann. Sie heben den Daumen hoch – damit wir das präzise im Protokoll haben. Ich kenne Diskussionen, die gelegentlich geführt werden. – Herr Mühlbauer, bitte schön, Sie wollten sicher auf die Steilvorlage, die Herr Galle Ihnen gegeben hat, replizieren und sagen: Genau das ist das Problem.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Genau das ist das Problem, lieber Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Siehste, wir kennen uns auch schon lange. Wir haben zwar vor keinem Poster diskutiert, aber schon viele Stunden unseres Lebens gemeinsam verbracht.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Das ist die Steilvorlage. Wenn wir eine Population hätten, in der es nichts mehr nützt, wie der liebe Kollege Galle sagt, dann frage ich mich: Haben wir dann noch einen Zusatznutzen? Das schwächt auch umgekehrt die Argumentation ab. Wir müssen genau hinschauen. Das ist unser Auftrag, den wir hier zu leisten haben. Kein Mensch hat in dieser Diskussion einschließlich meiner selbst einen Zusatznutzen grundsätzlich abgestritten, selbst in dieser Subpopulation. Aber er ist sehr moderat und, was den Knackpunkt, die Mortalität, angeht, nicht vorhanden. Dementsprechend ist das ein offenes Fragezeichen. Ich sage nicht, dass das die letzten Daten sind, die wir gesehen haben. Aber wir müssen auf dem heutigen Datenstand zu einem Urteil kommen. Da halte ich die Unterscheidung aufgrund der Datenlage im Januar 2022 für sinnvoll und für wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Mühlbauer. – Herr Schulze vom pharmazeutischen Unternehmer zu der Powerfrage, die Frau Bickel gestellt hat. Herr Schulze, bitte.

Herr Schulze (AstraZeneca): Vielen Dank, Professor Hecken. – Ich wollte in der Tat kurz zu diesem Punkt Stellung nehmen, zur statistischen Power. Mir ist es ganz wichtig, zu sagen: Trotz frühzeitiger Beendigung der Studie – die Studie wurde beendet, weil wir überragende Wirksamkeitseffekte gesehen haben – sieht die EMA das Nutzen-Risiko-Problem für Dapagliflozin unabhängig von der Herzinsuffizienz als Komorbidität und hat die Zulassung für alle Patientinnen und Patienten erteilt. Zur Erinnerung: In der DAPA-CKD-Studie hatten circa 11 Prozent der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn eine Herzinsuffizienz. In den Subgruppenanalysen, die wir eingereicht haben, sehen wir keine fazitrelevante Effektmodifikation für die wichtigen Endpunkte der Nutzenbewertung. In der Metaanalyse waren mehr als 12.000 Patientinnen und Patienten mit CKD aus den drei großen Studien DAPA-CKD, DAPA-HF und DECLARE enthalten. 25 Prozent der Patientinnen und Patienten aus der Metaanalyse hatten zu Studienbeginn eine Herzinsuffizienz. Das sind über 3.000 Patientinnen und Patienten. Auch hier sehen wir keine Effektmodifikation für keinen der Endpunkte, die für die Nutzenbewertung relevant sind. Also möchte ich im Fazit darauf hinweisen: Wir haben Daten zu über 3.000 Patientinnen und Patienten in dieser Gruppe. In den Subgruppenanalysen sehen wir keine Effektmodifikation und somit keinen Unterschied für das Merkmal der Herzinsuffizienz. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schulze. – Frau Bickel, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Bickel: Ja, vielen Dank!)

Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich habe eine kurze Frage; ich weiß nicht, wer sie beantworten kann. Wir müssen auch die Anzahl der Patientinnen und Patienten angeben. Hat man Daten dazu, wie groß der Anteil der Patienten und Patientinnen mit und ohne Herzinsuffizienz ist? Circa.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Keiner. Dann müssen wir das herausuchen. Ich schätze das dann, Frau Teupen. Ich kriege jetzt Blutdruck. Herr Müller-Wieland, helfen Sie mir, meinen Blutdruck zu senken. Allerdings ist er immer noch im geordneten Bereich.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Herr Schulze, vielleicht sagen Sie einfach, wie viele Patienten es mit Herzinsuffizienz gab. Das war die Frage von Frau Teupen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Zahl war ganz klein.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Das waren 11 Prozent.

Herr Schulze (AstraZeneca): Ich dachte, das bezog sich auch auf andere Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, es geht nur um die Studie.

Herr Schulze (AstraZeneca): In der DAPA-CKD waren es 11 Prozent, in der Metaanalyse waren es 25 Prozent, also über 3.000 Patienten.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich wollte noch kurz ergänzen. Herr Mühlbauer, auch wenn wir noch nicht vor einem Poster gestanden haben: Der Punkt ist doch, wir haben einen Zusatznutzen. Herr Hecken hat gesagt, es geht nicht darum, ob wir einen Zusatznutzen haben oder nicht. Wir haben numerisch einen Unterschied in der Gruppe mit Herzinsuffizienz. Aber sie haben einen Nutzen. Wir stellen alle fest, dass die Gruppe methodisch so klein ist, dass man sich schwertut, diese separat zu beurteilen. Man kann feststellen, dass man mehr Daten haben will. Die Frage ist einzig und allein, warum man aufgrund dieser Datenlage zu einer differenziellen Konsequenz in der Beurteilung kommt. Da genügt doch die Grundeinschätzung der Gesamtgruppe. Für differenzielle Aspekte haben wir die anderen Studien bei der Herzinsuffizienz. Das wollte ich einfach nur sagen. Es geht nicht darum, dass wir nicht so genau hinschauen wie Sie, Herr Mühlbauer. Das tun wir mindestens so. Die Frage ist: Welche Schlussfolgerung zieht man daraus? Wir glauben, dass wir keine wissenschaftlich basierte Datengrundlage haben, um zu einer differenziellen Beurteilung zu kommen, dass vielmehr die Grundannahme der Studie für alle beteiligten Subgruppen gilt. Das ist der Unterschied, und bei dem bleiben wir.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es ist normal nicht meine Art, irgendwelche Diskussionen zu stoppen oder irgendwelche vorweggenommenen Beurteilungen abzugeben. Ich stelle mir jetzt – Herr Professor Sauerbruch hat eben darauf hingewiesen – die versorgungspraktische Frage. Ich habe bei der Niereninsuffizienz einen beträchtlichen Zusatznutzen unterstellt, ich habe einen beträchtlichen Zusatznutzen bei der Herzinsuffizienz. Jetzt habe ich möglicherweise eine Gruppe mit ausschließlich Niereninsuffizienz, wie gesagt, beträchtlicher Zusatznutzen. Dann habe ich die Mischgruppe, da habe ich nur einen geringen Zusatznutzen. Ich könnte aber bei isolierter Indikation jeweils ohnehin verordnen. Ich sehe hier keinen gegenläufigen Effekt, sondern einen weniger starken Effekt, der aber positiv ist, zu dem in der Kombination mit der Herzinsuffizienz eingeschränkte Behandlungsmöglichkeiten hinzukommen. Da ist die Frage: Worüber diskutieren wir jetzt? Jenseits der Frage nachgelagerter Erstattungsbeitragsverhandlungen – da kann das eine Rolle spielen, 4, 5 Cent oder auch 10 Cent oder Gott weiß was –: Wer kann es am Ende des Tages kontrollieren? Das hat Herr Sauerbruch jetzt auch gesagt. Ich glaube, auch Herr Galle. Er hat heute bei sich fünf Typen sitzen gehabt und dreimal angekreuzt. Wir wissen, dass auf Rezepten keine Indikationsstellung erfolgt. Deshalb ist für mich die Frage: Das ist alles ehrenwerte Wissenschaft, die wir hier betreiben, aber versorgungspraktisch ist es für mich ein bisschen schwer, das intellektuell nachzuvollziehen. Falls das unbotmäßig sein sollte: Ich bin nur Jurist. Juristen verstehen manches auf dieser Welt nicht oder nur eingeschränkt. Deshalb bitte ich diesen Einwurf zu verzeihen. – Jetzt hat sich Herr Galle gemeldet.

Herr Prof. Dr. Galle (DGfN): Vielen Dank. – Ich stimme Ihrem letzten Satz völlig zu, Herr Hecken. Ich habe ganz kurz eine Meldung zu machen. Ich wollte präzisieren. Ich wollte nicht so missverstanden werden, dass ich sage: Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz plus

Herzinsuffizienz bringt es gar nichts mehr. Ich wollte nur zum Ausdruck bringen, dass es schwerer nachweisbar ist. Aber das ist auch klar geworden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Deshalb habe ich es auch klargestellt. Dieser Satz stand ziemlich nackig da. Es ist immer gefährlich, das in einem Wortprotokoll isoliert zu sehen. – Herr Professor Marx.

Herr Prof. Dr. Marx: (DGK): Ich ziehe zurück. Sie haben das alles zusammengefasst. Es ist alles gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Frau Shekarriz, ich vermute, Sie sind wieder dran. Ich gebe Ihnen die Gelegenheit, entweder ein Poster zu malen oder die letzte 1:15 Stunden zusammenfassend darzustellen. Bitte.

Frau Dr. Shekarriz (AstraZeneca): Vielen Dank. – Ich halte mich kurz. Danke von unserer Seite für die konstruktive Diskussion. Wir haben viel über die Aufteilung nach Herzinsuffizienz gesprochen und konnten hoffentlich die Fragen klären. Wir sehen nach wie vor die Effekte, die wir mit Dapagliflozin zeigen, für alle CKD-Patienten unabhängig von einer Komorbidität als hochrelevant an und sehen insgesamt einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese sehr kurze Zusammenfassung, herzlichen Dank an alle, die in der vergangenen 1:15 Stunden mit uns diskutiert haben, Fragen beantwortet haben. Es war eine spannende Diskussion. Damit können wir diese Anhörung schließen. Wir werden uns im Laufe des Jahres wahrscheinlich alle noch ein paarmal sehen. Bleiben Sie bis dahin gesund und munter.

Schluss der Anhörung: 12:17 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2016-B-070 Dapagliflozin

Stand: Juli 2021

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

**Dapagliflozin
Behandlung der chronischen Nierenerkrankung**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Aufgrund der Vielschichtigkeit des vorliegenden Anwendungsgebietes und in dem Zusammenhang stehenden Komorbiditäten (sowohl Ursache als auch Folge der Erkrankung) kommen grundsätzlich Arzneimittel zur Behandlung: - des Diabetes mellitus, - der Hypertonie, - der Dyslipoproteinämien und - der Anämie, unter Berücksichtigung der Eignung der Wirkstoffe für die entsprechenden Indikationen für Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Frage.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<i>Nicht angezeigt</i>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<i>nicht angezeigt</i>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet Behandlung der chronischen Nierenerkrankung
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dapagliflozin	<p><u>Neues Anwendungsgebiet nach Positive Opinion von 26.06.2021</u> „Forxiga is indicated in adults for the treatment of chronic kidney disease.“ <u>Inoffizielle deutsche Übersetzung:</u> „Forxiga ist angezeigt zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz bei Erwachsenen“</p>
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>	
<p><i>Es kommen grundsätzlich Arzneimittel zur Behandlung verschiedener Grunderkrankungen in Frage z.B:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - des Diabetes mellitus, - der Hypertonie, - der Dyslipoproteinämien und - der Anämie <p><i>Aufgrund der Vielschichtigkeit des Anwendungsgebietes und in dem Zusammenhang stehenden Komorbiditäten (sowohl Ursache als auch Folge der Erkrankung) wird auf eine vollständige Darstellung der Anwendungsgebiete aller Wirkstoffe verzichtet.</i></p> <p><i>Lediglich die für die Behandlung der Nierenerkrankung zugelassenen ACE – Hemmer und Angiotensin-II- Rezeptorblocker werden dargestellt:</i></p>	
Ramipril C09AA05 z.B. Ramipril AbZ (generisch)	<p>[...] Behandlung von Nierenerkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beginnende glomeruläre diabetische Nephropathie mit Mikroalbuminurie. • Manifeste glomeruläre diabetische Nephropathie mit Makroproteinurie bei Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor (siehe Abschnitt 5.1). • Manifeste glomeruläre nicht diabetische Nephropathie mit Makroproteinurie ≥ 3 g/Tag (siehe Abschnitt 5.1).
Captopril C 09 A A 01 z.B.	<p>[...] Diabetische Nephropathie bei Typ-I-Diabetikern</p> <ul style="list-style-type: none"> • Captopril AbZ ist indiziert zur Behandlung einer diabetischen Nephropathie mit Makroproteinurie bei Typ-I-Diabetikern.(Siehe

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Captopril AbZ (generisch)	Abschnitt 5.1)
Lisinopril C 09 A A 03 z.B. Lisinopril AbZ (generisch)	[...] Nierenkomplikationen bei Diabetes mellitus Behandlung von Nierenerkrankungen bei Bluthochdruck-Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und beginnender Nephropathie (siehe Abschnitt 5.1).
Losartan C09CA01 z.B. Losartan AbZ (generisch)	[...] Behandlung einer Nierenerkrankung bei erwachsenen Patienten mit Hypertonie und Typ-2-Diabetes mellitus mit einer Proteinurie $\geq 0,5$ g/Tag als Teil einer antihypertensiven Behandlung (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).
Irbesartan C09CA04z.B. Irbesartan AbZ (generisch)	[...] Zur Behandlung der Nierenerkrankung bei erwachsenen Patienten mit Hypertonie und Typ 2 Diabetes mellitus als Teil einer antihypertensiven Behandlung

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2016-B-070 (Dapagliflozin)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 24. September 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	6
3.3 Systematische Reviews.....	8
3.5 Leitlinien.....	14
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	20
Referenzen	22

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CKD	Chronische Niereninsuffizienz
ECRI	ECRI Guidelines Trust
eGFR	estimated glomerular filtration rate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
UACR	Albumin-Kreatinin-Verhältnis im Urin
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Niereninsuffizienz durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 08.09.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 3388 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 8 Quellen eingeschlossen. Zusätzlich wurde die Leitlinie KDIGO 2013 aufgenommen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es wurden keine relevanten G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte identifiziert.

3.2 Cochrane Reviews

Sampson AL et al., 2017 [7].

Uric acid lowering therapies for preventing or delaying the progression of chronic kidney disease.

Fragestellung

to study the benefits and harms of uric acid lowering therapy on the progression of CKD and other cardiovascular endpoints.

Methodik

Population:

- Individuals receiving uric acid lowering therapy with either normal kidney function or CKD as defined by the studies (most commonly by eGFR) of all ages and both male and female
Note: Patients already receiving RRT via haemodialysis or peritoneal dialysis were to be considered as separate subgroups of the study population. They were to be assessed for cardiovascular endpoints and mortality dependent on the data available.

Intervention:

- allopurinol, febuxostat, probenecid, sulfinpyrazone, benzbromarone, pegloticase and rasburicase

Komparator:

- placebo or standard care

Endpunkte (Darstellung in Summary of Findings-Tabellen)

- Primär:
 - End-stage kidney disease (ESKD) as defined by study (commencement of dialysis, transplantation)
 - Serum-Kreatinin
 - GFR
- sekundär
 - Mortality
 - Blood pressure (diastolic and systolic)
 - Major adverse events.
 - Cardiovascular events
 - Markers of inflammation (i.e. C-reactive protein levels)
 - Cardiovascular status (surrogate measure as defined by study)
 - Proteinuria
 - Serum uric acid

Recherche/Suchzeitraum:

- 20 Juli 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool (Version 1)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Insgesamt 12 RCTs (N=1.187), davon sind 6 RCTs (N=458) für die Indikation einschlägig: Goicoechea 2010 (N=113), Momeni 2010 (N=40), Sarris 2007 (N=36), Sircar 2015 (N=108), Siu 2006 (N=51), Tuta 2006 (N=110)

Charakteristika der Population:

- Different types of patients were included in different studies including heart failure, normotensive diabetics, diabetics with microvascular complications, gout, stable CKD, asymptomatic hyperuricaemia, and IgA nephropathy with hyperuricaemia.

Qualität der Studien:

- Risk of bias was unclear for the majority of domains in each study.

Studienergebnisse (basierend auf den 6 einschlägigen RCTs):

- Uric acid lowering therapies (UAR) versus placebo/no treatment, Outcome 1 Dialysis (2 RCTs): kein signifikanter Unterschied nach 1, 2 und 7 Jahren
- Uric acid lowering therapies (UAR) versus placebo/no treatment, Outcome 2 Serum creatinine (2 RCTs): nach 1 Jahr signifikante Reduktion in der Verumgruppe (mean difference -73,35 [95%-CI -107,28;-39,41], $I^2=0\%$)
- Uric acid lowering therapies (UAR) versus placebo/no treatment, Outcome 3 eGFR (1 RCT): nach 5 J. kein signifikanter Unterschied
- Uric acid lowering therapies (UAR) versus placebo/no treatment, Outcome 4 Death (2 RCTs): nach 2 Jahren Vorteil in der Verumgruppe (2 RCTs: Risk Ratio 0,13 [95%-CI 0,02;1,06], $I^2=0\%$), nach 7 Jahren kein signifikanter Unterschied (1 RCT)
- Uric acid lowering therapies (UAR) versus placebo/no treatment, Outcome 11 Proteinuria (1 RCT): nach 1 J. kein signifikanter Unterschied
- Uric acid lowering therapies (UAR) versus placebo/no treatment, Outcome 12 Uric acid (RCTs): nach 6 Monaten und 1 Jahr signifikante Reduktion in Verumgruppe (mean difference -173,88 [95%-CI -268,42;-79,35], $I^2=93,49\%$)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Currently there is no evidence supporting a change in practice in treating asymptomatic hyperuricaemia for prevention of progression of CKD.

Kommentare zum Review

Der Review schließt RCTs mit heterogener Studienpopulation ein; 6 RCTs sind für die Indikation einschlägig. Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die für die Indikation einschlägigen Studien.

3.3 Systematische Reviews

Chewcharat A et al., 2020 [1].

Febuxostat as a Renoprotective Agent for Treatment of Hyperuricemia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Fragestellung

the aim of this meta-analysis was to reevaluate the effects of febuxostat on kidney function in patients with hyperuricemia

Methodik

Population:

- Patienten mit Hyperurikämie mit und ohne CKD und Albuminurie (Subgruppenanalysen durchgeführt), aber nicht terminale Niereninsuffizienz

Intervention:

- Febuxostat (k.A. zur Dosierung)

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- Nierenfunktion (eGFR), Serum-Kreatinin, Albuminurie

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 31.7.2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Gemäß Cochrane Risk of Bias Tool 2.0

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 RCTs (N=2.141), davon 5 RCTs mit Patienten mit CKD Stadium ≥ 3 , 3 RCTs (N=236) mit Patienten zusätzlich mit Albuminurie

Charakteristika der Population:

- Altersspanne 52-70 J.

Qualität der Studien:

- Cochrane RoB 2.0:
 - 5 RCTs low risk of bias
 - Je 2 RCTs some concerns / high risk of bias

Studienergebnisse:

- Subgruppe mit CKD:

- eGFR: WMD = 2,69 mL/min/1,73m² [95% CI: 1,07;4,31]; p = 0,001, I² = 98,6%
- Serum-Kreatinin: WMD = -2,65 µmol/L [95% CI: -4,42; -0,80]; p = 0,005, I² = 0%
- Harnsäure: WMD = -223,64 µmol/L [95% CI: -251,01; -195,69]; p < 0,001, I² = 95,7%
- Subgruppe mit Albuminurie:
 - Albumin: WMD = -46,83 mg/gCr [95% CI: -128,14; 34,48]; p = 0,26, I² = 65,2%

Anmerkung/Fazit der Autoren

“Even though albuminuria had a lower trend in the febuxostat group when compared to the placebo, this was not statistically significant. Subgroup analysis limited to hyperuricemic patients with CKD also demonstrated the renoprotective effects of febuxostat as reflected by a higher eGFR and serum creatinine compared to placebo. Febuxostat was not associated with a significantly increased risk of major cardiovascular events, stroke, arrhythmias, joint pain or diarrhea.”

Kommentare zum Review

Ursachen der ausgeprägten Heterogenität in der Metaanalyse nicht untersucht/diskutiert

Publikationsbias nicht ausgeschlossen

Siehe auch: Pisano A et al. 2017 [6], Su X et al. 2017 [8], Zeng XX et al. 2018 [9]

Hu AM et al., 2020 [2].

Comparative effect of allopurinol and febuxostat on long-term renal outcomes in patients with hyperuricemia and chronic kidney disease: a systematic review

Fragestellung

“The objective of this systematic review is to assess the long-term renal outcomes of allopurinol compared with febuxostat in patients with hyperuricemia and CKD or kidney transplantation.“

Methodik

Population:

- Erwachsene mit CKD oder Nierentransplantation, Follow-up mind. 12 Monate

Intervention:

- Allopurinol

Komparator:

- Febuxostat

Endpunkte:

- eGFR, Kreatinin-Clearance, Serum-Kreatinin, Albuminurie, Inzidenz der Progression der CKD bzw. der terminalen Niereninsuffizienz

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche in allen relevanten Datenbanken inkl. Studienregister, durchgeführt am 16.12.2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- ROBINS-I (für non-RCTs), Ergebnisse als Supplement verfügbar

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 retrospektive Studien, davon eine mit Kontrollgruppe (N=311)

Charakteristika der Population:

- Altersspanne ca. 55 bis ca. 73 J., Patienten mit CKD Stadium 3b-5, eGFR zu Baseline 26-45 ml/min., Follow-up 1-5 J.

Qualität der Studien:

- Bewertung mit ROBINS-I:
 - Alle Studien mit serious risk of bias bewertet (Patienten nicht zeitgleich behandelt, sondern meistens sequentiell Allopurinol -> Febuxostat)

Studienergebnisse:

- eGFR (3 Studien):
 - Bei Patienten, die mit Febuxostat behandelt wurden, war die eGFR in allen 3 Studien am Ende des Beobachtungszeitraums entweder höher als bei Patienten, die mit Allopurinol

behandelt wurden, oder blieb konstant, während sie in der Vergleichsgruppe abnahm (multiple Regressionsanalysen adjustiert für relevante Confounder in 1 Studie durchgeführt)

- Serum-Kreatinin (3 Studien):
 - Bei Patienten, die mit Febuxostat behandelt wurden, war der Serum-Kreatininspiegel in allen 3 Studien am Ende des Beobachtungszeitraums signifikant niedriger
- Inzidenz von terminaler Niereninsuffizienz, definiert als eGFR-Reduktion >30% von Baseline oder eGFR <15 ml/min. oder Dialysepflichtigkeit (1 Studie):
 - Progressionsrisiko bei Patienten mit Febuxostat signifikant geringer als bei Patienten mit Allopurinol (Cox-Regressionanalyse, adjustiert für relevante Confounder, außer für Hypertonie)

Anmerkung/Fazit der Autoren

“Febuxostat may be more renoprotective than allopurinol in patients with both hyperuricemia and CKD based on evidence from small long-term retrospective studies with serious risk of bias.”

Unterschiede zwischen Febuxostat und Allopurinol bzgl. eGFR waren gering, klinische Relevanz unklar

Möglicherweise Effekt von Allopurinol unterschätzt

Kommentare zum Review

Ergebnisse zu Albuminurie nicht berichtet

Lin TC et al., 2019 [4].

Effects of febuxostat on renal function in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

to evaluate the efficacy and safety of febuxostat, a first line urate-lowering agent, in CKD patients with hyperuricemia

Methodik

Population:

- patients with CKD and hyperuricemia

Intervention:

- febuxostat

Komparator:

- Control (siehe Ergebnisteil)

Endpunkte:

- changes in serum uric acid (SUA), serum creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and any adverse effect

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, PubMed, EMBASE, and Cochrane databases until September 08, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 eligible trials with 1317 participants
- Most trials defined hyperuricemia as SUA ≥ 7.0 mg/dL
- The control group in most trials was administered placebos
- Two studies compared the efficacy and safety of febuxostat with allopurinol and 1 study compared with benzbromarone

Qualität der Studien:

- Six of the included studies were double-blind RCTs, whereas one was a single-blind RCT. Four studies used the open-label method in designing the RCTs, where all the outcomes except for adverse outcome reporting and blood pressure were measured through lab tests using blood and urine. One study was a sub-analysis of patients with CKD from a RCT (NUFLASH trial) in 2013. Three studies described the allocation concealment methods used. Methods used for outcome analysis were intention to treat (ITT) in three studies, modified

ITT in 4 studies, and per protocol in 4 studies. Safety outcomes were reported in nine RCTs comparing febuxostat with control.

- Regarding the risk of bias for each RCT, some of them had high risk of certain biases.

Studienergebnisse:

- A significant reduction in serum uric acid was found in the febuxostat treated group (weighted mean difference, -2.50 ; 95% CI, -3.35 to -1.66 ; I^2 : 97%).
- Also, a significant higher eGFR was found in the febuxostat treated group among CKD stage 3 and 4 patients (weighted mean difference, 3.66 ; 95% CI, 0.76 to 6.55 ; I^2 : 15%).
- No significant difference of major complication or death was identified between treatment and control groups

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis shows that other than its urate-lowering effect, febuxostat has a renoprotective effect in CKD patients. This study has provided us with greater insight into the causal relationship of hyperuricemia and CKD progression, and indicates a possible treatment for the aforementioned population. Febuxostat, apart from its urate-lowering effect, may be used in slowing the deterioration of patients with CKD. More RCTs with larger sample sizes and higher quality are required to clarify the role of febuxostat use in the progression of CKD.

Kommentare zum Review

- Siehe auch: Zeng X et al., 2018 [9]

3.5 Leitlinien

NICE, 2014 [5].

National Institute for Health and Care Excellence

Chronic kidney disease in adults: assessment and management (CG 182)

Zielsetzung/Fragestellung

“This guideline covers the care and treatment of people with, or at risk of developing, chronic kidney disease. It aims to prevent or delay the progression of chronic kidney disease, reduce or prevent the development of complications, and reduce the risk of cardiovascular disease.”

Methodik

Entwicklung der LL hier beschrieben: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-guidelines/how-we-develop-nice-guidelines>

Grundlage der Leitlinie

- Update der Erstfassung von 2008
- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz gemäß GRADE;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Auf Aktualität zuletzt im April 2017 geprüft

LoE

- “The certainty or confidence in the findings should be presented at outcome level using GRADE”

GoR

- “NICE reflects the strength of the recommendation in the wording (see section 9.2). NICE uses 'offer' (or words such as 'measure', 'advise', or 'refer') to reflect a strong recommendation, usually where there is clear evidence of benefit. NICE uses 'consider' to reflect a recommendation for which the evidence of benefit is less certain.”

Sonstige methodische Hinweise

keine

Defining progression

1.3.3 Define accelerated progression of CKD as:

a sustained decrease in GFR of 25% or more and a change in GFR category within 12 months or

a sustained decrease in GFR of 15 ml/min/1.73 m² per year. [new 2014]

1.3.4 Take the following steps to identify the rate of progression of CKD:

Obtain a minimum of 3 GFR estimations over a period of not less than 90 days.

In people with a new finding of reduced GFR, repeat the GFR within 2 weeks to exclude causes of acute deterioration of GFR – for example, acute kidney injury or starting renin–angiotensin system antagonist therapy. [2008, amended 2014]

1.3.5 Be aware that people with CKD are at increased risk of progression to end-stage kidney disease if they have either of the following:

a sustained decrease in GFR of 25% or more over 12 months or

a sustained decrease in GFR of 15 ml/min/1.73 m² or more over 12 months. [2008, amended 2014]

1.3.6 When assessing CKD progression, extrapolate the current rate of decline of GFR and take this into account when planning intervention strategies, particularly if it suggests that the person might need renal replacement therapy in their lifetime. [2008, amended 2014]

Pharmacotherapy

1.6.3 Offer a low-cost renin–angiotensin system antagonist to people with CKD and:

diabetes and an ACR of 3 mg/mmol or more (ACR category A2 or A3)

hypertension and an ACR of 30 mg/mmol or more (ACR category A3)

an ACR of 70 mg/mmol or more (irrespective of hypertension or cardiovascular disease)
[new 2014]

Einteilung der Proteinurie:

- A1: ACR <3 mg/mmol (<30mg/g)
- A2: ACR 3-29 mg/mmol (30-299mg/g)
- A3: ACR >30 mg/mmol (>300mg/g)

[ACR=Albumin:Creatinin Ratio]

Asymptomatic hyperuricaemia in CKD (full guideline, S. 360ff)

3 RCTs in der Zielpopulation ausgewertet:

Table 121: Clinical evidence profile: Allopurinol versus usual care

No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	No of patients		Effect		Quality	Importance
							Allopurinol ¹²⁶	Placebo or usual care	Relative (95% CI)	Absolute		
Renal progression - eGFR (final values) - 100mg (follow-up 12 months; Better indicated by higher values)¹²⁶												
1	Randomised trials	Serious (a)	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	None	57	56	-	MD 5.5 higher (0.59 to 10.51 higher)	LOW	CRITICAL
Renal progression - eGFR (change values) - 300mg (follow-up 9 months; Better indicated by higher values)^{126,187}												
1	Randomised trials	Very serious (a),(b)	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	None	67	53	-	MD 0 higher (3.35 lower to 3.35 higher)	LOW	CRITICAL
Renal progression - eGFR (final values) 100mg (follow-up mean 24 months; Better indicated by higher values)¹²⁶												
1	Randomised trials	Serious (a)	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	None	57	56	-	MD 6.3 higher (1.6 to 11 higher)	LOW	CRITICAL
Renal progression - end stage renal disease needing RRT^{126,375}												
2	Randomised trials	Very serious (a),(b)	No serious inconsistency	No serious indirectness	Very serious (d)	None	2/82 (2.4%)	2.8%	RR 1.01 (0.15 to 6.98)	0 more per 1000 (from 24 fewer to 167 more)	VERY LOW	CRITICAL
All-cause mortality^{126,187,375}												
3	Randomised trials	Very serious (a),(b)	No serious inconsistency	No serious indirectness	Very serious (d)	None	0/114 (0%)	2.9%	Peto Odds Ratio 0.14 (0.01 to 1.32)	25 fewer per 1000 (from 29 fewer to 9 more)	VERY LOW	CRITICAL
Cardiovascular events¹²⁶												
1	Randomised trials	Serious (b)	No serious inconsistency	No serious indirectness	Serious (c)	None	7/57 (12.3%)	26.8%	RR 0.46 (0.2 to 1.04)	145 fewer per 1000 (from 214 fewer to 11 more)	LOW	CRITICAL

Update 2014

a "Usual care" was not clearly described. Small, single centre, open labelled study.

b 14/67 (21%) did not complete study, no imputation. Methods including patient selection and method of randomisation not clearly described. "Double blinded" not described. Unclear if outcome assessors blinded. Baseline differences in diastolic blood pressure and diabetic nephropathy.

c The confidence interval crosses the minimum important difference in one direction.

d The confidence interval crosses the minimum important difference in both directions.

11.1.5 Evidence statements

Clinical

- For CKD progression measured by change in eGFR low quality evidence suggested that at doses of 100mg per day, allopurinol may be more effective than placebo in preventing decline in eGFR, however at doses of 300mg low quality evidence suggested no difference, and there appeared to be no difference in occurrence of ESRD requiring RRT from very low quality evidence.^{126,187,375}
- Very low quality evidence suggested that allopurinol is potentially more clinically effective when compared to placebo or usual care at reducing all-cause mortality, cardiovascular events and hospitalisation at 9-24 months; however the uncertainty of these effects was too large to make clear conclusions about clinical benefit.^{126,187,375}

No relevant studies of the clinical effectiveness of febuxostat in uric acid lowering were identified as this is a newer agent. Due to the limited amount and low quality of the evidence reviewed the GDG considered that the evidence precluded assessment of the clinical benefit or harm of allopurinol. There may be potential benefits that could be gained by uric acid lowering therapy, but the current evidence base did not allow sufficient assessment.

The evidence from up to two year outcomes indicated a trend showing some benefit of uric acid lowering therapy, but the three included trials were studies with a follow-up period of only 9-24 months. A follow-up period of 3-5 years would be preferred.

KDIGO, 2013 [3].

Kidney Disease – Improving Global Outcomes (KDIGO)

KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease

Zielsetzung/Fragestellung

The document aims to provide state-of-the-art guidance on the evaluation, management and treatment for all patients with CKD.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update der LL von 2002
- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz gemäß GRADE;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.
- OVERVIEW PROCESS
 - The guideline development process included the following steps:
 - Appointing Work Group members and the ERT
 - Discussing process, methods, and results
 - Developing and refining topics
 - Identifying populations, interventions or predictors, and outcomes of interest
 - Selecting topics for systematic evidence review
 - Standardizing quality assessment methodology
 - Developing and implementing literature-search strategies
 - Screening abstracts and retrieving full text articles on the basis of predefined eligibility criteria
 - Creating data extraction forms
 - Extracting data and performing critical appraisal of the literature
 - Grading the methodology and outcomes in individual studies
 - Tabulating data from individual studies into summary tables
 - Grading the strength of recommendations on the basis of the quality of evidence and other considerations
 - Finalizing guideline recommendations and supporting rationales
 - Sending the guideline draft for peer review to the KDIGO Board of Directors in January 2012 and for public review in May 2012

- Publishing the final version of the guideline

Recherche/Suchzeitraum:

- LL wurde im Nov. 2012 zuletzt aktualisiert

LoE/GoR entsprechend GRADE:

Table 41 | Final grade for overall quality of evidence

Grade	Quality of evidence	Meaning
A	High	We are confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
B	Moderate	The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
C	Low	The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
D	Very low	The estimate of effect is very uncertain, and often will be far from the truth.

Table 43 | KDIGO nomenclature and description for grading recommendations

Grade*	Implications		
	Patients	Clinicians	Policy
Level 1 'We recommend'	Most people in your situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not.	Most patients should receive the recommended course of action.	The recommendation can be evaluated as a candidate for developing a policy or a performance measure.
Level 2 'We suggest'	The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not.	Different choices will be appropriate for different patients. Each patient needs help to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences.	The recommendation is likely to require substantial debate and involvement of stakeholders before policy can be determined.

Abbreviation: KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

*The additional category "Not Graded" was used, typically, to provide guidance based on common sense or where the topic does not allow adequate application of evidence. The most common examples include recommendations regarding monitoring intervals, counseling, and referral to other clinical specialists. The ungraded recommendations are generally written as declarative statements, but are not meant to be interpreted as being stronger recommendations than Level 1 or 2 recommendations.

Risikoklassifikation:

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012

				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

Hyperuricemia

3.1.20: There is insufficient evidence to support or refute the use of agents to lower serum uric acid concentrations in people with CKD and either symptomatic or asymptomatic hyperuricemia in order to delay progression of CKD. (Not Graded)

Es werden mehrere kleine RCTs mit positiven Effekten der Therapie der asymptomatischen Hyperurikämie bei Patienten mit CKD mit oder ohne Diabetes mellitus mit Allopurinol beschrieben: Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1388–1393. Siu YP, Leung KT, Tong MK et al. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 51–59. Kanbay M, Huddam B, Azak A et al. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1887–1894. Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y et al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 1227–1233. Kao MP, Ang DS, Gandy SJ et al. Allopurinol benefits left ventricular mass and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1382–1389. Saito J, Matsuzawa Y, Ito H et al. The alkalizer citrate reduces serum uric acid levels and improves renal function in hyperuricemic patients treated with the xanthine oxidase inhibitor allopurinol. *Endocr Res* 2010; 35: 145–154. Malaguarnera M, Vacante M, Russo C et al. A single dose of rasburicase in elderly patients with hyperuricaemia reduces serum uric acid levels and improves renal function. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 737–742. Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD et al. Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial. *Hypertension* 2011; 58: 2–7.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 9 of 12, September 2020) am 07.09.2020

#	Suchfrage
1	[mh "Renal Insufficiency, Chronic"]
2	(renal OR kidney* OR nephrol*):ti,ab,kw
3	(disease* OR fail* OR insufficien* OR impairment* OR damage*):ti,ab,kw
4	(chronic* OR end-stage OR endstage):ti,ab,kw
5	(CKD OR CKF OR CRD OR ESRD):ti,ab,kw
6	[mh "kidney diseases"] AND chronic*:ti,ab,kw
7	{AND #2-#4}
8	[mh Albuminuria] OR albuminuri*:ti,ab,kw
9	[mh Hyperuricemia] OR hyperuric*mi*:ti,ab,kw
10	{OR #1, #5-#9}
11	#10 with Cochrane Library publication date from Sep 2015 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 07.09.2020

#	Suchfrage
1	renal insufficiency, chronic/TH
2	kidney*[tiab] OR nephrol*[tiab] OR renal*[tiab]
3	disease*[tiab] OR fail*[tiab] OR insufficien*[tiab] OR impairment*[tiab] OR damage*[tiab]
4	chronic*[tiab] OR end-stage[tiab] OR endstage[tiab]
5	CKD[tiab] OR CKF[tiab] OR CRD[tiab] OR ESRD[tiab]
6	kidney diseases/TH AND chronic*[tiab]
7	Albuminuria/TH OR albuminuri*[tiab]
8	Hyperuricemia/TH OR hyperuricemi*[tiab] OR hyperuricaemi*[tiab]
9	#2 AND #3 AND #4
10	#1 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
12	(#11) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR

	therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))))
13	((#12) AND ("2015/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 08.09.2020

#	Suchfrage
1	renal insufficiency, chronic[majr] OR chronic kidney failure[majr]
2	kidney*[tiab] OR nephrol*[tiab] OR renal*[tiab]
3	disease*[tiab] OR fail*[tiab] OR insufficien*[tiab] OR impairment*[tiab] OR damage*[tiab]
4	chronic*[tiab] OR end-stage[tiab] OR endstage[tiab]
5	#2 AND #3 AND #4
6	Albuminuria[majr] OR albuminuri*[tiab]
7	Hyperuricemia[majr] OR hyperuricemi*[tiab] OR hyperuricaemi*[tiab]
8	#1 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
10	((#9) AND ("2015/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Chewcharat A, Chen Y, Thongprayoon C, Harrison AM, Mao MA, Cheungpasitporn W.** Febuxostat as a Renoprotective Agent for Treatment of Hyperuricemia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Intern Med J* 2020 [Epub ahead of print].
2. **Hu AM, Brown JN.** Comparative effect of allopurinol and febuxostat on long-term renal outcomes in patients with hyperuricemia and chronic kidney disease: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2020 [Epub ahead of print].
3. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).** KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3(1):1-150.
4. **Lin TC, Hung LY, Chen YC, Lo WC, Lin CH, Tam KW, et al.** Effects of febuxostat on renal function in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(29):e16311.
5. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Chronic kidney disease in adults: assessment and management [online]. 01.2015. London (GBR): NICE; 2014. [Zugriff: 08.09.2020]. (Clinical guideline; Band 182). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182/resources/chronic-kidney-disease-in-adults-assessment-and-management-35109809343205>.
6. **Pisano A, Cernaro V, Gembillo G, D'Arrigo G, Buemi M, Bolignano D.** Xanthine Oxidase Inhibitors for Improving Renal Function in Chronic Kidney Disease Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* 2017;18(11):2283.
7. **Sampson AL, Singer RF, Walters GD.** Uric acid lowering therapies for preventing or delaying the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2017(10):Cd009460. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009460.pub2>.
8. **Su X, Xu B, Yan B, Qiao X, Wang L.** Effects of uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. *PLoS One* 2017;12(11):e0187550.
9. **Zeng XX, Tang Y, Hu K, Zhou X, Wang J, Zhu L, et al.** Efficacy of febuxostat in hyperuricemic patients with mild-to-moderate chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials: A PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(13):e0161.