

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Dapagliflozin (Forxiga<sup>®</sup> 5 mg/10 mg Filmtabletten)*

AstraZeneca GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 25.08.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	35
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	39
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	40

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ergebnisse der DAPA-CKD Studie auf Endpunktebene.....	14
Tabelle 1-8: Ergebnisse der IPD Metaanalyse (Gesamtpopulation aus DAPA-CKD und CKD-Subpopulationen aus DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF) auf Endpunktebene.....	18
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	38
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	39
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	39

## Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACE-I	ACE-Inhibitoren, ACE-Hemmer ( <i>Angiotensin-converting enzyme-inhibitor</i> )
ARB	Angiotensin-II-Rezeptorblocker
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	<i>Body Mass Index</i>
ca.	Circa
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CKD	Chronische Niereninsuffizienz ( <i>Chronic kidney disease</i> )
d. h.	Das heißt
eGFR	Geschätzte GFR ( <i>Estimated glomerular filtration rate</i> )
EQ-5D VAS	<i>EuroQoL 5 Dimensions Visual Analog Scale</i>
ESRD	Niereninsuffizienz im Endstadium ( <i>End-stage renal disease</i> )
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICD-10-GM	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, German Modification</i>
inkl.	Inklusive
IPD	<i>Individual Patient Data</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
KDQOL	<i>Kidney Disease Quality Of Life</i>
KI	Konfidenzintervall
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mg	Milligramm

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
min	Minute
mL	Milliliter
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RR	Relatives Risiko
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
SoC	<i>Standard of Care</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
UACR	Urin Albumin-Kreatinin-Quotient ( <i>Urine Albumin-to-Creatinine Ratio</i> )
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
vs.	<i>Versus</i>
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im vorliegenden Dossier wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	AstraZeneca GmbH
<b>Anschrift:</b>	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	AstraZeneca AB
<b>Anschrift:</b>	SE – 151 85 Södertälje Schweden



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Dapagliflozin
<b>Handelsname:</b>	Forxiga®
<b>ATC-Code:</b>	A10BX09
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	36988
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	PZN 10330224 PZN 10330218 PZN 16033349 PZN 16795243 PZN 16795272 PZN 10330193 PZN 10330230 PZN 10330201
<b>ICD-10-GM-Code</b>	N18.1, N18.2, N18.3, N18.4, N18.5, N18.8, N18.9, N19, I12.0, I13.1, I13.2
<b>Alpha-ID</b>	I86868, I115951, I86869, I115952, I86870, I115953, I86871, I115954, I86866, I115950, I87161, I19749, I95918, I19748, I95919, I75972, I20055, I111125, I19746, I87179, I86752, I111566, I95310, I26767, I26776, I26778, I86867, I26768, I26766, I100940, I100938, I100231, I26776, I100232, I100939, I100305, I101301, I95422, I67841, I101637, I101220, I95423, I116288, I116289, I92862
<p>Quellen: <a href="https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/block-n17-n19.htm#N18">https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/block-n17-n19.htm#N18</a>; <a href="https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/block-i10-i15.htm#I12">https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/block-i10-i15.htm#I12</a>; <a href="https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/downloads/?dir=alpha-id/">https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/downloads/?dir=alpha-id/</a></p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Forxiga <sup>®</sup> ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz (CKD).	05.08.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p>„Forxiga<sup>®</sup> ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.</li> <li>• zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes.“</li> </ul>	12.11.2012
<p>„Forxiga<sup>®</sup> ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus in Ergänzung zu Insulin bei Patienten mit einem BMI <math>\geq 27</math> kg/m<sup>2</sup>, wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert.“</p>	20.03.2019
<p>„Forxiga<sup>®</sup> ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.“</p>	03.11.2020
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Forxiga <sup>®</sup> ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz (CKD).	Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.  Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 27.07.2016 stattgefunden (Vorgangsnummer 2016-B-070). Der G-BA benannte als zVT von Dapagliflozin zur Behandlung der CKD:

- Eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Behandlung häufiger Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen.

Der G-BA konkretisierte zudem, dass folgende Arzneimittel zur Therapie ausgewählter Komorbiditäten bevorzugt angewendet werden sollten:

- Behandlung des Diabetes mellitus
  - Insulin (Humaninsulin)
- Behandlung der Hypertonie
  - ACE-I

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Bei Normotonie kann - unter Beachtung des Zulassungsstatus - gegebenenfalls eine Behandlung mit Ramipril oder Captopril angezeigt sein.
- Für Patienten, für die eine Therapie mit ACE-I nicht in Frage kommt, wurden zusätzlich ARBs als Bestandteil einer Standardtherapie angesehen.
- Therapie der Dyslipoproteinämie
  - 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-Inhibitoren
- Behandlung der Anämie
  - Bei symptomatischer renaler Anämie ist eine Therapie einzuleiten, um den Hämoglobinspiegel anzuheben.

AstraZeneca folgt der Festlegung der zVT des G-BA, der eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie zur Behandlung der CKD unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen bestimmt hat. Dies stimmt mit dem Stand der medizinischen Erkenntnisse und aktuellen Leitlinienempfehlungen überein.

In einer Überprüfung der zVT im Anschluss an die *Positive Opinion* des *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur für Dapagliflozin im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz, benannte der G-BA in der Sitzung vom 13.07.2021 die zVT:

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

Der G-BA konkretisierte dabei, dass nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Behandlung der CKD den Einsatz von ACE-I oder ARBs umfasst, sofern diese in Frage kommen und nicht kontraindiziert oder unverträglich sind. ACE-I oder ARBs sind somit (in der Therapiesituation der Zusatztherapie) in beiden Studienarmen einzusetzen. Dies steht im Einklang mit der Umsetzung der zVT in den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studien.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Für die Ableitung des Zusatznutzens wird die DAPA-CKD Studie herangezogen, die für die vorliegende Indikationserweiterung von Dapagliflozin zur Behandlung der CKD die maßgebliche Zulassungsstudie ist. Bei der DAPA-CKD Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3 Studie, in der Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit einer CKD, jeweils zusätzlich zu einer dem aktuellen medizinischen Erkenntnisstand entsprechenden patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC) der CKD mit besonderem Augenmerk auf relevante Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen, untersucht wurde.

Zusätzlich gehen die Ergebnisse der metaanalytischen Zusammenfassung (IPD Metaanalyse) aus der DAPA-CKD Studie und den CKD-Subpopulationen der Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF in die Bewertung des Zusatznutzens ein. Bei den Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF handelt es sich ebenfalls um doppelblinde, placebokontrollierte RCT der Phase 3 zu Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC. Die Ergebnisse der Gesamtpopulationen der DECLARE-TIMI 58 und der DAPA-HF wurden bereits zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin durch den G-BA in den Indikationen T2DM (DECLARE-TIMI 58, Vorgangsnummer 2019-07-01-D-461) und HFref (DAPA-HF, Vorgangsnummer 2020-12-01-D-613) herangezogen.

Neben der Gesamtpopulation der DAPA-CKD Studie werden für die vorliegende Nutzenbewertung in der Indikation CKD die Ergebnisse der jeweiligen CKD-Subpopulationen der Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF präsentiert. Orientierend an der KDIGO-Leitlinie liegt eine CKD vor, wenn die Patienten eine eGFR  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  und/oder eine UACR  $> 30 \text{ mg/g}$  aufweisen. Anhand dieser Kriterien wurden in der DECLARE-TIMI 58 Studie 5.916 Patienten (ca. 34 % bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie) identifiziert, bei denen neben einem T2DM auch eine CKD vorlag. In der Studie DAPA-HF wurden 1.926 Patienten (ca. 41 % bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie) identifiziert, die neben einer Herzinsuffizienz eine CKD aufwiesen. Die Ergebnisse der CKD-Subpopulationen der DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF auf Ebene der Einzelstudien sind ergänzend in Modul 4 dargestellt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusätzlich werden in Modul 4 ergänzend die Daten der renalen Sicherheitsstudien zu Dapagliflozin DELIGHT, DERIVE und MB102029 dargestellt. Hierbei handelt es sich ebenfalls um doppelblinde, placebokontrollierte RCT der Phase 3. Diese Studien waren darauf ausgelegt, die Sicherheit einer Behandlung mit Dapagliflozin bei Patienten mit T2DM und zusätzlicher, krankheitsbedingter Niereninsuffizienz zu bewerten. Da im Rahmen der Studien DELIGHT (N = 293), DERIVE (N = 321) und MB102029 (N = 169) keine patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte erhoben werden und die Aussagesicherheit der drei Studien aufgrund der kleinen Stichproben und der relativ kurzen Studienlaufzeit von 24 Wochen (DELIGHT und DERIVE) limitiert sind, werden die Ergebnisse dieser Studien nur supportiv dargestellt. Für die Studie MB102029 liegt zudem ein Datenschnitt zu Woche 104 vor, der ergänzend im Dossier dargestellt wird. Zusätzlich werden die Ergebnisse zur Sicherheit der Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 zu Woche 24 metaanalytisch im Dossier zusammengefasst.

Für die Ableitung des Zusatznutzen werden im vorliegenden Dossier primär die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie DAPA-CKD, sowie ergänzend die Ergebnisse der IPD Metaanalyse aus der Gesamtstudie DAPA-CKD und den CKD-Subpopulationen der Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF herangezogen.

Tabelle 1-7 zeigt die Studienergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens für die **DAPA-CKD Studie** auf Basis der Gesamtpopulation.

Tabelle 1-7: Ergebnisse der **DAPA-CKD Studie** auf Endpunktebene

Endpunkt	Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert <sup>a,b</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
<b>Veränderung der Mortalität<sup>c</sup></b>		
Gesamtmortalität	HR: 0,687 [0,533; 0,885]; p = 0,003	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Renale Mortalität	HR: 0,343 [0,069; 1,701]; p = 0,170	Kein Zusatznutzen belegt
CV-Mortalität	HR: 0,809 [0,583; 1,122]; p = 0,203	Kein Zusatznutzen belegt
<b>Gesamtfazit zur Mortalität</b>		<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>
<b>Morbidität</b>		
<b>Renale Morbidität</b>		
Kombinierter renaler Endpunkt aus ≥ 50%iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder CV-Tod	HR: 0,606 [0,507; 0,725]; p < 0,001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Kombinierter renaler Endpunkt aus ≥ 50%iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache	HR: 0,615 [0,521; 0,727]; p < 0,001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt</b>	<b>Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert<sup>a,b</sup></b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Kombinierter renaler Endpunkt aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod (ohne CV-Tod)	HR: 0,556 [0,452; 0,684]; p < 0,001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Kombinierter renaler Endpunkt aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod	HR: 0,662 [0,489; 0,896]; p = 0,007	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Erreichen einer $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR	HR: 0,534 [0,423; 0,672]; p < 0,001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Niereninsuffizienz im Endstadium (ESRD)	HR: 0,644 [0,505; 0,822]; p < 0,001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Erreichen einer anhaltenden eGFR von < 15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	HR: 0,668 [0,505; 0,884]; p = 0,004	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung	HR: 0,660 [0,485; 0,899]; p = 0,008	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Erhalt eines Nierentransplants	HR: 0,350 [0,093; 1,321]; p = 0,105	Kein Zusatznutzen belegt
Anteil an Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 4 übergegangen sind <sup>d</sup>	RR: 0,636 [0,490; 0,825]; p < 0,001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil an Patienten, die während der Studie in das CKD-Stadium 5 übergegangen sind <sup>e</sup>	RR: 0,700 [0,533; 0,919]; p = 0,010	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 30\%$ igen Reduzierung der eGFR	HR: 0,764 [0,672; 0,869]; p < 0,001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 40\%$ igen Reduzierung der eGFR	HR: 0,626 [0,527; 0,744]; p < 0,001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels	HR: 0,682 [0,494; 0,940]; p = 0,019	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Gesamtfazit zur renalen Morbidität</b>		<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>
<b>CV-Morbidität</b>		
Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder CV-Tod	HR: 0,711 [0,549; 0,919]; p = 0,009	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,510 [0,343; 0,759]; p < 0,001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
<b>Gesamtfazit zur CV-Morbidität</b>		<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>
<b>Gesamthospitalisierungen</b>		
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache	HR: 0,83 [0,74; 0,93]; p = 0,0011	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert <sup>a,b</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>		
Verschlechterung um 15 Punkte	RR: 0,879 [0,794; 0,973]; p = 0,012	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (KDQOL™-36 v.1.0)</b>		
Domäne „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“: Verschlechterung um 15 Punkte	RR: 0,870 [0,766; 0,987]; p = 0,030	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Nebenwirkungen</b>		
<b>Auftreten unerwünschter Ereignisse</b>		
Gesamtrate UE	RR: 0,950 [0,904; 0,999]; p = 0,044	Kein klinisch relevanter Unterschied
Gesamtrate schwere UE	RR: 0,938 [0,821; 1,072]; p = 0,347	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Gesamtrate SUE	RR: 0,881 [0,803; 0,967]; p = 0,007	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesamtrate SUE ohne krankheitsbezogene UE	RR: 0,883 [0,803; 0,970]; p = 0,009	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	RR: 0,959 [0,751; 1,226]; p = 0,740	Kein statistisch signifikanter Unterschied
SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben	RR: 0,887 [0,635; 1,239]; p = 0,483	Kein statistisch signifikanter Unterschied
UE, die zum Tod geführt haben	RR: 0,730 [0,543; 0,981]; p = 0,036	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
<b>UESI</b>		
Volumenmangel	RR: 1,429 [1,088; 1,876]; p = 0,010	Kein klinisch relevanter Unterschied
Renale Ereignisse	RR: 0,852 [0,688; 1,055]; p = 0,142	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Schwere Hypoglykämien	RR: 0,500 [0,264; 0,947], p = 0,030	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Diabetische Ketoazidosen	RR: 0,200 [0,010; 4,163]; p = 0,500	Kein statistisch signifikanter Unterschied
UE, die zu einer Amputation führen	RR: 0,939 [0,577; 1,528]; p = 0,801	Kein statistisch signifikanter Unterschied
<b>Schwere UE nach SOC und PT</b>		
In der Studie DAPA-CKD sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert <sup>a,b</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>SUE nach SOC und PT</b>		
SOC Herzerkrankungen	RR: 0,703 [0,566; 0,875]; p = 0,001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT Pneumonie	RR: 0,621 [0,411; 0,937]; p = 0,022	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR: 0,587 [0,406; 0,847]; p = 0,004	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	RR: 0,748 [0,587; 0,954]; p = 0,019	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Gesamtfazit unerwünschte Ereignisse</b>		<b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>
<p>a: Das HR sowie das zugehörige KI und der p-Wert wurden mittels <i>Cox-Proportional-Hazards</i>-Modell (Score-Test) unter Berücksichtigung des Behandlungsarms, stratifiziert nach den Strata zu Randomisierung (T2DM und UACR) und adjustiert bezüglich der eGFR zu <i>Baseline</i> berechnet.</p> <p>b: Für RR wurde das zweiseitige <i>Wald</i>-KI berechnet, der p-Wert zum RR wurde anhand des <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests ermittelt. Wenn der <i>Chi</i><sup>2</sup>-Tests die Konvergenz zur Normalität nicht erreicht, wurde der exakte <i>Fisher's</i> Test durchgeführt.</p> <p>c: Todesfälle aufgrund ungeklärter Ursache wurden als CV-Todesfälle, jedoch nicht als renale Todesfälle, gewertet.</p> <p>d: Patienten im CKD-Stadium 4 weisen eine eGFR von 15-29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und folglich eine schwerwiegend verminderte Nierenfunktion auf. Der Endpunkt betrachtet Patienten, die bei Randomisierung eine eGFR <math>\geq</math> 40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> aufwiesen.</p> <p>e: Patienten im CKD-Stadium 5 weisen eine eGFR &lt; 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und damit ein Nierenversagen auf.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Ergebnisse der IPD Metaanalyse aus der Gesamtpopulation der DAPA-CKD Studie und den CKD-Subpopulationen der Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF werden im Folgenden präsentiert. Die Ergebnisse zu den insgesamt 12.128 CKD-Patienten der drei Studien waren dabei stets gleichgerichtet und über alle drei Studien homogen, sodass die Ergebnisse metaanalytisch ausgewertet wurden. Tabelle 1-8 zeigt die Studienergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens für die **IPD Metaanalyse** aus der Gesamtpopulation der DAPA-CKD Studie und den CKD-Subpopulationen der Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse der **IPD Metaanalyse** (Gesamtpopulation aus DAPA-CKD und CKD-Subpopulationen aus DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF) auf Endpunktebene

<b>Endpunkt</b>	<b>Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert<sup>a,b</sup></b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Mortalität</b>		
<b>Veränderung der Mortalität<sup>c</sup></b>		
Gesamtmortalität	HR: 0,78 [0,70; 0,88]; p < 0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Renale Mortalität	HR: 0,50 [0,20; 1,23]; p = 0,1314	Kein Zusatznutzen belegt
CV-Mortalität	HR: 0,87 [0,75; 1,02]; p = 0,0797	Kein Zusatznutzen belegt
<b>Gesamtfazit zur Mortalität</b>		<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>
<b>Morbidität</b>		
<b>Renale Morbidität</b>		
Kombinierter renaler Endpunkt aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD, renalem Tod oder CV-Tod	HR: 0,71 [0,63; 0,79]; p < 0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Kombinierter renaler Endpunkt aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache	HR: 0,71 [0,64; 0,78]; p < 0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Kombinierter renaler Endpunkt aus $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD und renalem Tod (ohne CV-Tod)	HR: 0,56 [0,47; 0,66]; p < 0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Kombinierter renaler Endpunkt aus chronischer Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renalem Tod	HR: 0,69 [0,53; 0,90]; p = 0,0067	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Erreichen einer $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR	HR: 0,52 [0,43; 0,63]; p < 0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Niereninsuffizienz im Endstadium (ESRD)	HR: 0,67 [0,54; 0,84]; p = 0,0005	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Erreichen einer anhaltenden eGFR von < 15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	HR: 0,69 [0,53; 0,91]; p = 0,0088	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Erreichen einer chronischen Dialyse-Behandlung	HR: 0,68 [0,52; 0,90]; p = 0,0074	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Erhalt eines Nierentransplants	HR: 0,37 [0,10; 1,39]; p = 0,1411	Kein Zusatznutzen belegt
<b>Gesamtfazit zur renalen Morbidität</b>		<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert <sup>a,b</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>CV-Morbidität</b>		
Kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder CV-Tod	HR: 0,76 [0,68; 0,85]; p < 0,0001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,67 [0,57; 0,78]; p < 0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
<b>Gesamtfazit zur CV-Morbidität</b>		<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>
<b>Gesamthospitalisierungen</b>		
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache	HR: 0,88 [0,83; 0,93]; p < 0,0001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Nebenwirkungen</b>		
<b>Auftreten unerwünschter Ereignisse</b>		
Gesamtrate UE	RR: 0,97 [0,95; 1,00]; p = 0,0407	Kein klinisch relevanter Unterschied
Gesamtrate schwere UE	RR: 0,93 [0,87; 0,99]; p = 0,0157	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Gesamtrate SUE	RR: 0,92 [0,88; 0,96]; p = 0,0002	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	RR: 1,03 [0,91; 1,16]; p = 0,6838	Kein statistisch signifikanter Unterschied
SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben	RR: 0,86 [0,72; 1,03]; p = 0,0954	Kein statistisch signifikanter Unterschied
UE, die zum Tod geführt haben	RR: 0,81 [0,72; 0,91]; p = 0,0003	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
<b>UESI</b>		
Volumenmangel	RR: 1,20 [1,03; 1,39]; p = 0,0213	Kein klinisch relevanter Unterschied
Renale Ereignisse	RR: 0,83 [0,74; 0,93]; p = 0,0008	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schwere Hypoglykämien	RR: 0,60 [0,42; 0,85]; p = 0,0047	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Diabetischen Ketoazidosen	RR: 0,69 [0,42; 1,14]; p = 0,1454	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Genitalinfektionen	RR: 3,49 [2,33; 5,23]; p < 0,0001	Beleg für einen geringeren Nutzen <sup>d</sup>
UE, die zu einer Amputation führen	RR: 0,90 [0,69; 1,16]; p = 0,4081	Kein statistisch signifikanter Unterschied
<b>Schwere UE nach SOC und PT</b>		
SOC Herzerkrankungen	RR: 0,86 [0,77; 0,96]; p = 0,0054	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dapagliflozin + SoC vs. Placebo + SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert <sup>a,b</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>SUE nach SOC und PT</b>		
SOC Herzerkrankungen PT Herzinsuffizienz	RR: 0,75 [0,64; 0,88]; p = 0,0004	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR: 0,81 [0,67; 0,98]; p = 0,0284	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0,87 [0,78; 0,96]; p = 0,0064	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT Pneumonie	RR: 0,80 [0,65; 0,97]; p = 0,0249	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR: 0,72 [0,60; 0,87]; p = 0,0006	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	RR: 0,73 [0,62; 0,86]; p = 0,0001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT Akute Nierenschädigung	RR: 0,78 [0,61; 0,99]; p = 0,0453	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR: 0,71 [0,58; 0,86]; p = 0,0006	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Gesamtfazit unerwünschte Ereignisse</b>		<b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>
<p>Es werden nur Ergebnisse dargestellt, für die eine ausreichende Homogenität (<math>p &gt; 0,05</math>) zwischen den Studien in der IPD Metaanalyse vorlag.</p> <p>a: Das HR wurde mittels <i>Cox-Proportional-Hazards</i>-Modell mit dem Behandlungsarm und der Studie als Kovariaten berechnet. Der p-Wert wurde mittels Wald-Test berechnet.</p> <p>b: Für die Einzelstudien wurden das OR, RR und ARR 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 <i>Wald</i>-Methode wurde verwendet, um Konfidenzintervallgrenzen zu schätzen und die p-Werte zu berechnen.</p> <p>c: Todesfälle aufgrund ungeklärter Ursache wurden als CV-Todesfälle, jedoch nicht als renale Todesfälle, gewertet.</p> <p>d: In den Behandlungsgruppen wurden hauptsächlich nicht-schwerwiegende Ereignisse beobachtet. Bezüglich der schwerwiegenden Genitalinfektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95 %-KI]: 1,80 [0,35; 9,25]; p = 0,4790). Hierbei traten unter Dapagliflozin + SoC bei lediglich 5 Patienten (0,1 %) und unter Placebo + SoC bei lediglich 2 Patienten (0,0 %) ein Ereignis auf. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Nutzenkategorie Mortalität konnte in der **DAPA-CKD Studie** und in der **IPD Metaanalyse** jeweils eine statistisch signifikante, bisher nicht erreichte Reduktion der **Gesamtmortalität** unter Dapagliflozin + SoC bei CKD-Patienten gezeigt werden. In der DAPA-CKD Studie lag die relative Risikoreduktion gegenüber Placebo + SoC für die Gesamtmortalität bei 31,3 % und in der IPD Metaanalyse bei 32 %.

Zudem konnte für die folgenden kombinierten renalen Morbiditätsendpunkte in der **DAPA-CKD Studie** und der **IPD Metaanalyse** jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC gezeigt werden:

- **≥ 50%ige Reduzierung der eGFR, ESRD, renaler Tod oder CV-Tod** (DAPA-CKD: 39,4%ige relative Risikoreduktion; IPD Metaanalyse: 29%ige relative Risikoreduktion);
- **≥ 50%ige Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache** (DAPA-CKD: 38,5%ige relative Risikoreduktion; IPD Metaanalyse: 29%ige relative Risikoreduktion);
- **≥ 50%ige Reduzierung der eGFR, ESRD und renaler Tod (ohne CV-Tod)** (DAPA-CKD: 44,4%ige relative Risikoreduktion; IPD Metaanalyse: 44%ige relative Risikoreduktion);
- **Chronische Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renaler Tod** (DAPA-CKD: 33,8%ige relative Risikoreduktion; IPD Metaanalyse: 31%ige relative Risikoreduktion).

Auch für die Einzelkomponenten der kombinierten renalen Morbiditätsendpunkte, sowie der Niereninsuffizienz im Endstadium (ESRD) konnten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin + SoC gezeigt werden:

- **Erreichen einer ≥ 50%igen Reduzierung der eGFR** (DAPA-CKD: 46,6%ige relative Risikoreduktion; IPD Metaanalyse: 48%ige relative Risikoreduktion);
- **Niereninsuffizienz im Endstadium (ESRD)** (DAPA-CKD: 35,6%ige relative Risikoreduktion; IPD Metaanalyse: 33%ige relative Risikoreduktion).

Einzelkomponenten der ESRD:

- **Anhaltende eGFR von < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>** (DAPA-CKD: 33,2%ige relative Risikoreduktion; IPD Metaanalyse: 31%ige relative Risikoreduktion);
- **Chronische Dialyse-Behandlung** (DAPA-CKD: 34%ige relative Risikoreduktion; IPD Metaanalyse: 32%ige relative Risikoreduktion).

In der **DAPA-CKD Studie** konnte zudem gezeigt werden, dass statistisch signifikant weniger Patienten unter Dapagliflozin das **CKD-Stadium 4**, sowie das **CKD-Stadium 5** erreichten.

Die Verlangsamung bzw. Vermeidung des Fortschreitens der Niereninsuffizienz ist von hoher Patientenrelevanz und stellt ein wesentliches Therapieziel bei der Behandlung der CKD dar, da mit zunehmendem Nierenfunktionsverlust das Risiko für einen frühzeitigen Tod signifikant erhöht wird. Die Verschlechterung des Gesundheitszustandes kann häufig nur mittels Nierenersatztherapie (chronischer Dialyse oder Nierentransplantation) behandelt werden, was wiederum maßgeblich die Lebensqualität der betroffenen Patienten beeinträchtigt. Mit Dapagliflozin kann nicht nur das Risiko eines frühzeitigen Todes signifikant reduziert werden, sondern auch die Progression der Erkrankung im Sinne einer fortschreitenden Verschlechterung der Nierenfunktion verlangsamt und das Risiko für eine Niereninsuffizienz im Endstadium mit Dialysepflicht und dem Bedarf einer Nierentransplantation erheblich reduziert werden. Dies stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei der Behandlung der CKD dar.

Auch hinsichtlich der kardiovaskulären Morbiditätspunkte zeigten sich sowohl in der **DAPA-CKD Studie** als auch der **IPD Metaanalyse** statistisch signifikante Behandlungsvorteile unter Dapagliflozin + SoC:

- **Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder CV-Tod** (DAPA-CKD: 28,9%ige relative Risikoreduktion; IPD Metaanalyse: 24%ige relative Risikoreduktion);
- **Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz** (DAPA-CKD: 49%ige relative Risikoreduktion; IPD Metaanalyse: 33%ige relative Risikoreduktion).

Die Reduktion von kardiovaskulär bedingten Ereignissen ist in der vorliegenden Indikation besonders relevant, da CKD-Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse haben: etwa 50 % der Patienten mit CKD versterben bereits vor der Progression in das Endstadium der Niereninsuffizienz (ESRD) an kardiovaskulären Ereignissen. Die unter Dapagliflozin gezeigten Vorteile hinsichtlich der Reduktion von Herzinsuffizienz Hospitalisierungen stellen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

Hinsichtlich des allgemeinen **Gesundheitszustandes**, gemessen anhand des EQ-5D VAS, wurde in der **DAPA-CKD Studie** bei signifikant weniger Patienten unter Behandlung mit Dapagliflozin + SoC eine **Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes um mindestens 15 Punkte** gegenüber Placebo + SoC beobachtet.

Zudem konnte in der **DAPA-CKD Studie** gezeigt werden, dass die **Verschlechterung der Lebensqualität**, erhoben anhand des **KDQOL™ 36**, unter Dapagliflozin hinsichtlich der **Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben** signifikant verzögert werden konnte, was aufgrund des progredienten Charakters und der insbesondere in späteren Stadien der Erkrankung irreversiblen Schädigung der Niere mit Nierenersatztherapie (Dialyse oder Nierentransplantation) besonders relevant für die Patienten ist.

Im Rahmen der Sicherheitsanalysen der **DAPA-CKD Studie** und der **IPD Metaanalyse** wurden statistisch signifikant seltener **UE**, insbesondere **SUE** (DAPA-CKD: 12%ige relative Risikoreduktion; IPD Metaanalyse: 8%ige relative Risikoreduktion) und **schwere UE** (DAPA-CKD: 6%ige relative Risikoreduktion; IPD Metaanalyse: 7%ige relative Risikoreduktion) beobachtet. Das insgesamt deutlich geringere Risiko für das Auftreten von SUE unter Dapagliflozin + SoC zeigt sich unabhängig von der Überlegenheit bei den renalen Morbiditätsendpunkten, da auch für die SUE-Analysen ohne krankheitsbezogene renale Ereignisse weiterhin statistisch signifikante Vorteile vorliegen.

Zudem zeigten sich in der **DAPA-CKD Studie** und der **IPD Metaanalyse** statistisch signifikante Vorteile bei der **Gesamtrate an UE, die zum Tod geführt haben** (DAPA-CKD: 27%ige relative Risikoreduktion; IPD Metaanalyse: 19%ige relative Risikoreduktion), sowie bei einer Reihe von **SUE nach SOC und PT**:

- **SOC „Herzerkrankungen“** (DAPA-CKD [jegliches PT]: 30%ige relative Risikoreduktion; IPD Metaanalyse [PT „Herzinsuffizienz“]: 25%ige relative Risikoreduktion);
- **SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“** (DAPA-CKD: 41%ige relative Risikoreduktion; IPD Metaanalyse: 28%ige relative Risikoreduktion);
- **SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“** (DAPA-CKD: 25%ige relative Risikoreduktion; IPD Metaanalyse: 27%ige relative Risikoreduktion);
- **PT „Pneumonie“** (DAPA-CKD: 38%ige relative Risikoreduktion; IPD Metaanalyse: 20%ige relative Risikoreduktion);
- **SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“** (IPD Metaanalyse: 29%ige relative Risikoreduktion);
- **SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“** (IPD Metaanalyse: 13%ige relative Risikoreduktion);
- **PT „akute Nierenschädigung“** (IPD Metaanalyse: 22%ige relative Risikoreduktion);
- **SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“** (IPD Metaanalyse: 19%ige relative Risikoreduktion).



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der **DAPA-CKD Studie** und der **IPD Metaanalyse** konnten überdies auch statistisch signifikante Behandlungsvorteile für das Auftreten des UESI „**schwere Hypoglykämien**“ (DAPA-CKD: 50%ige relative Risikoreduktion; IPD Metaanalyse: 40%ige relative Risikoreduktion), und in der **IPD Metaanalyse** ein zusätzlicher Behandlungsvorteil hinsichtlich des Auftretens von renalen UESI (17%ige relative Risikoreduktion) gezeigt werden.

Die Ergebnisse der Sicherheitsanalysen der Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 bestätigen das bekannte Sicherheitsprofil von Dapagliflozin (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.3.1).

Insgesamt konnte durch die Behandlung mit Dapagliflozin eine in der vorliegenden Indikation bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine erhebliche Reduktion der Gesamtmortalität, eine Reduktion renaler und kardiovaskulärer Ereignisse, ein verbesserter allgemeiner Gesundheitszustand und eine verbesserte Lebensqualität, sowie eine bedeutsame Vermeidung von schwerwiegenden und schweren Nebenwirkungen gezeigt werden. Mit Dapagliflozin steht eine die Krankheitsprogression verzögernde Therapie zur Verfügung, die den betroffenen Patienten ein längeres Überleben und eine längere Zeit mit erhaltener gesundheitsbezogener Lebensqualität in Aussicht stellt. Gleichzeitig ist die Behandlung mit Dapagliflozin sicher und gut verträglich und steht im Einklang mit den Sicherheitsergebnissen aus früheren Studien zu Dapagliflozin.

Diese Ergebnisse konnten sowohl für die DAPA-CKD Studie als auch für die IPD Metaanalyse gezeigt werden, was die Robustheit der Ergebnisse verdeutlicht und eine hohe Aussagesicherheit (Beleg) bei der Ableitung des Zusatznutzens ermöglicht. Die IPD Metaanalyse erlaubt zudem eine Aussage zum Zusatznutzen von Dapagliflozin für ein, hinsichtlich der vorliegenden Nierenparameter und Komorbiditäten, breiteres Kollektiv an CKD-Patienten. So wurden im Rahmen der DAPA-CKD Studie Patienten mit einer eGFR  $\geq 25$ - $< 75$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und einer Albuminurie  $\geq 200$  mg/g eingeschlossen, die unterschiedliche Komorbiditäten wie T2DM, Hypertonus und Dyslipidämie aufweisen. In den Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF wurden die CKD Subpopulationen in Anlehnung an die KDIGO Leitlinie selektiert, und für die Studie DECLARE-TIMI 58 CKD-Patienten mit einer eGFR  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und/oder einer Albuminurie  $> 30$  mg/g untersucht, bei denen gleichzeitig auch ein T2DM vorlag, während in der DAPA-HF Studie Patienten mit einer eGFR  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> betrachtet wurden, bei denen gleichzeitig eine Herzinsuffizienz vorlag. Die Ergebnisse der drei Studien waren dabei stets gleichgerichtet und über alle drei Studien homogen, sodass die Ergebnisse metaanalytisch ausgewertet wurden.

*Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Forxiga <sup>®</sup> ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz (CKD).	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

**Mortalität**

Für die **Gesamt mortalität** zeigt sich in der **DAPA-CKD Studie** ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC (HR [95 %-KI]: 0,687 [0,533; 0,885]; p = 0,003). Im Verlauf der ca. zweijährigen Behandlung mit Dapagliflozin + SoC verstarben in der DAPA-CKD Studie insgesamt 101 Patienten (4,7 %). Unter einer Behandlung mit Placebo + SoC verstarben hingegen über den gleichen Zeitraum (mediane Expositionsdauer: 27,0 Monate) 146 Patienten (6,8 %). Dies entspricht einer für die Indikation bislang unerreichten 31,3%igen relativen Risikoreduktion und stellt eine große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer deutlichen Verlängerung der Überlebensdauer dar. Für den Endpunkt Gesamt mortalität ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin + SoC.

Die Ergebnisse der **IPD Metaanalyse** der Gesamtpopulation aus der DAPA-CKD Studie und der CKD-Subpopulationen aus den Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF bestätigen den für die Gesamtpopulation der DAPA-CKD Studie beobachteten Behandlungsvorteil im Hinblick auf die Gesamt mortalität. So zeigte sich in der **IPD Metaanalyse** für die Gesamt mortalität ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,70; 0,88]; p < 0,0001). Dies entspricht einer 22%igen relativen Risikoreduktion. Für den Endpunkt **Gesamt mortalität** ergibt sich in der IPD Metaanalyse ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Dapagliflozin + SoC. Für die renale und CV-Mortalität zeigten sich in der DAPA-CKD Studie und der IPD Metaanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezüglich der **Reduktion der Mortalität** ergibt sich insgesamt ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

### Morbidität

#### *Renale Morbidität*

In der Studie **DAPA-CKD** und in der **IPD Metaanalyse** zeigten sich hinsichtlich der renalen Morbidität statistisch signifikante Vorteile für folgende Endpunkte:

- **≥ 50%ige Reduzierung der eGFR, ESRD, renaler Tod oder CV-Tod (DAPA-CKD: 39,4%ige relative Risikoreduktion, HR [95 %-KI]: 0,606 [0,507; 0,725]; p < 0,001; IPD Metaanalyse: 29%ige relative Risikoreduktion, HR [95 %-KI]: 0,71 [0,63; 0,79]; p < 0,0001).** Es ergibt sich sowohl auf Basis der DAPA-CKD Studie als auch der IPD Metaanalyse jeweils ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.
- **≥ 50%ige Reduzierung der eGFR, ESRD und Tod jeglicher Ursache (DAPA-CKD: 38,5%ige relative Risikoreduktion, HR [95 %-KI]: 0,615 [0,521; 0,727]; p < 0,001; IPD Metaanalyse: 29%ige relative Risikoreduktion, HR [95 %-KI]: 0,71 [0,64; 0,78]; p < 0,0001).** Es ergibt sich sowohl auf Basis der DAPA-CKD Studie als auch der IPD Metaanalyse jeweils ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.
- **≥ 50%ige Reduzierung der eGFR, ESRD und renaler Tod (ohne CV-Tod) (DAPA-CKD: 44,4%ige relative Risikoreduktion, HR [95 %-KI]: 0,556 [0,452; 0,684]; p < 0,001; IPD Metaanalyse: 44%ige relative Risikoreduktion, HR [95 %-KI]: 0,56 [0,47; 0,66] p < 0,0001).** Es ergibt sich sowohl auf Basis der DAPA-CKD Studie als auch der IPD Metaanalyse jeweils ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.
- **Chronische Dialyse-Behandlung, Erhalt eines Nierentransplants oder renaler Tod (DAPA-CKD: 33,8%ige relative Risikoreduktion, HR [95 %-KI]: 0,662 [0,489; 0,896]; p = 0,007; IPD Metaanalyse: 31%ige relative Risikoreduktion, HR [95 %-KI]: 0,69 [0,53; 0,90]; p = 0,0067).** Es ergibt sich sowohl auf Basis der DAPA-CKD Studie als auch der IPD Metaanalyse jeweils ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Auch für die Einzelkomponenten der kombinierten renalen Morbiditätsendpunkte, sowie der Niereninsuffizienz im Endstadium (ESRD) konnten im Rahmen der **DAPA-CKD Studie** und der **IPD Metaanalyse** jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin + SoC gezeigt werden:

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- **Erreichen einer  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR (DAPA-CKD: 46,6%ige relative Risikoreduktion, HR [95 %-KI]: 0,534 [0,423; 0,672];  $p < 0,001$ ; IPD Metaanalyse: 48%ige relative Risikoreduktion, HR [95 %-KI]: 0,52 [0,43; 0,63];  $p < 0,0001$ ).** Die Verlangsamung bzw. Vermeidung des Fortschreitens der Niereninsuffizienz ist das maßgebliche Therapieziel der CKD, da mit dem Nierenfunktionsverlust das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse und für einen frühzeitigen Tod signifikant erhöht wird. Es ergibt sich sowohl auf Basis der DAPA-CKD Studie als auch der IPD Metaanalyse jeweils ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin.**
- **Niereninsuffizienz im Endstadium (ESRD) (DAPA-CKD: 35,6%ige relative Risikoreduktion, HR [95 %-KI]: 0,644 [0,505; 0,822];  $p < 0,001$ ; IPD Metaanalyse: 33%ige relative Risikoreduktion, HR [95 %-KI]: 0,67 [0,54; 0,84];  $p = 0,0005$ ).** Die Vermeidung einer Niereninsuffizienz im Endstadium ist von hoher Patientenrelevanz, da im ESRD das Risiko eines frühzeitigen Todes signifikant erhöht ist und die Verschlechterung des Gesundheitszustandes häufig nur mittels chronischer Dialyse-Behandlung oder einer Nierentransplantation behandelt werden kann, was wiederum maßgeblich die Lebensqualität der betroffenen Patienten verschlechtert. Für die signifikante Reduktion des Risikos des Fortschreitens der **Niereninsuffizienz in das Endstadium (ESRD)** ergibt sich sowohl auf Basis der DAPA-CKD Studie als auch der IPD Metaanalyse jeweils ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin.**

Entsprechend den Kriterien zur Definition einer Niereninsuffizienz im Endstadium (ESRD) wurden in der **DAPA-CKD Studie** und der **IPD Metaanalyse** auch die Einzelkomponenten der ESRD untersucht, für die sich ebenfalls Behandlungsvorteile zugunsten von Dapagliflozin zeigen:

- **Anhaltende eGFR von  $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  (DAPA-CKD: 33,2%ige relative Risikoreduktion, HR [95 %-KI]: 0,668 [0,505; 0,884];  $p = 0,004$ ; IPD Metaanalyse: 31%ige relative Risikoreduktion, HR [95 %-KI]: 0,69 [0,53; 0,91];  $p = 0,0088$ ).** Es ergibt sich sowohl auf Basis der DAPA-CKD Studie als auch der IPD Metaanalyse jeweils ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin.**
- **Chronische Dialyse-Behandlung (DAPA-CKD: 34%ige relative Risikoreduktion, HR [95 %-KI]: 0,660 [0,485; 0,899];  $p = 0,008$ ; IPD Metaanalyse: 32%ige relative Risikoreduktion, HR [95 %-KI]: 0,68 [0,52; 0,90];  $p = 0,0074$ ).** Es ergibt sich sowohl auf Basis der DAPA-CKD Studie als auch der IPD Metaanalyse jeweils ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin.**

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auch für weitere Endpunkte zum Fortschreiten der CKD-Erkrankung konnten statistisch signifikante Behandlungsvorteile von Dapagliflozin gezeigt werden. Für weitere renale Morbiditätsendpunkte, insbesondere das **Erreichen eines CKD-Stadiums 4** (RR [95 %-KI]: 0,636 [0,490; 0,825];  $p < 0,001$ ) und das **Erreichen eines CKD-Stadiums 5** (RR [95 %-KI]: 0,700 [0,533; 0,919];  $p = 0,010$ ) konnten ebenfalls statistisch signifikante Behandlungsvorteile von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden. Die Vermeidung der Verschlechterung der Nierenfunktion hin zu einem CKD-Stadium 4 oder CKD-Stadium 5 ist von hoher Patientenrelevanz, da hierdurch das Risiko für das Auftreten schwerer Komplikationen, u.a. schwerer kardiovaskulärer Ereignisse signifikant reduziert wird. Es ergibt sich jeweils ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin** gegenüber der zVT im Sinne einer deutlichen Verlangsamung der Krankheitsprogression.

Insgesamt ergibt sich in Bezug auf die **Verbesserung der renalen Morbidität** ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

***Kardiovaskuläre Morbidität***

Patienten mit Niereninsuffizienz weisen ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, wie beispielsweise das Auftreten einer Herzinsuffizienz auf. Daher wurde in der **DAPA-CKD Studie** und in der **IPD Metaanalyse** die kardiovaskuläre Morbidität anhand des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod untersucht.

In der **DAPA-CKD Studie** und der **IPD Metaanalyse** hatten unter der Behandlung mit Dapagliflozin + SoC statistisch signifikant weniger Patienten ein Ereignis des **kombinierten kardiovaskulären Endpunktes aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder CV-Tod** als unter Placebo + SoC (**DAPA-CKD**: 28,9%ige relative Risikoreduktion, HR [95 %-KI]: 0,711 [0,549; 0,919];  $p = 0,009$ ; **IPD Metaanalyse**: 34%igen relativen Risikoreduktion, HR [95 %-KI]: 0,76 [0,68; 0,85];  $p < 0,0001$ ). Es ergibt sich jeweils ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Für die Einzelkomponente **Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz** zeigte sich ebenfalls in der **DAPA-CKD Studie**, sowie der **IPD Metaanalyse** ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC (**DAPA-CKD**: 49%ige relative Risikoreduktion, HR [95 %-KI]: 0,510 [0,343; 0,759];  $p < 0,001$ ; **IPD Metaanalyse**: HR [95 %-KI]: 0,67 [0,57; 0,78];  $p < 0,0001$ ). In der DAPA-CKD Studie hatten 37 Patienten (1,7 %) im Dapagliflozin + SoC-Arm, bzw. 71 Patienten (3,3 %) im Placebo + SoC-Behandlungsarm ein Ereignis. In der IPD Metaanalyse hatten insgesamt 279 Patienten (4,6 %), bzw. 406 Patienten (6,7 %) im Placebo + SoC-Behandlungsarm ein Ereignis.

Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz stellen schwerwiegende Ereignisse dar, insbesondere da sie mit einer drastischen Verschlechterung der Symptomatik und einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergehen. Die Vermeidung einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ist von hoher klinischer Relevanz und sollte bei CKD-Patienten vor dem Hintergrund der bereits deutlich verschlechterten Prognose vermieden werden. Auf Basis der signifikanten Reduktion von Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen ergibt sich in Bezug auf die **Verbesserung der kardiovaskulären Morbidität** sowohl für die DAPA-CKD Studie als auch die IPD Metaanalyse jeweils ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

#### *Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS)*

Bei der CKD handelt es sich um eine kontinuierlich fortschreitende Erkrankung. Das Therapieziel ist es die Progression der Niereninsuffizienz zu verlangsamen bzw. aufzuhalten und dadurch eine weitere Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes und eine Verschlechterung belastender Krankheitssymptome zu verhindern.

Gemessen anhand des EQ-5D VAS wurde in der **DAPA-CKD Studie** bei signifikant weniger Patienten unter Behandlung mit Dapagliflozin + SoC eine **Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes um mindestens 15 Punkte** gegenüber Placebo + SoC beobachtet. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC (RR [95 %-KI]: 0,879 [0,794; 0,973];  $p = 0,012$ ). Aufgrund des progressiven Charakters der CKD verschlechtert sich der Gesundheitszustand der Patienten in der Regel kontinuierlich. Durch die Behandlung mit Dapagliflozin wird die Verschlechterung des Gesundheitszustandes aufgehalten, wodurch eine im Vergleich zur zVT deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erzielt wird. Hieraus ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

##### *Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (KDQOL™-36)*

Die Symptomatik der chronischen Niereninsuffizienz geht insbesondere in späten Stadien mit zum Teil schwerwiegenden Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher. In der **DAPA-CKD Studie** wurden die Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des krankheitsspezifischen Fragebogens KDQOL™-36 erhoben.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich für die **Verschlechterung der KDQOL™-36-Domäne „Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“ um mindestens 15 Punkte** ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil unter Dapagliflozin + SoC (RR [95 %-KI]: 0,870 [0,766; 0,987];  $p = 0,030$ ). Mit 17,1 % (367 Patienten) haben signifikant weniger Patienten unter Dapagliflozin + SoC eine krankheitsbedingte Verschlechterung ihres alltäglichen Lebens berichtet als unter Placebo + SoC mit 19,6 % (422 Patienten). Der Unterschied von 15 Punkten stellt eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung dar. Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die weiteren Domänen des KDQOL („Veränderung der PCS-Ausgangswerte“, „Veränderung der MCS-Ausgangswerte“, sowie „Symptome und Probleme der Niereninsuffizienz“) konnte unter Dapagliflozin + SoC zudem eine im Vergleich zu Placebo weniger starke Verschlechterung um 15 Punkte gezeigt werden. Der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant (vgl. hierzu Modul 4, Tabelle 4-80).

Die MMRM-basierte Auswertung der stetigen Veränderung des KDQOL zeigt über alle Domänen einen numerischen Behandlungsvorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC (vgl. hierzu Modul 4, Tabelle 4-81).

Dies zeigt, dass unter Behandlung mit Dapagliflozin + SoC die gesundheitsbezogene Lebensqualität von CKD-Patienten hinsichtlich der **„Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das tägliche Leben“** signifikant verbessert werden kann, und für weitere Domänen eine insgesamt längere Zeit mit erhaltener gesundheitsbezogener Lebensqualität ermöglicht wird.

Eine metaanalytische Zusammenfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand des EQ-5D und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des KDQOL<sup>TM</sup>-36 wurde nicht durchgeführt, da der EQ-5D und der KDQOL<sup>TM</sup>-36 jeweils nicht in allen drei Studien erhoben wurde.

### Unerwünschte Ereignisse

In der **DAPA-CKD Studie** zeigte sich für die **Gesamtrate der SUE** ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC (RR [95 %-KI]: 0,881 [0,803; 0,967]; p = 0,007). Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**. Auch für die **Gesamtrate der SUE ohne krankheitsbezogene (renale) UE** konnte in der **DAPA-CKD Studie** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin + SoC gezeigt werden (RR: 0,883 [0,803; 0,970]; p = 0,009). Die Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen stellt eine patientenrelevante Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

In der **IPD Metaanalyse** zeigte sich für die **Gesamtrate der schweren UE** ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin + SoC auf (RR [95 %-KI]: 0,93 [0,87; 0,99]; p = 0,0157) und somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**. Hinsichtlich der **Gesamtrate der SUE** konnte in der **IPD Metaanalyse** ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden (RR [95 %-KI]: 0,92 [0,88; 0,96]; p = 0,0002). Analog zum Ergebnis der DAPA-CKD Studie ergibt sich hieraus ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Hinsichtlich der **Gesamtrate von UE, die zum Tod geführt haben**, zeigte sich sowohl in der **DAPA-CKD Studie** als auch der **IPD Metaanalyse** jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC (**DAPA-CKD**: 27%ige relative Risikoreduktion, RR [95 %-KI]: 0,730 [0,543; 0,981];  $p = 0,036$ ; **IPD Metaanalyse**: 19%ige relative Risikoreduktion, RR [95 %-KI]: 0,81 [0,72; 0,91];  $p = 0,0003$ ). Es ergibt sich jeweils ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Neben den UE Gesamtraten wurden im Rahmen der **DAPA-CKD Studie** und der **IPD Metaanalyse** auch UESI erfasst. Für jegliche Ereignisse (RR [95 %-KI]: 1,429 [1,088; 1,876];  $p = 0,010$ ) sowie nicht-schwere Ereignisse des UESI „**Volumenmangels**“ (RR [95 %-KI]: 1,487 [1,123; 1,969];  $p = 0,005$ ) wurden in der **DAPA-CKD Studie** statistisch signifikant häufiger Ereignisse unter Dapagliflozin + SoC beobachtet. Die **IPD Metaanalyse** zeigt für das UESI „**Volumenmangel**“ ebenfalls statistisch signifikant häufiger Ereignisse unter Dapagliflozin + SoC (RR [95 %-KI]: 1,20 [1,03; 1,39];  $p = 0,0213$ ). Da der Unterschied lediglich für jegliche Ereignisse und nicht-schwere Ereignisse vorlag, und für die schweren bzw. schwerwiegenden Ereignisse des UESI „**Volumenmangels**“ kein signifikanter Unterschied beobachtet wurde, ist das Ergebnis als nicht klinisch relevant zu bewerten.

Für das UESI „**renale Ereignisse**“ zeigte sich in der **DAPA-CKD Studie** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 %-KI]: 0,852 [0,688; 1,055];  $p = 0,142$ ). In der **IPD Metaanalyse** konnte hingegen für das UESI „**renale Ereignisse**“ (RR [95 %-KI]: 0,83 [0,74; 0,93];  $p = 0,0008$ ) ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden. Dies entspricht einer 17%igen relativen Risikoreduktion. Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Für das UESI „**schwere Hypoglykämien**“ zeigte sich sowohl in der **DAPA-CKD Studie** als auch der **IPD Metaanalyse** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin + SoC (**DAPA-CKD**: RR [95 %-KI]: 0,500 [0,264; 0,947];  $p = 0,030$ ; **IPD Metaanalyse**: RR [95 %-KI]: 0,60 [0,42; 0,85];  $p = 0,0047$ ). Dies entspricht einer 50%igen, bzw. einer 40%igen relativen Risikoreduktion für das Auftreten von schweren Hypoglykämien. Es ergibt sich jeweils ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

Für das UESI „**Genitalinfektionen**“ wurden in der **IPD Metaanalyse** signifikant häufiger Ereignisse unter Dapagliflozin + SoC beobachtet (RR [95 %-KI]: 3,49 [2,33; 5,23];  $p < 0,0001$ ). Dieser Unterschied zeigte sich jedoch nicht für die schweren bzw. schwerwiegenden Ereignisse.

Jegliche UE nach SOC und PT, unabhängig vom Schweregrad, sowie schwere UE nach SOC und PT bei denen statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auftraten sind für die DAPA-CKD Studie in Tabelle 1-7 und für die IPD Metaanalyse in Tabelle 1-8 dargestellt.



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei SUE nach SOC und PT zeigten sich im Rahmen der DAPA-CKD Studie ausschließlich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin + SoC für die folgenden Endpunkte:

- **SOC „Herzerkrankungen“** (RR [95 %-KI]: 0,703 [0,566; 0,875]; p = 0,001 - 30%ige relative Risikoreduktion). Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- **PT „Pneumonie“** (RR [95 %-KI]: 0,621 [0,411; 0,937]; p = 0,022 - 38%ige relative Risikoreduktion). Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- **SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“** (RR [95 %-KI]: 0,587 [0,406; 0,847]; p = 0,004 - 41%ige relative Risikoreduktion). Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- **SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“** (RR [95 %-KI]: 0,748 [0,587; 0,954]; p = 0,019 - 25%ige relative Risikoreduktion). Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

In der IPD Metaanalyse zeigten sich ebenfalls ausschließlich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin + SoC für die folgenden SUE nach SOC und PT (es werden nur Ergebnisse aufgeführt, bei denen eine hinreichende Homogenität ( $p > 0,05$ ) zwischen den Studien in der IPD Metaanalyse vorlag):

- **PT „Herzinsuffizienz“** (RR [95 %-KI]: 0,75 [0,64; 0,88]; p = 0,0004 - 25%ige relative Risikoreduktion). Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- **SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“** (RR [95 %-KI]: 0,87 [0,78; 0,96]; p = 0,0064 - 13%ige relative Risikoreduktion). Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- **PT „Pneumonie“** (RR [95 %-KI]: 0,80 [0,65; 0,97]; p = 0,0249 - 20%ige relative Risikoreduktion). Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- **SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“** (RR [95 %-KI]: 0,72 [0,60; 0,87]; p = 0,0006 - 28%ige relative Risikoreduktion). Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- **SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“** (RR [95 %-KI]: 0,73 [0,62; 0,86]; p = 0,0001 - 27%ige relative Risikoreduktion). Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- **PT „Akute Nierenschädigung“** (RR [95 %-KI]: 0,78 [0,61; 0,99]; p = 0,0453 - 22%ige relative Risikoreduktion). Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- **SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“** (RR [95 %-KI]: 0,71 [0,58; 0,86]; p = 0,0006 - 29%ige relative Risikoreduktion). Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- **SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“** (RR [95 %-KI]: 0,81 [0,67; 0,98]; p = 0,0284 - 19%ige relative Risikoreduktion). Es ergibt sich ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Aufgrund der relevanten Vermeidung von schwerwiegenden und schweren Nebenwirkungen, sowie einer Reduktion von UE, die zum Tod führten, ergibt sich in der Gesamtschau der UE, sowohl auf Basis der Ergebnisse der **DAPA-CKD Studie** als auch der **IPD Metaanalyse** ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin**.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

In der **DAPA-CKD Studie** und der **IPD Metaanalyse** aus der Gesamtpopulation der DAPA-CKD Studie und den CKD-Subpopulationen aus den Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF zeigte sich hinsichtlich der **Reduktion der Gesamtmortalität** ein bislang nicht erreichter statistisch signifikanter Vorteil durch die Behandlung mit Dapagliflozin, dessen Ausmaß als erheblicher Zusatznutzen einzustufen ist.

Zudem zeigen sich in der **DAPA-CKD Studie** und der **IPD Metaanalyse** erhebliche Behandlungsvorteile bei den **renalen Morbiditätsendpunkten**, insbesondere hinsichtlich der  $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR, sowie dem Erreichen einer ESRD inkl. der Einzelkomponenten einer anhaltenden eGFR von  $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  und chronischer Dialyse-Behandlung, sowie in der DAPA-CKD Studie für die Reduktion des Risikos des Fortschreitens der Erkrankung in das CKD-Stadium 4 und 5.

Auch hinsichtlich der **kardiovaskulären Morbidität** (Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, sowie kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder CV-Tod) konnte in der **DAPA-CKD Studie** und **IPD Metaanalyse** jeweils ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von erheblichem Ausmaß zugunsten von Dapagliflozin gezeigt werden.

Die in der **DAPA-CKD Studie** und **IPD Metaanalyse** gezeigte erhebliche Reduktion der renalen und kardiovaskulären Morbidität ist insbesondere vor dem Hintergrund des progredienten Charakters und der Schwere der CKD-Erkrankung als bislang unerreichte und patientenrelevante Verbesserung des therapeutischen Nutzens zu bewerten. Die progressive Verschlechterung der Nierenfunktion erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen und den frühzeitigen Tod signifikant und kann bei CKD-Patienten überdies zu schwerwiegenden Symptomen führen. Insbesondere das Fortschreiten der Erkrankung zur ESRD mit Nierenersatztherapie (Dialyse oder Nierentransplantation) erhöht das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse sowie an diesen zu versterben.

Im Einklang mit Ergebnissen aus früheren Studien ist die Behandlung mit Dapagliflozin zudem sicher und gut verträglich. Im Rahmen der Sicherheitsanalyse der **DAPA-CKD Studie**, sowie der **IPD Metaanalyse**, zeigten sich überwiegend deutliche Behandlungsvorteile für Dapagliflozin gegenüber der zVT, insbesondere hinsichtlich der Reduktion von SUE und UE, die zum Tod geführt haben, sowie für einige UESI und SUE nach SOC und PT.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auch die Ergebnisse der Sicherheitsanalysen der Studien DELIGHT, DERIVE und MB102029 bestätigen das bekannte Sicherheitsprofil von Dapagliflozin (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.3.1).

Insgesamt ist festzuhalten, dass auf Basis der Ergebnisse der **DAPA-CKD Studie**, sowie der **IPD Metaanalyse** aus der Gesamtpopulation der DAPA-CKD Studie und den CKD-Subpopulationen der Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF Patienten, die bereits eine optimierte Standardbehandlung der Niereninsuffizienz erhalten, durch die zusätzliche Gabe von Dapagliflozin von einer erheblichen Reduktion der Gesamtsterblichkeit profitieren. Die Krankheitsprogression verlangsamt sich, was sich in der DAPA-CKD Studie und der IPD Metaanalyse neben dem Effekt auf die Mortalität insbesondere auch in einem signifikant geringeren Risiko des Erreichens einer ESRD, sowie von Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen, welche ihrerseits auch wieder prognoseverschlechternd sind, manifestiert. In der DAPA-CKD Studie konnte überdies eine signifikante Risikoreduktion hinsichtlich der Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS), sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KDQOL™-36) unter Dapagliflozin gezeigt werden. Unter Dapagliflozin wurden außerdem deutlich seltener SUE beobachtet. In der Gesamtschau konnte durch die **DAPA-CKD Studie** gezeigt werden, dass der Vielzahl von Vorteilen keine klinisch relevanten Nachteile entgegenstehen. Die Ergebnisse der DAPA-CKD Studie werden durch die Ergebnisse der **IPD Metaanalyse** aus der Gesamtpopulation der DAPA-CKD Studie und den CKD-Subpopulationen der Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-HF bestätigt, was die Robustheit der Ergebnisse verdeutlicht und die Aussagesicherheit eines Beleges bei der Ableitung des Zusatznutzens ermöglicht. Die Ergebnisse zu den insgesamt 12.128 CKD-Patienten der drei Studien waren dabei stets gleichgerichtet und über alle drei Studien homogen, was ebenfalls die Robustheit und Aussagesicherheit der Ergebnisse verdeutlicht.

Durch die Behandlung mit Dapagliflozin kann eine nachhaltige und in der vorliegenden Indikation bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine relevante Verringerung der Gesamtmortalität, eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine relevante Verbesserung der Krankheitssymptomatik, ein verbesserter allgemeiner Gesundheitszustand und eine verbesserte Lebensqualität, sowie eine bedeutsame Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen gezeigt werden. Bislang waren keine Therapien für die übergeordnete Behandlung aller Erkrankungen, die unter der Bezeichnung CKD zusammengefasst werden, zugelassen, die zu einer patientenrelevanten Verlangsamung der Krankheitsprogression bzw. deutlichen Reduktion der Mortalität führen.

Mit Dapagliflozin steht damit eine die Krankheitsprogression verzögernde Therapie zur Verfügung, die den betroffenen Patienten ein längeres Überleben und eine längere Zeit mit erhaltener gesundheitsbezogener Lebensqualität in Aussicht stellt. Für die Behandlung der CKD mit Dapagliflozin ergibt sich auf Basis der Ergebnisse der DAPA-CKD Studie und der IPD Metaanalyse im Vergleich zur zVT insgesamt **ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die CKD ist eine chronisch progrediente Erkrankung, bei der es zu pathologischen Strukturveränderungen kommt und die Niere somit ihre natürliche Funktion kontinuierlich verliert. Weiterhin ist die CKD eine übergeordnete Bezeichnung für Erkrankungen, bei denen heterogene Ursachen zu persistierenden pathologischen Anomalitäten der Nierenfunktion führen, die mit einem erhöhten Risiko für CV-Ereignisse, einem Fortschreiten der Niereninsuffizienz zur ESRD mit erforderlicher Nierenersatztherapie (Dialyse oder Nierentransplantation) und vorzeitigem Tod einhergehen. Dieser Funktionsverlust erfolgt oft schleichend und kann sich über Monate bis Jahre hinziehen. Die verbleibenden gesunden Nephrone können die Nierenfunktionen über einen längeren Zeitraum durch Überkompensation ausgleichen, bis sie letztendlich durch die Überbeanspruchung absterben. Aus diesem Grund bleibt die Erkrankung häufig unbemerkt.

Gemäß der international gültigen Leitlinie der KDIGO von 2012 liegt per definitionem eine CKD vor, wenn über mehr als drei Monate eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- eine GFR  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (als Marker für eine relevante Einschränkung der Nierenfunktion),
- eine Albuminurie mit einer UACR  $\geq 30$  mg/g (als Marker für einen strukturellen renalen Schaden),
- oder wenn andere Befunde einen Nierenschaden anzeigen (basierend auf Anomalitäten im Harnsediment, Bildgebung oder Biopsie)

Die Zielpopulation gemäß Zulassung ergibt sich aus der Fachinformation von Forxiga<sup>®</sup>:

„Forxiga<sup>®</sup> ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der CKD“.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin wird im vorliegenden Dossier primär die DAPA-CKD Studie herangezogen, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin bei Erwachsenen mit CKD gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer dem aktuellen medizinischen Erkenntnisstand entsprechenden patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC) der CKD, untersucht wurde. Die Patienten der DAPA-CKD Studie erhielten zu Studienbeginn bereits eine optimierte Standardbehandlung der Niereninsuffizienz bzw. relevanter Komorbiditäten und Begleiterkrankungen (zu Baseline erhielten rund 97 % der Patienten einen ACE-I oder ARB). Zusätzlich werden für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der metaanalytischen Zusammenfassung der Gesamtpopulation der DAPA-CKD Studie mit den Ergebnissen der CKD-Subpopulationen der DECLARE-TIMI 58 Studie und der DAPA-HF Studie herangezogen.

Die Ergebnisse der Studienpopulationen der DECLARE-TIMI 58 und der DAPA-HF wurden bereits zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin in den Indikationen T2DM (DECLARE-TIMI 58, Vorgangsnummer 2019-07-01-D-461) und HFrEF (DAPA-HF, Vorgangsnummer 2020-12-01-D-613) durch den G-BA herangezogen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der jeweiligen CKD-Subpopulationen, definiert anhand einer eingeschränkten eGFR ( $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) und/oder einer Albuminurie (UACR  $> 30 \text{ mg/g}$ ), für die metaanalytische Zusammenfassung mit der DAPA-CKD berücksichtigt.

Die für die Nutzenbewertung herangezogenen Studienpopulationen bilden vollumfänglich die in der Zulassung von Forxiga<sup>®</sup> definierte Zielpopulation ab.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Die CKD ist eine chronisch-progrediente Erkrankung der Niere, die unbehandelt häufig in eine Niereninsuffizienz im Endstadium (ESRD) fortschreitet. Die ESRD ist mit schwerwiegenden Symptomen und einschneidenden Therapiemaßnahmen wie einer chronischen Dialyse und/oder der Notwendigkeit einer Nierentransplantation verbunden, was mit starken Einschränkungen der Lebensqualität der betroffenen Patienten assoziiert ist. Auch das Risiko frühzeitig zu versterben, steigt für CKD-Patienten mit sinkender renaler Funktion signifikant an.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Des Weiteren weisen CKD-Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden kardiovaskulären Folgeerkrankungen wie z. B. schwer kontrollierbarem Bluthochdruck, Herzinfarkt, Herzversagen oder Schlaganfall auf. Das Risiko von CKD-Patienten an CV-Folgeerkrankungen zu versterben, ist dabei sogar deutlich höher als das Risiko eine ESRD zu erreichen oder aufgrund renaler Ursachen zu versterben, da CV-Komplikationen meist früher auftreten. Das Vorliegen von häufigen Begleiterkrankungen der CKD wie Diabetes mellitus, Hypertonus, Dyslipidämie, oder Anämie verschlechtert meist zusätzlich die Prognose der betroffenen Patienten.

Das Ziel der Therapie einer CKD ist einerseits das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen und damit die Gesamtsterblichkeit zu reduzieren, und andererseits das Risiko für kardiovaskuläre als auch renale Komplikationen, die ihrerseits wiederum prognoseverschlechternd sind, 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. Bislang waren keine Therapien für die übergeordnete Behandlung aller Erkrankungen, die unter der Bezeichnung CKD zusammengefasst werden, zugelassen, die zu einer zufriedenstellenden Verlangsamung der Krankheitsprogression bzw. deutlichen Reduktion der Mortalität führen. Zudem besteht eine Diskrepanz zwischen den Therapieempfehlungen, den zugelassenen Therapieoptionen und dem zu erwartenden Therapieerfolg. So wird die Grunderkrankung CKD aktuell primär durch den Einsatz der Blutdrucksenker ACE-I oder ARB behandelt.

Dapagliflozin kann zusätzlich zur bereits bestehenden, umfassenden Versorgung der Symptome und Komorbiditäten gezielt zur Reduktion der Gesamtsterblichkeit, sowie zur Verbesserung der renalen und kardiovaskulären Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bei gleichzeitig seltener auftretenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, eingesetzt werden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Forxiga <sup>®</sup> ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz (CKD).	2.520.230-3.409.187
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Forxiga <sup>®</sup> ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz (CKD).	Gesamte Zielpopulation	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	2.520.230-3.409.187
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Forxiga <sup>®</sup> ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz (CKD).	615,70 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Forxiga <sup>®</sup> ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz (CKD).	Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen.	Patienten mit einer CKD (Zielpopulation)	Patientenindividuell unterschiedlich

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

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

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

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

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

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

Es wird keine Dosisanpassung aufgrund des Alters empfohlen.

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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