

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dapagliflozin
Neues Anwendungsgebiet: Chronische
Niereninsuffizienz (CKD)**

Berlin, den 20. Dezember 2021

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz (CKD)) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1250,

Auftrag: A21-109, Version 1.0, Stand: 29.11.2021:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5040/2021-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dapagliflozin-713.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2021-09-01-D-713:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/734/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
Arzneimittel	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	4
Eingeschlossene Studien	6
Studiendesign	6
Studiendauer	6
Studienpopulation	6
Einschlusskriterien	6
Ausschlusskriterien (Auswahl)	6
Dosierung	7
Primärer Endpunkt	7
Patientencharakteristika	7
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung	8
Endpunkte (Dapagliflozin vs. Placebo)	10
Gesamtmortalität	10
Primärer Endpunkt („renale Morbidität“)	10
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	10
Sicherheit	11
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	11
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)	11
Volumenmangel (jeglicher Schwere)	11
Volumenmangel (schwerwiegend)	11
Hypoglykämien (schwerwiegend)	11
UE, die eine Infektion im Genitalbereich oder nekrotisierende Fasciitis anzeigen	11
Genitalinfektionen	11
Diabetische Ketoazidosen	11
Bewertung von Effektivität und Sicherheit	11
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	13
Fazit	13
Literaturverzeichnis	13

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

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):

- eGFR (geschätzte GFR) $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
- Albuminurie mit einer UACR (Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient) $\geq 30 \text{ mg/g}$
- Nachweis eines strukturellen Nierenschadens durch Urinsediment, Bildgebung oder Biopsie

Ein irreversibler Schaden der Nierenfunktion liegt bei einer länger als drei Monate anhaltenden eGFR von $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vor und wird als ESRD („end-stage renal disease“, Niereninsuffizienz im Endstadium) bezeichnet. Die ESRD ist verbunden mit einem erhöhten Risiko für kardio-vaskuläre Komplikationen sowie einer insgesamt deutlich erhöhten Mortalität.

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 tubulo-interstitielle Nierenerkrankungen (2).

Arzneimittel

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.

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

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Dapagliflozin wird bewertet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CKD. Die ZVT des G-BA ist in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S.3, S. 12]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dapagliflozin

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

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.

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.

ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme; AT1: Angiotensin-1

Die medikamentöse Therapie der CKD konzentriert sich auf die Behandlung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie und Anämie.

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.

Nationale und internationale Leitlinien empfehlen übereinstimmend ACE(Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer oder ARB (Angiotensinrezeptorblocker) als Mittel der Wahl bei 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).

Eingeschlossene Studien

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). [IQWiG Dossierbewertung, S. 13–23; Dossier pU, Modul 4A, S. 57–58, S. 138–158, S. 160–189]

Die folgenden Studiencharakteristika beziehen sich auf die für die Nutzenbewertung zentrale Studie **DAPA-CKD**:

Studiendesign

- doppelblinde, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Dapagliflozin mit Placebo im Verhältnis 1:1

Studiendauer

- Screening 14 ± 7 Tage, Nachbeobachtung sechs Wochen
- 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

Studienpopulation

- 4304 Patientinnen und Patienten

Einschlusskriterien

- 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

Ausschlusskriterien (Auswahl)

- Typ-1-Diabetes
- polyzystische Nierenerkrankung
- Lupusnephritis oder ANCA(Antineutrophile cytoplasmatische Antikörper)-assoziierte Vaskulitis

Dosierung

- Dapagliflozin 10 mg oder Placebo einmal täglich oral als Tablette

Primärer Endpunkt

- „renale Morbidität“, kombinierter Endpunkt aus einer anhaltenden Verringerung der eGFR ≥ 50 %, dem Eintreten einer terminalen Niereninsuffizienz (definiert als anhaltende Abnahme der eGFR auf < 15 ml/min/1,73 m², chronische Dialyse oder Nierentransplantation) oder renal oder kardiovaskulär bedingtem Tod

Patientencharakteristika

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.

Tabelle 2: Patientencharakteristika in der Studie DAPA-CKD (Baseline)

	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)
diastolischer Blutdruck, MW (SD) [mmHg]	78 (11)	78 (10)

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; UACR (Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient)

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.

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.

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Entsprechend der Vorgabe des G-BA soll die ZVT folgende Punkte erfüllen: [IQWiG Dossierbewertung, S. 13–15; Dossier pU, Modul 4A, S. 138–158, S. 160–189]

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

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.

Der HbA_{1c}-Wert beträgt in der Studie DAPA-CKD bei Studienbeginn durchschnittlich 7,80 % (Dapagliflozin) bzw. 7,76 % (Placebo). In 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.

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.

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).

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 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).

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.“

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.

Trotz dieser abweichenden Argumentation stimmt die AkdÄ dem IQWiG darin zu, die Studie DECLARE-TIMI 58 nicht zur 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.

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.

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).

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 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.

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.

Endpunkte (Dapagliflozin vs. Placebo)

Gesamtmortalität

- *DAPA-CKD*: 4,7 % vs. 6,8 %; Hazard Ratio (HR) 0,69 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,53–0,89); p = 0,003
- *DAPA-HF*: 14,9 % vs. 17,4 %, HR 0,85 (0,68–1,07); p = 0,162

Primärer Endpunkt („renale Morbidität“)

- *DAPA-CKD*: 9,2 % vs. 14,5 %; HR 0,61 (0,51–0,72), p < 0,001 (6)

ESRD (bestätigt anhaltende eGFR <15 ml/min/1,73 m² oder chronische Dialysebehandlung oder Erhalt eines Nierentransplantats)

- *DAPA-CKD*: 5,1 % vs. 7,5 %; HR 0,64 (0,51–0,82), p < 0,001
- *DAPA-HF*: 1,4 % vs. 0,8 %, HR 1,64 (0,68–3,97); p = 0,264

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

- *DAPA-CKD*: 1,7 % vs. 3,3 %; HR 0,51 (0,34–0,76); p < 0,001
- *DAPA-HF*: 12,3 % vs. 17,4 %, HR 0,68 (0,54–0,86); p = 0,001

Bezüglich der Endpunkte **Myokardinfarkt** und **Schlaganfall** besteht kein statistisch signifikanter Unterschied.

Sicherheit

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

- *DAPA-CKD*: 27,6 % vs. 31,4 %; relatives Risiko (RR) 0,88 (0,80–0,97); p = 0,007
- *DAPA-HF*: 43,4 % vs. 50,1%, RR 0,87 (0,79–0,95); p = 0,003

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

- *DAPA-CKD*: 5,5 % vs. 5,7 %; RR 0,96 (0,75–1,23); p = 0,740
- *DAPA-HF*: 5,8 % vs. 6,1 %, RR 0,95 (0,67–1,36); p = 0,782

Volumenmangel (jeglicher Schwere)

- *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

Volumenmangel (schwerwiegend)

- *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

Hypoglykämien (schwerwiegend)

- *DAPA-CKD*: 0,3 % vs. 0,7 %; RR 0,43 (0,17–1,11); p = 0,073
- *DAPA-HF*: keine Fälle

UE, die eine Infektion im Genitalbereich oder nekrotisierende Fasciitis anzeigen

- *DAPA-CKD*: 0,2 % vs. 0,1 %; RR 1,67 (0,40–6,97); p = 0,726

Genitalinfektionen

- *DAPA-HF*: 0,6 % vs. 0,0 %, RR 13,03 (0,73–230,9); p = 0,015

Diabetische Ketoazidosen

- *DAPA-CKD*: 0 vs. 2 Patienten
- *DAPA-HF*: keine Fälle

[IQWiG Dossierbewertung, S. 30–34, S. 37–45, S. 75–83; Dossier pU, Modul 4A, S. 312–368, S. 518–569]

Bewertung von Effektivität und Sicherheit

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 ≥ 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.

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).

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).

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.

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.

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.

Genitalinfektionen wurden im Studienprotokoll nicht als UESI eingestuft ((10) S. 5) und deshalb nicht direkt erhoben. Die AkdÄ 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).

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).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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 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.

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.

Fazit

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 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/053-048I_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.