

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



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

**Dapagliflozin
Neues Anwendungsgebiet: chronische
Herzinsuffizienz**

Berlin, den 22. März 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 Herzinsuffizienz) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1065,

Auftrag: A20-113, Version 1.0, Stand: 25.02.2021:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4195/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dapagliflozin_D-613.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2020-12-01-D-613:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/615/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
Arzneimittel	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ..	5
Eingeschlossene Studien	5
Studiendesign	6
Studiendauer	6
Behandlungsdauer	6
Studienpopulation	6
Einschlusskriterien	6
Ausschlusskriterien	6
Dosierung	7
Primärer Endpunkt	7
Patientenrelevante sekundäre Endpunkte	7
Patientencharakteristika	7
Eignung der Studie zur Nutzenbewertung	9
Endpunkte (Dapagliflozin vs. Placebo)	9
Gesamtmortalität	10
Kardiovaskuläre Mortalität	10
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	10
Weitere Endpunkte von Interesse:	10
Sicherheit	11
Schwerwiegende UE	11
Abbruch wegen UE	11
Harnwegsinfektion	11
Erkrankungen Geschlechtsorgane/Brustdrüse	11
Diabetische Ketoazidose	11
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11
Symptome eines Volumenmangels	11
Bewertung von Effektivität und Sicherheit	12
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	12

Fazit	13
Literaturverzeichnis.....	13

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Pharmakologische Therapieansätze der Herzinsuffizienz beinhalten ACE(Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer, ARB (Angiotensinrezeptorblocker), Betarezeptorenblocker, MRA (Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten) sowie eine kombinierte RAAS-Blockade und Neprilysin-Inhibierung durch ARNI (Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren).

Ziele der Pharmakotherapie bei Herzinsuffizienz sind insbesondere die Reduktion der Mortalität, die Prävention von Hospitalisierungen sowie die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Linderung von Beschwerden. Typische Symptome der Herzinsuffizienz sind Leistungsminderung, Dyspnoe und Flüssigkeitsretention. Zur Einteilung der Herzinsuffizienz in klinische Schweregrade ist die NYHA (New York Heart Association)-Klassifikation entsprechend der Symptomatik der Patienten von NYHA I (asymptomatisch) bis NYHA IV (Symptome in Ruhe) Standard (1).

Arzneimittel

Dapagliflozin ist ein Inhibitor des renalen Natrium(Sodium)-Glukose-Cotransporters-2 (SGLT2), der seit 2012 zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen ist. Bei Hyperglykämie bewirkt Dapagliflozin eine verstärkte renale Glukose-Ausscheidung und damit eine insulinunabhängige Blutzuckersenkung.

2020 erhielt Dapagliflozin außerdem eine Zulassung zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Der genaue Wirkmechanismus bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist noch nicht geklärt. Diskutiert werden neben der diuretischen Wirkung auch Auswirkungen auf den Myokardstoffwechsel, auf Ionenkanäle und Adipokine sowie auf eine Myokardfibrose (Dossier pU Modul 4A, (2)).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragstellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Dapagliflozin wird bewertet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. [IQWiG Dossierbewertung, S. 9, S. 16–18]

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dapagliflozin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome ^b

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen optimal behandelt werden: Es wird eine leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung der Herzinsuffizienz und Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt. Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin bzw. des Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern keine weitere Optimierungsmöglichkeit besteht, ist zu dokumentieren und darzulegen, dass ggf. noch bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet bzw. ausgeschöpft sind.

Als ZVT wird eine „leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung“ gefordert. Basis der Herzinsuffizienztherapie sind laut aktueller „Nationaler Versorgungsleitlinie (NVL) Herzinsuffizienz“ ACE-Hemmer bzw. bei Unverträglichkeit ARB sowie ab NYHA-Klasse II Betablocker. MRA werden empfohlen bei persistierender Symptomatik unter ACE-Hemmern/ARB und Betablockern. Zusätzlich sollen Patienten mit Zeichen einer Flüssigkeitsretention Diuretika erhalten. Für diese Basistherapie werden in der NVL Herzinsuffizienz starke Empfehlungen ausgesprochen. Als Eskalationstherapie wird mit abgeschwächtem Empfehlungsgrad als ARNI Sacubitril/Valsartan empfohlen „unter Berücksichtigung der Unsicherheiten bezüglich der Langzeitverträglichkeit und des Nebenwirkungsprofils“ (1).

Aus Sicht des IQWiG beinhaltet die ZVT neben der Basistherapie auch die Therapieeskalation von ACE-Hemmern/ARB auf ARNI. Im deutschen Versorgungskontext ist bei fortbestehender Symptomatik die Eskalation auf ARNI eine Option, erfolgt aber nicht regelhaft, was sich in den Verordnungszahlen der vergangenen Jahre deutlich widerspiegelt. Die Umstellung auf ARNI ist aufwendig, da sie engmaschige Blutdruck- und Laborkontrollen und eine hohe Compliance des Patienten erfordert. Insbesondere Patienten mit hypotonen Blutdruckwerten tolerieren nur eine sehr langsame Dosissteigerung. Aus Sicht der AkdÄ stellt die Eskalation mit ARNI eine Behandlungsoption bei fortbestehender Symptomatik dar, gehört jedoch nicht zwingend zur „optimierten Standardtherapie“ der Herzinsuffizienz.

Eingeschlossene Studien

Durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurde die Studie **DAPA-HF** vorgelegt. Der fehlende Einschluss der Studie DECLARE-TIMI 58 ist aus Sicht des IQWiG und der

AkdÄ vertretbar, da dort lediglich 451 der Patienten neben einem Diabetes mellitus Typ 2 eine Herzinsuffizienz hatten. Die aus DECLARE-TIMI 58 potenziell einzuschließende Subgruppe umfasst damit weniger als 10 % der Population der Studie DAPA-HF. [IQWiG Dossierbewertung, S. 10–20; Dossier pU, Modul 4A, S. 73–87]

Studiendesign

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

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem gleichzeitigen Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 (Anamnese oder HbA1c $\geq 6,5$ %).

Studiendauer

- Screening 14 \pm 7 Tage
- Studienende nach 844 Ereignissen im primären Endpunkt
- Nachbeobachtung 6 Wochen

Behandlungsdauer

Die mittlere (mediane) Behandlungsdauer betrug im Interventionsarm 16,8 (17,8) Monate und im Vergleichsarm 16,6 (17,6) Monate.

Studienpopulation

- 4744 Patientinnen und Patienten

Einschlusskriterien

- LVEF ≤ 40 %
- symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II–IV)
- NT-proBNP-Erhöhung
 - bei Patienten mit VHF: NT-proBNP ≥ 900 pg/ml
 - bei Patienten ohne VHF: NT-proBNP ≥ 600 pg/ml
 - bei Patienten mit Hospitalisierung aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz in den vorausgegangenen 12 Monaten: NT-proBNP ≥ 400 pg/ml
- stabile Basistherapie der Herzinsuffizienz ≥ 4 Wochen vor Studieneinschluss

Ausschlusskriterien

- symptomatischer Hypotonus oder systolischer Blutdruck < 95 mmHg
- akute Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Insult oder koronare Revaskularisation in den vorausgegangenen 12 Wochen
- eGFR < 30 ml/min
- Transaminasen > 3 -fach ULN

Dosierung

- Dapagliflozin 10 mg oder Placebo einmal täglich oral als Tablette

Eine Dosisreduktion auf 5 mg oder kurzzeitige Unterbrechung der Medikation war möglich bei einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion, Volumenmangel oder Hypotonus, wenn diese nicht durch Anpassung der Begleitmedikation behoben werden konnte.

Primärer Endpunkt

- kombinierter Endpunkt aus „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“ (notfallmäßige stationäre Aufnahme oder ambulante ärztliche Behandlung mit i. v. Therapie der Herzinsuffizienz) oder kardiovaskulärem Tod

Patientenrelevante sekundäre Endpunkte

- Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Morbidität, renale Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE)

Patientencharakteristika

Ein relevanter Anteil der Patienten kommt aus Europa (ca. 45 %). Die Patientencharakteristika zwischen den Armen sind ausgeglichen (siehe Tabelle 2). Das mittlere Alter der Patienten ist in der Studie DAPA-HF mit 66 Jahren etwas geringer als das Alter der Zielgruppe in der deutschen Versorgung (laut Kassendatenanalyse 71 Jahre). Frauen sind mit 23 % nur leicht unterrepräsentiert, da HF_{rEF} (Heart Failure with reduced Ejection Fraction) häufiger Männer betrifft. Etwa ein Drittel der Patienten erhalten eine Device-Therapie (ICD/CRT). Es ist anzunehmen, dass bei deutlich mehr Patienten eine Device-Therapie entsprechend den Kriterien der NVL Herzinsuffizienz indiziert wäre (1).

Insgesamt ist aus Sicht der AkdÄ für Patienten mit HF_{rEF} und NYHA II/III eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die deutsche Versorgungssituation gegeben. Die Aussagekraft der Studienergebnisse für Patienten mit NYHA IV ist begrenzt, da diese nur 1% der Studienpopulation ausmachten.

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

	Dapagliflozin	Placebo
Diabetes mellitus Typ 2	42 %	42 %
ischämische Ätiologie HF	55 %	57 %
LVEF, MW (SD)	31 (7)	31 (7)
NYHA II	68 %	67 %
NYHA III	31 %	32 %

	Dapagliflozin	Placebo
NYHA IV	1 %	1 %
VHF	24 %	24 %
systolischer RR, MW (SD)	122 (16) mmHg	122 (16) mmHg
Herzfrequenz/min, MW (SD) (3)	72 (12)	72 (12)
eGFR \geq 60 (ml/min/1,73 m ²)	59 %	59 %
NT-proBNP, median	1428 pg/ml	1446 pg/ml
ICD (3)	26 %	26 %
CRT (3)	8 %	7 %

eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate; HF: Herzinsuffizienz; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MW: Mittelwert; NYHA: New York Heart Association; RR: Blutdruck; SD: Standardabweichung; VHF: Vorhofflimmern

Die Therapie der Herzinsuffizienz wurde im Studienverlauf bei knapp der Hälfte der Patienten verändert (47 % unter Dapagliflozin, 50 % unter Placebo). Dabei wurden im Verlauf geringfügig mehr Patienten mit ARNI behandelt als zu Studienbeginn (15 % im Dapagliflozin-Arm und 16 % im Placebo-Arm). Welche weiteren Veränderungen der Therapie im Verlauf der Studie vorgenommen wurden, bspw. bei den Dosierungen der ACE-Hemmer, ARB, Betablocker, MRA und Diuretika, ist den Unterlagen des pU nicht zu entnehmen.

Tabelle 3: Therapie der Herzinsuffizienz in der Studie DAPA-HF (Baseline)

	Dapagliflozin	Placebo
ACE-Hemmer	56 %	56 %
ARB	28 %	27 %
Betablocker	96 %	96 %
MRA	71 %	71 %
Diuretika	93 %	94 %
ARNI	11 %	11 %
Digitalis (3)	19 %	19 %

ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist

Die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 war zu Studienbeginn ausgeglichen zwischen den beiden Studienarmen. Es liegen keine Angaben vor zur Hintergrundtherapie von

Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronarer Herzkrankheit und Hypercholesterinämie.

Eignung der Studie zur Nutzenbewertung

Laut IQWiG ist die ZVT eingeschränkt umgesetzt, da lediglich ein geringer Anteil der Patienten ARNI erhielt. Bei ca. 8 % der Patienten lagen laut pU Kontraindikationen für die Gabe eines ARNI vor (Hyperkaliämie, Hypotonie, Niereninsuffizienz). Bei der Mehrzahl der Patienten (ca. 78 %) verweist der pU lediglich auf die bereits bestehende Behandlung der Patienten mit einem ACE-Hemmer oder ARB, da laut finalem Protokoll der Studie vom 27. Oktober 2017 eine Behandlung mit ACE-Hemmern, ARB oder ARNI ein gleichwertiges Einschlusskriterium darstellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 16–18; Dossier pU, Modul 4A, S. 80–81, S. 307–315]

Aus Sicht der AkdÄ kann die Studie DAPA-HF nur dann zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, wenn die Eskalation auf ARNI kein zwingender Bestandteil einer „optimierten Standardtherapie“ ist. Die in der NVL vorgenommene Differenzierung zwischen Basistherapie (starke Empfehlung) und Eskalation auf ARNI (abgeschwächte Empfehlung) mit der Maßgabe, das Nebenwirkungsprofil von ARNI bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen, spricht nach Ansicht der AkdÄ dafür, dass dem Einsatz von ARNI unter den Standardtherapieoptionen eine Sonderstellung zukommt. Diese Sonderstellung spiegelt sich auch in den vergleichsweise geringen Verordnungszahlen in der Versorgung wider.

Entscheidend für die Eignung der Studie DAPA-HF zur Bewertung des Zusatznutzens ist aus Sicht der AkdÄ die insgesamt ausreichende Umsetzung der Basistherapie. Nahezu alle Patienten erhielten in der Studie DAPA-HF eine Kombinationstherapie aus einem ACE-Hemmer bzw. ARB, einem Betablocker und Diuretika, 71 % zusätzlich einen MRA. Gewisse Unsicherheiten ergeben sich dadurch, dass bei 14 % (Dapagliflozin) bzw. 15 % (Placebo) der Patienten die Gründe für die Nichtbehandlung mit einem MRA unzureichend beschrieben sind („andere Gründe“) und keine Angaben zu den Dosierungen der Medikation vorliegen. Aufgrund der bekannten diuretischen Wirkung von Dapagliflozin wären insbesondere Angaben zur Dosierung der Diuretika und zu ihrer Modifikation im Studienverlauf relevant. Herzfrequenz und Blutdruck sprechen für eine bei Studienbeginn gut vorbehandelte Patientengruppe. Allerdings nehmen Körpergewicht und Blutdruck unter Placebo geringgradig, aber signifikant stärker zu als unter Dapagliflozin, was auf eine weniger intensive diuretische Therapie in der Kontrollgruppe hinweisen könnte (siehe unten).

Endpunkte (Dapagliflozin vs. Placebo)

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die gesamte Studienpopulation der Studie DAPA-HF. Die Beobachtungsdauer ist für alle Endpunkte (Effektivität und Sicherheit) ähnlich und zwischen den Studienarmen ausgewogen. [IQWiG Dossierbewertung, S. 26–37, S. 58–61; Dossier pU, Modul 4A, S. 91–248]

Gesamtmortalität

- 11,6 % vs. 13,9 %; relatives Risiko (RR) 0,83 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,71–0,97); $p = 0,022$

Es besteht eine signifikante Effektmodifikation für den Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klasse (Interaktionstest: $p = 0,0006$) mit gegensätzlich gerichtetem Punktschätzer:

- NYHA II: 7,8 % vs. 12,0 %; RR 0,64 (95 % CI 0,51–0,80); $p < 0,0001$
- NYHA III/IV: 19,7 % vs. 17,7 %; RR 1,12 (95 % CI 0,89–1,42); $p = 0,3259$

Kardiovaskuläre Mortalität

- 9,6 % vs. 11,5 %; RR 0,82 (95 % CI 0,69–0,98); $p = 0,029$

Es besteht eine signifikante Effektmodifikation für den Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klasse (Interaktionstest: $p = 0,0023$) mit gegensätzlich gerichtetem Punktschätzer:

- NYHA II: 6,2 % vs. 9,7 %; RR 0,63 (95 % CI 0,49–0,81); $p = 0,0003$
- NYHA III/IV: 16,6 % vs. 15,2 %; RR 1,09 (95 % CI 0,85–1,41); $p = 0,4848$

Es besteht zudem eine signifikante Effektmodifikation durch die Höhe der NT-proBNP-Spiegel als Marker für den Schweregrad einer Herzinsuffizienz (Interaktionstest: $p = 0,0247$) mit gleich gerichtetem Punktschätzer:

- NT-proBNP \leq Median: 4,4 % vs. 7,4 %; RR 0,60 (95 % CI 0,42–0,84); $p = 0,0027$
- NT-proBNP $>$ Median: 14,8 % vs. 15,6 %; RR 0,94 (95 % CI 0,76–1,15); $p = 0,5411$

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

- 9,7 % vs. 13,4 %; RR 0,70 (95 % CI 0,59–0,83); $p < 0,001$

Es besteht keine signifikante Effektmodifikation für den Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klasse (lediglich eine Tendenz ist erkennbar, Interaktionstest: $p = 0,0773$).

Weitere Endpunkte von Interesse:

Körpergewicht (Veränderung Baseline zu Monat 8), Mittelwert

- $-0,88$ kg vs. $+0,10$ kg; $p < 0,001$ (3)

Systolischer RR (Veränderung Baseline zu Monat 8), Mittelwert

- $-1,92$ mmHg vs. $-0,38$ mmHg; $p = 0,002$ (3)

Bezüglich folgender Endpunkte besteht kein statistisch signifikanter Unterschied:

- Myokardinfarkt
- Schlaganfall

- renale Morbidität (anhaltende eGFR-Abnahme um 50 %, Nierenerkrankung im Endstadium, renaler Tod)

Eine anhaltende eGFR-Abnahme um 50 % war numerisch geringfügig seltener unter Dapagliflozin (0,6 % vs. 1,0 %; $p = 0,126$). Bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin (1,8 % vs. 3,2 %; RR 0,55; 95 % CI 0,38–0,80; $p = 0,0014$). Aufgrund der engen Interaktion zwischen Herz- und Nierenfunktion ist unklar, ob diese Effekte auf eine nephroprotektive Wirkung hinweisen oder ob die geringfügig verbesserte Nierenfunktion Folge der verbesserten Herzfunktion war.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über Patient Global Impression of Change (PGIC), Patient Global Impression of Severity (PGIS) und die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D), liegen keine verwertbaren Daten vor. Dies gilt ebenso für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den Gesamtsummenscore (OSS) des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Es liegen durch den pU ungeklärte Diskrepanzen zwischen Rückläufen zu Monat 24 und Patientinnen und Patienten unter Risiko zu Monat 24 vor.

Sicherheit

Schwerwiegende UE

- 27,8 % vs. 30,7 %; RR 0,90 (95 % CI 0,83–0,99); $p = 0,025$

Abbruch wegen UE

- 4,7 % vs. 4,9 %; RR 0,96 (95 % CI 0,74–1,23); $p = 0,733$

Harnwegsinfektion

- 1,9 % vs. 2,0 %; RR 0,94 (95 % CI 0,62–1,41); $p = 0,750$

Erkrankungen Geschlechtsorgane/Brustdrüse

- 1,4 % vs. 1,4 %; RR 1,00 (95 % CI 0,62–1,62); $p = 0,999$

Diabetische Ketoazidose

- 3 vs. 0; RR 7,00 (95 % CI 0,36–135,44); $p = 0,097$

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

- 2,4 % vs. 3,7 %; RR 0,65 (95 % CI 0,47–0,90); $p = 0,010$

Symptome eines Volumenmangels

- 7,5 % vs. 6,8 %; RR 1,10 (95 % CI 0,90–1,35); $p = 0,3674$

Bewertung von Effektivität und Sicherheit

Die vorliegenden Daten zeigen keine signifikante Zunahme von UE unter Dapagliflozin. Numerisch gehäuft traten Symptome eines Volumenmangels auf (7,5 % vs. 6,8 %) sowie sehr selten Fälle einer Ketoazidose ($3/2373 = 0,1 \%$). In der Studie DAPA-HF wurden nicht alle UE systematisch erhoben. Nichtschwerwiegende UE wurden nur dann erhoben, wenn sie zum Therapieabbruch oder einer Dosisreduktion führten oder zu einer vom pU prädefinierten Auswahl von UE gehörten. Die UE können deshalb nicht vollständig beurteilt werden. So wurden beispielsweise nichtschwere Genitalinfektionen in der Studie DAPA-HF nicht erfasst, obgleich sie in früheren Studien unter Dapagliflozin signifikant gehäuft auftraten (4). Die Vorteile für Dapagliflozin bei „schweren UE“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum“ sind am ehesten mit der Reduktion von Symptomen der Herzinsuffizienz zu erklären.

Dapagliflozin senkte in der Gesamtpopulation signifikant die Mortalität und die Rate an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz. Diese Effekte waren bei Patienten ohne Diabetes mellitus Typ 2 im gleichen Ausmaß nachweisbar wie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Es bestand jedoch eine signifikante Effektmodifikation der Mortalität durch den Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klasse. Während bei Patienten mit NYHA-Klasse II die Mortalität signifikant um 4,2 % reduziert wurde, fand sich bei Patienten mit NYHA-Klasse III/IV kein signifikanter Effekt, vielmehr wurde die Mortalität numerisch gegenläufig beeinflusst. Bezüglich der Rate an Hospitalisierungen zeigte sich eine signifikante Reduktion in der Gesamtgruppe, ohne dass das NYHA-Stadium einen Effektmodifikator darstellte. Aus Sicht der AkdÄ wären ebenfalls Subgruppenanalysen zu Patienten mit Device-Therapie und mit begleitenden Klappenvitien von Interesse gewesen. Eine Subgruppenanalyse zu Patienten ohne MRA hätte Hinweise darauf geben können, ob eine unvollständig umgesetzte Basistherapie die Effekte von Dapagliflozin beeinflusst. Angaben zu diesen Subgruppen liegen nicht vor.

Das Studiendesign von DAPA-HF ermöglicht keinen direkten Vergleich von Dapagliflozin und ARNI als potenzielle Alternativen bei Patienten mit HFrEF, die trotz optimierter Basistherapie symptomatisch sind. Aus klinischer Sicht erscheint Dapagliflozin jedoch vorteilhaft bei gleichzeitig vorliegendem Diabetes mellitus Typ 2 und bei Patienten mit hypotonen Blutdruckwerten. Weitere Studien müssten neben einem direkten Vergleich von Dapagliflozin und ARNI auch klären, ob (und wenn ja in welcher Reihenfolge) eine Eskalation mit beiden Medikamentengruppen patientenrelevante Endpunkte positiv beeinflusst.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Das IQWiG sieht für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dapagliflozin plus optimierte Standardtherapie gegenüber der optimierten Standardtherapie. Diese Einschätzung begründet das IQWiG mit der unvollständigen Erfassung der UE in der Studie DAPA-HF sowie den unzureichenden Angaben zu Therapieanpassungen. Insbesondere sei unklar, welchen Einfluss die geringe Anwendung von ARNI auf die gezeigten Effekte habe.

Die AkdÄ bewertet den Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber einer optimierten Basistherapie der Herzinsuffizienz, die mindestens eine Kombination aus ACE-Hemmer/ARB mit Betablockern und MRA sowie eine suffiziente Therapie mit Diuretika beinhaltet. Sie berücksichtigt bei der Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens die signifikante Effektmodifikation der Mortalität durch den Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klasse. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Dapagliflozin bei Patienten mit NYHA-Klasse II wird als beträchtlich beurteilt, da bei diesen Patienten unter Dapagliflozin die Gesamtmortalität signifikant um 4,2 % reduziert war. Bei Patienten mit NYHA-Klasse III/IV wurde die Mortalität hingegen nicht signifikant beeinflusst, vielmehr zeigte sich ein numerisch gegenläufiger Effekt. Eine signifikante Wirkung auf patientenrelevante Endpunkte bestand bei Patienten im NYHA-Stadium III/IV lediglich bezüglich der Hospitalisierungsrate. Die AkdÄ schätzt deshalb das Ausmaß des Zusatznutzens von Dapagliflozin bei Patienten mit NYHA-Klasse III/IV nur als gering ein.

Aus Sicht der AkdÄ kann lediglich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen vorliegen, da die Aussagesicherheit der Studie DAPA-HF eingeschränkt ist durch oben beschriebene Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der Basistherapie: Knapp 30 % der Patienten erhielten keinen MRA, davon ca. die Hälfte der Patienten aus unklaren Gründen. Außerdem liegen keine Angaben zu den Dosierungen und der Modifikation der Begleittherapie vor. Eine individuell unzureichende Dosierung von Diuretika könnte beispielsweise die Hospitalisierungsrate mitbeeinflusst haben. [IQWiG Dossierbewertung, S. 5–8, S. 21–39]

Fazit

Die AkdÄ sieht einen Zusatznutzen von Dapagliflozin bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (LVEF $\leq 40\%$), die unter einer optimierten Basistherapie der Herzinsuffizienz und der Komorbiditäten (Diabetes mellitus, Hypertonus etc.) weiterhin symptomatisch sind. Die optimierte Basistherapie der Herzinsuffizienz beinhaltet mindestens eine Kombination aus ACE-Hemmer/ARB mit Betablockern und MRA sowie eine suffiziente Therapie mit Diuretika. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Dapagliflozin wird von der AkdÄ für Patienten im NYHA-Stadium II als **beträchtlich**, für Patienten im NYHA-Stadium III/IV als **gering** beurteilt. Aufgrund der aufgeführten Einschränkungen sieht die AkdÄ als Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für beide Patientengruppen lediglich einen **Anhaltspunkt**.

Literaturverzeichnis

1. Nationale Versorgungsleitlinie: Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung. 3. Auflage, Version 2. <https://www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz/chronische-herzinsuffizienz/#>. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); AWMF-Reg-Nr.: nvl-006. Oktober 2019.
2. European Medicines Agency (EMA): Forxiga® – Dapagliflozin: CHMP extension of indication variation assessment report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/forxiga-h-c-2322-ws-1737-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 11. März 2021). Amsterdam, 26. November 2020.
3. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al.: Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008.
4. 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.