

**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 mit linksventrikulärer
Ejektionsfraktion LVEF > 40 %**

Berlin, den 22. Juni 2023

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1569,

Auftrag: A23-11, Version 1.0, Stand: 30.052023:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6448/2023-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dapagliflozin_D-906.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2023-03-01-D-906:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/930/>

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.....	6
Studiendesign.....	6
Studiendauer	6
Studienpopulation.....	6
Einschlusskriterien.....	7
Ausschlusskriterien (Auswahl)	7
Primärer Endpunkt.....	7
Patientencharakteristika.....	7
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung	8
Endpunkte.....	10
Sicherheit.....	11
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	11
Fazit	12
Literaturverzeichnis	13

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

In Abhängigkeit von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) werden verschiedene Formen der Herzinsuffizienz abgegrenzt. Die Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) wird unterschieden von der Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF). Eine Zwischenform stellt die Herzinsuffizienz mit geringgradig reduzierter LVEF (heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF) dar. Darüber hinaus kann sich aus einer HFrEF nach Besserung oder Normalisierung der LVEF eine HFimpEF (HF with improved EF) entwickeln.

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 Patientinnen und Patienten von NYHA I (asymptomatisch) bis NYHA IV (Symptome in Ruhe) Standard. 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 (1).

Arzneimittel

Dapagliflozin ist ein Inhibitor des renalen Natrium(Sodium)-Glukose-Cotransporters-2 (SGLT2), der seit 2012 zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) zugelassen ist. Bei Hyperglykämie bewirkt Dapagliflozin eine verstärkte renale Glukoseausscheidung und damit eine insulinunabhängige Blutzuckersenkung.

2020 erhielt Dapagliflozin außerdem eine Zulassung zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF. Die Zulassung wurde am 03.02.2023 erweitert auf Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %. Der genaue Wirkmechanismus bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist noch nicht geklärt. Diskutiert werden neben der diuretischen Wirkung auch Auswirkungen auf den Myokardstoffwechsel und auf kardiale Ionenkanäle.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Dapagliflozin wird bewertet bei Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.18]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dapagliflozin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % ^b	eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % und der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome ^c

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).
b. Davon umfasst sind eine HFpEF, definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF > 50 %, und eine HFmrEF, definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 bis 49 %.
c. Es wird davon ausgegangen, dass die Gabe von Dapagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz bei HFpEF sowie HFmrEF erfolgt und 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, Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt.
Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin/ des Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der ZVT. Sofern keine weiteren Optimierungsmöglichkeiten besteht, ist zu dokumentieren und darzulegen, dass ggf. noch bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet bzw. ausgeschöpft sind.
HFmrEF: Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Das vorliegende Anwendungsgebiet schließt sowohl Patienten mit HFpEF als auch Patienten mit HFmrEF ein. Die medikamentöse Therapie der HFpEF beinhaltet in erster Linie eine optimierte Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen. Eine adäquate Therapie von Hyperlipidämien und des T2DM erscheint eher indirekt bedeutsam. Die größte prognostische Relevanz hat die Behandlung der arteriellen Hypertonie. Außerdem sollen bei Zeichen einer Flüssigkeitsretention symptomorientiert Diuretika gegeben werden (1-3). Laut AHA/ACC/HFSA-Guideline kann zusätzlich bei ausgewählten Patienten – insbesondere bei Patienten im unteren LVEF-Bereich der HFpEF – eine Therapie mit MRA (Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten), ARB (Angiotensinrezeptorblocker) und ARNI (Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren) erwogen werden (Klasse IIb). Diese Empfehlung stützt sich auf geringe numerische Vorteile im Interventionsarm, die keine Signifikanz erreichten, sowie auf post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen. Nach Einschätzung der NVL-Herzinsuffizienz ist die Verbesserung kardiovaskulärer Endpunkte durch ACE(Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer, ARB, MRA, ARNI, Digitalis und Phosphodiesterase-5-Hemmer nicht belegt (1).

Es gibt nur wenige Daten zur Therapie von Patienten mit HFmrEF. Die NVL-Herzinsuffizienz empfiehlt insbesondere bei symptomatischen Patienten eine Behandlung wie bei einer HFrEF. Basis der Herzinsuffizienztherapie bei HFrEF sind ACE-Hemmer bzw. bei Unverträglich-

lichkeit ARB sowie ab NYHA-Klasse II Betablocker. MRA werden empfohlen bei persistierender Symptomatik unter ACE-Hemmern/ARB und Betablockern. Im Amendment zur 3. Auflage wird außerdem eine starke Empfehlung für die Therapieeskalation mit einem SGLT-2-Inhibitor oder ARNI ausgesprochen. Auch die ESC-Guideline (2) und die AHA/ACC/HFSA-Guideline (3) geben eine abgeschwächte Empfehlung (Klasse IIb) für die Therapie mit ACE-Hemmern, ARB, Betablockern, MRA und ARNI bei Patienten mit HFmrEF. Die AHA/ACC/HFSA-Guideline empfiehlt für Patienten mit HFimpEF eine Fortsetzung der Therapie wie bei HFrEF.

Im März 2022 wurde der SGLT2-Inhibitor Empagliflozin für Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit einer LVEF > 40 % zugelassen. Die Behandlung mit Empagliflozin bei HFpEF und HFmrEF wird von der AHA/ACC/HFSA-Guideline (3) empfohlen, wurde aktuell aber noch nicht in die deutschen oder europäischen Leitlinien aufgenommen (1;2). Nach Einschätzung der AkdÄ gehört die Therapie mit Empagliflozin bei Patienten mit einer LVEF > 40 % aktuell nicht zum Versorgungsstandard in Deutschland. Empagliflozin senkte in der Studie EMPEROR-Preserved (4) nicht die Gesamtmortalität oder kardiovaskuläre Mortalität. Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen wurden signifikant reduziert (absolute Risikoreduktion (ARR) von 3,2 % in 23 Monaten), der Effekt ist aber aus Sicht der AkdÄ von eher geringer klinischer Relevanz, zumal die Anzahl der Gesamthospitalisierungen nicht signifikant beeinflusst wurde. Der G-BA beschloss einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen (5). Aus Sicht der AkdÄ besteht für Patienten mit einer LVEF > 40 % keine generelle Behandlungsindikation mit Empagliflozin.

Eingeschlossene Studien

Durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurde die Studie DELIVER vorgelegt. Die Studie DELIVER wurde vom pU gesponsort. Die Autoren der Studie geben überwiegend Interessenkonflikte mit dem pU an. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.20–I-26; Dossier pU, Modul 4A, S. 71–84]

Studiendesign

- multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Dapagliflozin 10 mg/Tag mit Placebo im Verhältnis 1:1, jeweils in Kombination mit einer optimierten Standardtherapie

Studiendauer

- Screening bis 21 Tage
- ereignisgesteuerte Studie (1117 Ereignisse im primären Endpunkt), mediane Behandlungsdauer 27 Monate

Studienpopulation

- n = 6263 Patientinnen und Patienten

Einschlusskriterien

- Alter \geq 40 Jahre
- LVEF $>$ 40 %
- NYHA II–IV
- mindestens intermittierender Diuretika-Bedarf
- NT-proBNP(N-terminal pro-Brain natriuretic Peptide)-Werte \geq 300 pg/ml (Patienten ohne Vorhofflimmern oder -flattern) bzw. \geq 600 pg/ml (Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern)
- Nachweis einer strukturellen Herzerkrankung (Vergrößerung des linken Vorhofs/linksventrikuläre Hypertrophie)

Ausschlusskriterien (Auswahl)

- Myokardinfarkt, Schlaganfall/TIA oder größere kardiovaskuläre Eingriffe \leq 12 Wochen vor Studienbeginn
- systolischer Blutdruck \geq 180 mmHg oder \geq 160 mmHg bei \leq 2 Antihypertensiva
- Myokarditis
- hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
- Typ-1-Diabetes mellitus
- eGFR $<$ 25 ml/min/1,73m²

Primärer Endpunkt

- kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz

Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Armen ausgeglichen (Tabelle 2). Bei einem Drittel der eingeschlossenen Patienten lag die LVEF unter 50 %. In der Studie DELIVER wird somit eine gemischte Population aus Patienten mit HFpEF und HFmrEF untersucht. 48 % der Patienten kamen aus Europa oder Saudi-Arabien. Bei etwa der Hälfte der Patienten war ein T2DM und/oder eine chronische Nierenerkrankung (CKD) bekannt. 41 % der Patienten waren in der Vergangenheit mindestens einmal wegen Herzinsuffizienz im Krankenhaus behandelt worden.

Tabelle 2: Patientencharakteristika in der Studie DELIVER (Baseline)

	Dapagliflozin	Placebo
Alter [Jahre], MW (SD)	72 (10)	72 (10)
Frauen [%]	44	44
LVEF [%], MW (SD)	54 (9)	54 (9)
LVEF < 50 % [%]	34	34
Z.n. LVEF ≤ 40 % [%]	18	19
NYHA II [%]	74	77
NYHA III [%]	26	23
NYHA IV [%]	< 1	< 1
Vorhofflimmern/-flattern [%]	42	42
Diabetes mellitus Typ 2 [%]	45	45
HbA1c [%], MW (SD)	6,6 (1,4)	6,6 (1,4)
systolischer Blutdruck [mmHg], MW (SD)	128 (15)	128 (15)
eGFR [ml/min/1,73 m ²], MW (SD)	61 (19)	61 (19)
eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² [%]	48	50
NT-proBNP [pg/ml], Median	1021	1005

eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate; HF: Herzinsuffizienz; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MW: Mittelwert; NT-proBNP: N-terminal pro-Brain natriuretic Peptide; NYHA: New York Heart Association; SD: Standardabweichung; Z. n.: Zustand nach

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Nach Einschätzung der AkdÄ ist die **Studiendauer** von im Median 27 Monaten ausreichend für die Endpunkte „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ und „notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz“. Für die Untersuchung der dritten Komponente des primären Endpunktes – kardiovaskulärer Tod – erscheint eine Studiendauer von fünf Jahren notwendig.

Die in DELIVER gewählten NT-proBNP-Schwellenwerte liegen deutlich höher als die Diagnosekriterien in aktuellen Leitlinien (1-3). Während diese Leitlinien lediglich einen NT-proBNP-Wert > 125 pg/ml (bzw. > 365 pg/ml bei Vorhofflimmern) für die Diagnose einer Herzinsuffizienz angeben, mussten für den Studieneinschluss die NT-proBNP > 300 pg/ml

(Patienten ohne Vorhofflimmern oder -flattern) bzw. > 600 pg/ml (Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern) liegen. In der Studie DELIVER führten die NT-proBNP-Schwellenwerte zu einer hohen **Selektion der Studienteilnehmer**, da etwa 32 % der gescreenten Patienten allein aufgrund zu niedriger NT-proBNP-Werte von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden.

Das IQWiG bewertet die **Umsetzung der ZVT** in vier Teilgruppen, je nach Vorliegen einer komorbiden CKD bzw. eines T2DM. Dabei ist aus Sicht des IQWiG die ZVT in der Teilgruppe der Patienten mit gleichzeitig vorliegendem T2DM und CKD nicht adäquat umgesetzt, während in den anderen Teilgruppen lediglich Unsicherheiten bestehen.

Nach Einschätzung der AkdÄ ist eine insgesamt hinreichende Umsetzung der ZVT bezüglich der CKD anzunehmen. Die medikamentöse Therapie der CKD konzentriert sich auf die Behandlung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen übereinstimmend ACE-Hemmer oder ARB als Mittel der Wahl bei Hypertonus und CKD (6;7). Es liegen keine spezifischen Daten zur Medikation der Teilgruppe mit CKD vor. Der Anteil der Patienten mit ACE-Hemmer/ARB/ARNI in der Gesamtgruppe ist jedoch sehr hoch (im Studienverlauf > 90 %).

Aus Sicht der AkdÄ ist bei Patienten mit T2DM nicht gesichert, dass eine entsprechend dem kardiovaskulären Risiko individuell optimierte Therapie des T2DM erfolgte. Die NVL zu T2DM empfiehlt für Patienten mit komorbider, relevanter kardiovaskulärer Erkrankung (CVD) die Kombination von Metformin plus SGLT2-Inhibitoren oder Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA). Bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko soll eine individuelle Therapieentscheidung getroffen werden (8). Es ist unklar, wie viele Patienten in der Studie DELIVER an T2DM und einer manifesten CVD litten. Aufgrund der Patientencharakteristika ist jedoch anzunehmen, dass bei den meisten Patienten mit T2DM weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren vorlagen und somit ein „hohes“ kardiovaskuläres Risiko bestand. Dennoch durften in der Studie DELIVER SGLT2-Inhibitoren im Kontrollarm nicht eingesetzt werden und nur < 3 % der Patienten erhielten einen GLP-1-RA.

Für die Behandlung des T2DM mit SGLT-2-Inhibitoren liegt aus Sicht des IQWiG bei gleichzeitig bestehender CKD nur begrenzte Evidenz vor. Diese Einschätzung entspricht jedoch nicht der Fachinformation (9), laut der Dapagliflozin erst bei einer GFR < 25 ml/min nicht empfohlen wird und eine verminderte Glukose-senkende Wirkung erst bei einer GFR < 45 ml/min zu erwarten ist. Auch die aktuelle NVL zum T2DM (8) schränkt ihre Empfehlung zu SGLT2-Inhibitoren nicht auf Patienten mit einer GFR > 60ml/min ein. Zweifel an der adäquaten Umsetzung der ZVT bestehen aus Sicht der AkdÄ deshalb bei allen Patienten mit T2DM, die eine manifeste CVD oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko haben, unabhängig von dem Vorliegen einer CKD.

Weitere Unsicherheiten bezüglich der ZVT bestehen unabhängig davon, dass SGLT2-Inhibitoren im Kontrollarm verboten waren:

1. Während der Studie erhielten > 90 % der Patienten ACE-Hemmer bzw. ARB und Beta-blocker. Es ist deshalb davon auszugehen, dass bei den meisten Patienten mit HFmrEF/HFimpEF zumindest eine leitliniengerechte Basistherapie der Herzinsuffizienz um-

gesetzt wurde. Aus Sicht der AkdÄ wären jedoch genauere Informationen zu dieser Patientengruppe wünschenswert gewesen. Insbesondere fehlen Angaben, inwieweit bei Patienten mit HFmrEF/HFimpEF die Herzinsuffizienztherapie durch einen MRA oder ARNI intensiviert wurde.

2. Bei Studienbeginn war der Blutdruck bei 22 % der Patienten erhöht (systolisch ≥ 140 mmHg oder diastolisch ≥ 90 mmHg). Im Studienverlauf änderten sich die mittleren Blutdruckwerte in beiden Armen nur geringfügig. Es ist somit anzunehmen, dass der Blutdruck bei einem relevanten Anteil der Patienten im gesamten Studienverlauf unzureichend eingestellt war.
3. In der Kontrollgruppe erfolgte häufiger eine Initiierung der diuretischen Therapie als unter Dapagliflozin (27 % vs. 39 %), dennoch reduzierte sich das mittlere Körpergewicht unter Dapagliflozin im Studienverlauf stärker als in der Kontrollgruppe (nach 12 Monaten $-1,98$ kg vs. $-0,59$ kg). Nach Einschätzung der AkdÄ spricht der unterschiedliche Gewichtsverlauf dafür, dass die diuretische Therapie unter Placebo nicht in dem Maße adaptiert wurde, wie es der diuretischen Wirkung von Dapagliflozin im Interventionsarm entsprach.

Endpunkte

Unter Dapagliflozin bestand keine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität oder der kardiovaskulären Mortalität. Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz wurden über den Behandlungszeitraum von 27 Monaten um absolut 2,8 % reduziert. Dieser Effekt ist aus Sicht der AkdÄ von eher geringer klinischer Relevanz, zumal die Anzahl der Gesamthospitalisierungen nicht signifikant beeinflusst wurde (siehe Tabelle 3). Die Symptomreduktion ist zumindest teilweise durch den diuretischen Effekt von Dapagliflozin und die hierdurch insgesamt intensivere diuretische Therapie im Interventionsarm erklärbar (siehe oben: unterschiedlicher Gewichtsverlauf und unterschiedliche Anpassungen der diuretischen Begleittherapie in Kontroll- und Interventionsgruppe). [IQWiG Dossierbewertung, S. I.36–I.50; Dossier pU, Modul 4A, S. 84–237]

Tabelle 3: Wirksamkeit von Dapagliflozin in der Studie DELIVER

	Dapagliflozin n = 3131	Placebo n = 3132	HR (95 % CI) p-Wert
Gesamtmortalität	15,9 %	16,8 %	0,94 (0,83–1,07) p = 0,343
kardiovaskuläre Mortalität	7,4 %	8,3 %	0,88 (0,74–1,05) p = 0,168
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (erstes Ereignis)	10,5 %	13,3 %	0,77 (0,67–0,89) p < 0,001
Hospitalisierung aus jeglichem Grund (erstes Ereignis)	38,6 %	39,9 %	0,94 (0,86–1,01) p = 0,101

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

In **Subgruppenanalysen** bestand eine ähnliche Effektivität von Dapagliflozin bei Patienten mit und ohne T2DM oder CKD. Auch bezüglich der LVEF zeigte sich bei der vorliegenden

dichotomen ($\leq 49\%$ vs. $\geq 50\%$) Einteilung der LVEF keine signifikante Effektmodifikation. Die Wirksamkeit von Dapagliflozin wurde jedoch signifikant beeinflusst durch die Blutdruckeinstellung bei Studienbeginn: Dapagliflozin hatte lediglich einen sehr geringen numerischen Einfluss auf den primären Endpunkt bei Patienten, deren Blutdruck ≤ 128 mmHg lag (Hazard Ratio [HR] 0,93; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,79–1,10 vs. HR 0,71; 95 % CI 0,60–0,85, p für Interaktion 0,0278). Eine signifikant geringere Wirksamkeit bei niedrigen Blutdruckwerten bestand auch bezüglich der Hospitalisierungen jeglicher Ursache (p für Interaktion 0,0099). Unter Dapagliflozin wurden Patienten mit gut eingestelltem Blutdruck sogar numerisch etwas häufiger stationär aufgenommen als unter Placebo (HR 1,04; 95 % CI 0,93–1,16 vs. HR 0,84; 95 % CI 0,75–0,94).

Nach Einschätzung der AkdÄ ist ein klinisch relevanter Effekt auf **patientenberichtete Endpunkte** nicht belegt. Dapagliflozin hatte keinen signifikanten Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, operationalisiert als EQ-5D VAS (p = 0,059). Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels KCCQ-OSS, und der Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mittels PGIS, wurden statistisch signifikant beeinflusst (Zunahme PGIS um ≤ 1 Punkt: HR 1,03; 95 % CI 1,00–1,06; Verbesserung KCCQ-OSS ≥ 15 Punkte: HR 1,11; 95 % CI 1,02–1,21). Aus Sicht der AkdÄ ist der Behandlungsunterschied jedoch klinisch nicht relevant. Zudem ist laut IQWiG das Verzerrungspotential dieser Endpunkte aufgrund des hohen Anteils mit Last-Observation-carried-forward(LOCF)-ersetzter Werte als hoch einzuschätzen.

Sicherheit

Schwere unerwünschte Ereignisse (UE) (HR 0,97; 95 % CI 0,90–1,05) und Therapieabbrüche wegen UE (HR 1,01; 95 % CI 0,83–1,24) waren in beiden Studienarmen gleich häufig. Unter Dapagliflozin traten zwei Fälle von Ketoazidosen auf (vs. 0 unter Placebo). Vorhofflimmern war unter Dapagliflozin signifikant gehäuft (4,7 % vs. 3,7 %; relatives Risiko [RR] 1,29; 95 % CI 1,01–1,63; p = 0,0378). In der Studie DAPA-HF bestand bei Patienten mit HFrEF unter Dapagliflozin kein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern (3,5 % vs. 3,8 %; RR 0,91; 95 % CI 0,68–1,22; p = 0,5338) (10). Die geringe Häufung von COVID-19-Infektionen unter Dapagliflozin erscheint am ehesten zufallsbedingt (5,3 % vs. 4,2 %). COVID-19-Pneumonien traten unter Dapagliflozin nicht vermehrt auf (2,5 % vs. 2,6 %) (11).

Nicht schwerwiegende UE wurden nur dann separat erhoben, wenn sie zum Therapieabbruch führten. In der Publikation der Studie DELIVER sowie im Dossier des pU gibt es keine Angaben zur Häufigkeit von Harnwegs- und Genitalinfektionen und zu symptomatischen Hypotonien.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Aus den Subgruppenanalysen ergibt sich kein Hinweis auf eine veränderte Wirksamkeit bei Vorliegen eines T2DM oder einer CKD. Die AkdÄ beurteilt den Zusatznutzen deshalb in der Gesamtgruppe der untersuchten Patienten. Nach Einschätzung der AkdÄ lässt sich aus den Studiendaten allenfalls ein geringer Zusatznutzen ableiten. Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität wurden durch Dapagliflozin nicht beeinflusst. Die gezeigte Reduktion von Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen ist aus Sicht der AkdÄ klinisch von eher

geringer Relevanz, da keine signifikante Abnahme von Hospitalisierungen jeglicher Ursache bestand und keine klinisch relevante Verbesserung von Lebensqualität und Gesundheitszustand erreicht wurde. Zudem profitierten Patienten mit gut eingestelltem Blutdruck (systolischer Blutdruck ≤ 128 mmHg) nicht von der Therapie mit Dapagliflozin.

Die Aussagesicherheit der Studie DELIVER ist eingeschränkt durch die hohe Selektion der Studienteilnehmer durch strenge NT-proBNP-Schwellenwerte. Studienergebnisse liegen somit nur für eine Teilgruppe der Patienten mit chronischer, symptomatischer Herzinsuffizienz und LVEF > 40 % vor. Es ist anzunehmen, dass der Nutzen von Dapagliflozin für Patienten mit niedrigeren NT-proBNP-Werten (< 300 pg/ml ohne Vorhofflimmern oder -flattern bzw. < 600 pg/ml mit Vorhofflimmern oder -flattern) geringer ausfällt als für die in der Studie DELIVER untersuchte Patientenpopulation. Zudem bestehen die oben beschriebenen Unsicherheiten bei der Umsetzung der Begleittherapie (inadäquate Behandlung des T2DM bei Patienten mit CVD oder hohem kardiovaskulärem Risiko, relevanter Anteil von Patienten mit unzureichend eingestelltem Hypertonus, intensivere diuretische Behandlung der Patienten im Interventionsarm). Die AkdÄ sieht deshalb lediglich einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Fazit

Die AkdÄ sieht einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Dapagliflozin bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit einer LVEF > 40 %.

Literaturverzeichnis

1. 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: 8. Juni 2023). AWMF-Register-Nr.: nvl-006. – Langfassung. 3. Auflage, Version 3 (Aktualisierung des Amendments zu SGLT2-Inhibitoren 2021): ÄZQ 2019.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al.: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599-3726.
3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D et al.: 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: A report of the american college of cardiology/american heart association joint committee on clinical practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145: e895-e1032.
4. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al.: Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385: 1451-1461.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %): https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8821/2022-09-15_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-799_TrG.pdf (letzter Zugriff: 08.06.2023). Berlin, 15. September 2022.
6. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM): DEGAM Leitlinie Nr. 22: Versorgung von Patienten mit chronischer nichtdialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-048L_S3_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz_2021-01.pdf (letzter Zugriff: 8. Juni 2022). S3-Leitlinie, AWMF-Register-Nr. 053-048, Stand: Juni 2019.
7. 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.
8. 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-vers3-0.pdf> (letzter Zugriff: 8. Juni 2023). AWMF-Reg-Nr.: nvl-001. – Langfassung. Version 3.0: ÄZQ 2023.
9. AstraZeneca GmbH: Fachinformation "Forxiga® 5 mg, 10 mg Filmtabletten". Stand: Februar 2023.
10. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV. Dapagliflozin (Forxiga). Modul 4A. Zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bei erwachsenen Patienten. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/615/>; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4191/2020-11-30_Modul4A_Dapagliflozin.pdf; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4193/2020-11-30_Modul4A_Dapagliflozin_Anhang_4-G.pdf (letzter Zugriff: 12. Juni 2023). 2020.
11. Solomon SD, McMurray JVV, Claggett B et al.: Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction (Supplementary Appendix). *N Engl J Med* 2022; 387: 1089-1098.