

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dapagliflozin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.12.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin im Vergleich mit einer optimierten Standardtherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: 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.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin im Vergleich zur optimierten Standardtherapie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion wird die Studie DAPA-HF herangezogen.

Studiendesign

Bei der Studie DAPA-HF handelt es sich um eine placebokontrollierte randomisierte Parallelgruppenstudie zu Dapagliflozin. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV mit reduzierter Ejektionsfraktion, definiert als linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 40\%$. Die Patientinnen und Patienten sollten für den Einschluss in die Studie mindestens 4 Wochen vor Studieneinschluss mit einer unveränderten, optimierten Standardtherapie für Herzinsuffizienz behandelt werden. Sofern nicht kontraindiziert sollte diese Therapie Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer, Angiotensin Rezeptorblocker (ARB) oder Sacubitril/Valsartan in Kombination mit einem Betablocker und gegebenenfalls einem Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) umfassen.

Insgesamt wurden 4744 Patienten und Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Dapagliflozin (N = 2373) oder der Placebogruppe (N = 2371) zugeordnet.

Primärer Endpunkt der Studie ist der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie der eingeschlossenen Studie DAPA-HF ist nur mit Einschränkungen eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Maßgebliche Einschränkung in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist dabei, dass bei nicht allen Patientinnen und Patienten alle therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft wurden.

In der Studie DAPA-HF sollten alle Patientinnen und Patienten eine patientenindividuelle Therapie gemäß relevanter Leitlinien erhalten. Anpassungen der Therapie waren im Studienverlauf jederzeit möglich, jedoch sollte die Therapie ≥ 4 Wochen vor Studieneinschluss optimiert sein und möglichst stabil bleiben. Inwieweit der pU eine Optimierung der Standardtherapie gewährleistet hat, bleibt jedoch weitestgehend unklar.

Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion sollen nach der Nationalen VersorgungsLeitlinie mit einer Kombination aus einem ACE-Hemmer oder einem ARB, einem Betablocker und einem MRA behandelt werden. Des Weiteren sollen Patientinnen und Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern / ARBs, Betarezeptorenblockern und MRAs Symptome zeigen, ein Wechsel von ACE-Hemmern / ARBs auf Sacubitril/Valsartan empfohlen werden.

Obwohl die Patientinnen und Patienten der Studie DAPA-HF den Einschlusskriterien nach eine symptomatische Herzinsuffizienz haben sollten, bei gleichzeitig stabiler und individuell optimierter Therapie, erhielt nur ein geringer Anteil Sacubitril/Valsartan. Der empfohlene Therapiewechsel von ACE-Hemmern / ARBs auf Sacubitril/Valsartan wurde nur bei wenigen

Patientinnen und Patienten durchgeführt. Die Nationale VersorgungsLeitlinie kommentiert dazu, dass aus heutiger Sicht bei einem Großteil der DAPA-HF-Studienpopulation nicht alle therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft wurden. Aus den vorliegenden Informationen geht jedoch nicht hervor, für wie viele Patientinnen und Patienten eine Umstellung auf Sacubitril/Valsartan tatsächlich angezeigt gewesen wäre.

Zusammenfassend ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nur eingeschränkt umgesetzt. Trotz dieser Einschränkungen wird die Studie DAPA-HF zur Nutzenbewertung herangezogen. Konsequenzen für die Aussagesicherheit der Studie werden weiter unten beschrieben.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft. Ebenso wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse für alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte als niedrig eingestuft.

Einschätzung der Aussagesicherheit

Es ergeben sich verschiedene Aspekte welche die Aussagesicherheit der vorliegenden Studie DAPA-HF für die Nutzenbewertung einschränken.

Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt unklar, ob die in der Studie DAPA-HF eingesetzte Begleitbehandlung der Herzinsuffizienz eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie optimierte Standardtherapie darstellt. Diese Einschätzung ergibt sich daraus, dass Angaben zu Therapieanpassungen fehlen und unklar ist, welchen Einfluss der geringe Anteil von Patientinnen und Patienten, die mit Sacubitril/Valsartan behandelt wurden, auf die vorliegenden Effekte hat. Des Weiteren können die Nebenwirkungen nicht vollständig beurteilt werden, weil Angaben zu nicht schwerwiegenden UEs fehlen.

Insgesamt können aufgrund dieser Einschränkungen für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Zusätzlich ist unklar, inwiefern sich der möglicherweise zu geringe Anteil an Patientinnen und Patienten, die auf eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan umgestellt wurden, auf die Effekte zu den patientenrelevanten Endpunkten in der Studie DAPA-HF auswirkt. Daher lassen sich die Effekte zu den einzelnen Endpunkten nicht quantifizieren.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für den Schweregrad der Herzinsuffizienz nach New York Heart Association (NYHA)-Klasse vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klasse II ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klassen III / IV zeigt sich kein Anhaltspunkt für

einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Morbidität

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Renale Morbidität

Für den kombinierten Endpunkt renale Morbidität, bestehend aus den Endpunkten anhaltende geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)-Abnahme um 50 %, Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) und renaler Tod, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Myokardinfarkt

Für den kombinierten Endpunkt Myokardinfarkt, bestehend aus nicht tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Myokardinfarkt, sowie für die beiden Einzelkomponenten, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Schlaganfall

Für den Endpunkt Schlaganfall, bestehend aus nicht tödlichem Schlaganfall und tödlichem Schlaganfall, sowie für die beiden Einzelkomponenten, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Gesundheitszustand

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. Es ist unklar wie viele Patientinnen und Patienten tatsächlich zu Monat 24 unter Beobachtung waren und in die Analysen zu Monat 24 eingeschlossen wurden. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den Gesamtsummenscore (OSS) des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) liegen keine verwertbaren Daten vor. Es ist unklar wie viele Patientinnen und Patienten tatsächlich zu Monat 24 unter Beobachtung waren und in die Analysen zu Monat 24 eingeschlossen wurden. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende UEs (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Harnwegsinfektion, Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Diabetische Ketoacidose

Für die Endpunkte Harnwegsinfektion (bevorzugter Begriff [PT], UEs), Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Systemorganklasse [SOC], UEs), Diabetische Ketoacidose (PT, UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass das SUE Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums hierbei auch Ereignisse umfasst, die potenziell auf die Symptomatik der Grunderkrankung zurückzuführen sind (z. B. Dyspnoe).

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Gesamtschau ergeben sich für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion ausschließlich positive Effekte von Dapagliflozin im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Positive Effekte in der Kategorie Mortalität zeigen sich nur bei Patientinnen und Patienten mit einem Schweregrad der NYHA-Klasse II. Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ergibt sich für die Gesamtpopulation ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Hinzu kommen ebenfalls für die Gesamtpopulation positive Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Hier ergibt sich für die Gesamtrate der SUEs und für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs) jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren geringeren Schaden von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass das SUE Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums hierbei auch Ereignisse umfasst, die potenziell auf die Symptomatik der Grunderkrankung zurückzuführen sind (z. B. Dyspnoe). Für Endpunkte zum Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie gegenüber der optimierten Standardtherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Dapagliflozin.

Tabelle 3: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.