

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dapagliflozin (Forxiga[®] 5 und 10 mg Filmtabletten)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

*Zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen
Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bei
erwachsenen Patienten*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	17
4.2 Methodik	36
4.2.1 Fragestellung.....	36
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	38
4.2.3 Informationsbeschaffung	40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	41
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	42
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	44
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	45
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	47
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	47
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	48
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	59
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	61
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	61
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	63
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	66
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	66
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	68
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	69
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	71
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	73
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	88
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	88
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT	89
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT	91
4.3.1.3.1.2 Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität – RCT.....	97
4.3.1.3.1.3 Renale Morbidität – RCT	115

4.3.1.3.1.4	Hospitalisierung – RCT	121
4.3.1.3.1.5	Neudiagnose von Typ-2-Diabetes – RCT.....	124
4.3.1.3.1.6	PGIC und PGIS – RCT.....	127
4.3.1.3.1.7	EQ-VAS – RCT	131
4.3.1.3.1.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	138
4.3.1.3.1.9	Unerwünschte Ereignisse – RCT	155
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	180
4.3.1.3.2.1	Mortalität – RCT.....	189
4.3.1.3.2.2	Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität – RCT.....	195
4.3.1.3.2.3	Renale Morbidität – RCT	215
4.3.1.3.2.4	Hospitalisierung – RCT	220
4.3.1.3.2.5	Neudiagnose von Typ-2-Diabetes – RCT.....	221
4.3.1.3.2.6	PGIC und PGIS – RCT.....	223
4.3.1.3.2.7	EQ-VAS – RCT	224
4.3.1.3.2.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	226
4.3.1.3.2.9	Unerwünschte Ereignisse – RCT	234
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	248
4.3.2	Weitere Unterlagen	249
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	249
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	249
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	250
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	250
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	250
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	253
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...	253
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	253
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	253
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	254
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	255
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	255
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	256
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	257
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	257
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	257
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	258
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	258
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	258
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	259
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	259
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	259
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	259
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	262

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	280
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	281
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	281
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	281
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	281
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	281
4.6	Referenzliste	283
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....		289
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken		294
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		296
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)		297
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		306
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		317

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	18
Tabelle 4-2: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene	20
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	40
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-12: Anpassung der Hintergrundmedikation während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-13: Anpassung der Hintergrundmedikation mit ARNI im Studienverlauf– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-14: Veränderung des Körpergewichts über den Studienverlauf – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-15: Veränderung des systolischen Blutdrucks über den Studienverlauf – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-16: Veränderung des HbA1c über den Studienverlauf – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-17: Veränderung des HbA1c bei Patienten mit T2DM zu Studienbeginn über den Studienverlauf – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - I	89
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - II.....	89

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Mortalität.....	92
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-23: Beobachtungsdauer in Monaten für Mortalität – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-25: Operationalisierung von kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität	97
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-27: Beobachtungsdauer in Monaten für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-28: Ergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - I	99
Tabelle 4-29: Gesamtanzahl an kardiovaskulären Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-30: Ergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - II.....	103
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Herzinsuffizienz-Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Neudiagnose von Vorhofflimmern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Neudiagnose von Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	110
Tabelle 4-35: Operationalisierung von renale Morbidität	115
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für renale Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-37: Beobachtungsdauer in Monaten für renale Morbidität – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-38: Ergebnisse für renale Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - I.....	117
Tabelle 4-39: Ergebnisse für renale Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - II.....	119
Tabelle 4-40: Gesamtanzahl an Verdopplungen des Serum-Kreatinin-Spiegels aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Hospitalisierung.....	121
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-43: Beobachtungsdauer in Monaten für Hospitalisierungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-45: Dauer der Hospitalisierungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-46: Operationalisierung von Neudiagnose von Typ-2-Diabetes	125
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Neudiagnose von Typ-2-Diabetes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-48: Beobachtungsdauer in Monaten für Neudiagnose von Typ-2-Diabetes – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Neudiagnose von Typ-2-Diabetes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-50: Operationalisierung von PGIC und PGIS	128
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGIC und PGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-52: Rücklaufquoten für PGIC und PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-53: Beobachtungsdauer in Monaten für PGIC und PGIS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-54: Ergebnisse für PGIC und PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-55: Operationalisierung von EQ-VAS	132
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für den EQ-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-58: Beobachtungsdauer in Monaten für EQ-VAS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-59: Ergebnisse für EQ-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-60: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität	138
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-62: Rücklaufquoten für den KCCQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-63: Beobachtungsdauer in Monaten für KCCQ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-64: Ergebnisse für KCCQ-Summenscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-65: Ergebnisse für KCCQ-Einzeldomänen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143

Tabelle 4-66: Ergebnisse für KCCQ-Summscores (Responder-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Tabelle 4-67: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse.....	155
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
Tabelle 4-69: Beobachtungsdauer in Monaten für unerwünschte Ereignisse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Tabelle 4-70: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-71: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161
Tabelle 4-72: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Tabelle 4-73: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	170
Tabelle 4-74: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Tabelle 4-75: Ergebnisse für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Tabelle 4-76: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen I.....	181
Tabelle 4-77: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen I.....	184
Tabelle 4-78: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	187
Tabelle 4-79: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Mortalität - I.....	189
Tabelle 4-80: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Mortalität - II.....	190
Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	190
Tabelle 4-82: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität - I.....	195
Tabelle 4-83: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität - II.....	197
Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität II aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	204
Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für Neudiagnose von Vorhofflimmern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	211
Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für Schlaganfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	212
Tabelle 4-88: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt renale Morbidität - I.....	215

Tabelle 4-89: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt renale Morbidität - II	216
Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für renale Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	217
Tabelle 4-91: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Hospitalisierung - I.....	220
Tabelle 4-92: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Hospitalisierung - II.....	220
Tabelle 4-93: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Neudiagnose von Typ-2-Diabetes - I.....	221
Tabelle 4-94: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Neudiagnose von Typ-2-Diabetes - II.....	221
Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse für Neudiagnose von Typ-2-Diabetes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	222
Tabelle 4-96: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt PGIC und PGIS - I.....	223
Tabelle 4-97: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt PGIC und PGIS - II	223
Tabelle 4-98: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-VAS - I	224
Tabelle 4-99: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-VAS - II.....	224
Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für EQ-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	225
Tabelle 4-101: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität - I.....	226
Tabelle 4-102: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität - II	227
Tabelle 4-103: Subgruppenergebnisse für KCCQ-Summscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	229
Tabelle 4-104: Subgruppenergebnisse für KCCQ-Einzeldomänen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	230
Tabelle 4-105: Subgruppenergebnisse für KCCQ-Summscores (Responder-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	234
Tabelle 4-106: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse - I.....	234
Tabelle 4-107: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse - II	237
Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	240
Tabelle 4-109: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	242
Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	244
Tabelle 4-111: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	244

Tabelle 4-112: Subgruppenergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	246
Tabelle 4-113: Subgruppenergebnisse für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	247
Tabelle 4-114: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	250
Tabelle 4-115: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	251
Tabelle 4-116: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	251
Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	252
Tabelle 4-118: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	252
Tabelle 4-119: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	254
Tabelle 4-120: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	255
Tabelle 4-121: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	255
Tabelle 4-122: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	256
Tabelle 4-123: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ...	258
Tabelle 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	258
Tabelle 4-125: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene	263
Tabelle 4-126: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	281
Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DAPA-HF.....	307
Tabelle 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	318

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtmortalität	95
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für kardiovaskulärer Tod	95
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für renaler Tod	96
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für den primären kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz	102
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	102
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für notfallmäßigen Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz	103
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten Endpunkt aus Tod aus jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz	105
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	105
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten Endpunkt aus Tod aus jeglicher Ursache oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	106
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik, die eine anhaltende Therapieintensivierung zur Folge hat.....	107
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für Myokardinfarkt.....	109
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für tödlichen Myokardinfarkt	109
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für nicht-tödlichen Myokardinfarkt.....	110
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für Schlaganfall	112
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für tödlichen Schlaganfall.....	112
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für nicht-tödlichen Schlaganfall.....	113
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot für ischämischer Schlaganfall.....	113
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für hämorrhagischer Schlaganfall	114
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für unbestimmter Schlaganfall.....	114
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten renalen Endpunkt	118
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot für Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR	118
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Plot für ESRD	119
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot für Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels.....	120
Abbildung 25: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung des EQ-VAS	137
Abbildung 26: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung des KCCQ-OSS	149

Abbildung 27: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung des KCCQ-TSS.....	150
Abbildung 28: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung der KCCQ-Domäne körperliche Einschränkung	150
Abbildung 29: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung der KCCQ-Domäne Symptom-Häufigkeit	151
Abbildung 30: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung der KCCQ-Domäne Symptom-Schwere	151
Abbildung 31: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung der KCCQ-Domäne Symptom-Stabilität.....	152
Abbildung 32: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung der KCCQ-Domäne soziale Einschränkungen	152
Abbildung 33: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung der KCCQ-Domäne Selbstwirksamkeit	153
Abbildung 34: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung der KCCQ-Domäne psychische Lebensqualität	153
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für Gesamt mortalität (NYHA-Klasse: II).....	192
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für Gesamt mortalität (NYHA-Klasse: III/IV)	193
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot für kardiovaskulärer Tod (NYHA-Klasse: II)	193
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Plot für kardiovaskulärer Tod (NYHA-Klasse: III/IV).....	194
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Plot für kardiovaskulärer Tod (NT-proBNP: ≤ Median).....	194
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Plot für kardiovaskulärer Tod (NT-proBNP: > Median).....	195
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Plot für den primären kombinierten Endpunkt (NYHA-Klasse: II)	201
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Plot für den primären kombinierten Endpunkt (NYHA-Klasse: III/IV).....	201
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Plot für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Ethnie: Kaukasisch)	202
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Plot für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Ethnie: Schwarz oder afroamerikanisch).....	202
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Plot für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Ethnie: Asiatisch).....	203
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Plot für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Ethnie: Andere).....	203
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten Endpunkt aus Tod aus jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse: II).....	206
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten Endpunkt aus Tod aus jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse: III/IV)	207

Abbildung 49: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten Endpunkt aus Tod aus jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz (Frühere Hospitalisierung aufgrund HF: Ja)	207
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten Endpunkt aus Tod aus jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz (Frühere Hospitalisierung aufgrund HF: Nein)	208
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse: II).....	208
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse: III/IV)	209
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten Endpunkt aus Tod aus jeglicher Ursache oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse: II)	209
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten Endpunkt aus Tod aus jeglicher Ursache oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse: III/IV).....	210
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten Endpunkt aus Tod aus jeglicher Ursache oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Frühere Hospitalisierung aufgrund HF: Ja).....	210
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten Endpunkt aus Tod aus jeglicher Ursache oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Frühere Hospitalisierung aufgrund HF: Nein)	211
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Plot für tödlichen Schlaganfall (NYHA-Klasse: II).....	213
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Plot für tödlichen Schlaganfall (NYHA-Klasse: III/IV)	213
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Plot für tödlichen Schlaganfall (Vorhofflimmern oder – Flattern gemäß EKG-Befund: Ja).....	214
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Plot für tödlichen Schlaganfall (Vorhofflimmern oder – Flattern gemäß EKG-Befund: Nein)	215
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten renalen Endpunkt (Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund: Ja).....	218
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten renalen Endpunkt (Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund: Nein).....	218
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Plot für Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR (Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund: Ja).....	219
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Plot für Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR (Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund: Nein)	219
Abbildung 65: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie DAPA-HF.....	316

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ALT	Alanin-Aminotransferase
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
CABG	koronararterielle Bypass-Operation
CDISC	Clinical Data Interchange Standards Consortium
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CV	Kardiovaskulär
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EQ-VAS	Euro Quality of Life - visuelle Analogskala
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HF	Herzinsuffizienz
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HR	Hazard Ratio
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ITT	Intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

Abkürzung	Bedeutung
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last observation carried forward
LS	Least Square
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRA	Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NB	Nicht berechenbar
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
OSS	Overall Summary Score
PACD	Primary analysis censoring date
PCI	Perkutane koronare Intervention
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PJ	Patientenjahre
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SAS	Safety Analysis Set
SCTI	Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter-2
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SoC	Standard of Care
SOC	System Organ Class nach MedDRA

Abkürzung	Bedeutung
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
T1DM	Typ-1-Diabetes mellitus
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSS	Total Symptom Score
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Upper Limit of Normal
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Dapagliflozin wurde als erster Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (SGLT-2)-Inhibitor zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) bei erwachsenen Patienten zugelassen. Nach der Erstzulassung von Dapagliflozin im Jahr 2012 in der EU zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes und der Zulassung zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes 2019 hat die Europäische Kommission am 03.11.2020 eine entsprechende Zulassungserweiterung erteilt.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin zusätzlich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Standard-of-Care (SoC)) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer symptomatischen, chronischen HFrEF. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome. Zur Bewertung werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert) und Lebensqualität herangezogen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte klinische Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Datenquellen

Für die Ermittlung des medizinischen Zusatznutzens im Vergleich zur zVT wurden die Daten der Studie DAPA-HF, einer doppelblinden, placebokontrollierten RCT der Phase 3, herangezogen. Die DAPA-HF Outcome-Studie untersuchte Dapagliflozin+SoC im Vergleich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC)+Placebo. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Ergebnisse der Gesamtstudie.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung geeigneter Studien für die Ermittlung des Zusatznutzens von Dapagliflozin gemäß der Fragestellung sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (LVEF \leq 40%)	Asymptomatische Herzinsuffizienz LVEF >40% Kinder und Jugendliche <18 Jahre
Intervention ^a	Dapagliflozin (10 mg einmal täglich) gemäß Fachinformation	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Vergleichstherapie ^a	Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Endpunkte	Mindestens einer der in Abschnitt 4.2.2 genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden	Kein patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt
Studientypen	RCT	Nicht-randomisierte Studien, Review-Artikel, Meta-Analysen, Case Reports
Studiendauer	\geq 24 Wochen	<24 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht oder Ergebnisse in Studienregistern verfügbar, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen	Andere Publikationstypen Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden ^b
<p>a: Die Wirkstoffe von Intervention und Vergleichstherapie müssen gemäß der jeweiligen deutschen Fachinformation verabreicht werden.</p> <p>b: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die zur Quantifizierung des Zusatznutzens eingeschlossene Studie wurde hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung der Studie im Rahmen des vorliegenden Dossiers erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht und aus Publikationen.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt und ggf. jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wurden dabei folgende Aspekte bewertet:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien wurden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern.

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wurde ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung lag vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wurde in der Bewertung berücksichtigt. In diesem Fall wurden ggf. Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Klassifizierung diente der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Nutzenbewertung wird die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3b-Studie DAPA-HF herangezogen. Die Studie schloss erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion ein. Die Behandlung erfolgte mit 10 mg Dapagliflozin oder Placebo, jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuellen Standardtherapie der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus sowie der Besonderheiten bei der Behandlung häufiger Komorbiditäten bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Somit entspricht die Studie vollumfänglich dem zugelassenen Anwendungsgebiet. Die Patienten wurden zulassungskonform behandelt, und die Studie ermöglicht einen direkten Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zVT. Wie im Abschnitt 4.4.1 dargelegt, ist die Studie DAPA-HF für die Ableitung von Zusatznutzenaussagen geeignet, bei denen die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Beleg eingestuft werden kann.

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens sind für jeden Endpunkt mit statistisch signifikantem Ergebnis basierend auf den Ergebnissen der Studie DAPA-HF in Tabelle 4-125 zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC vs. Placebo+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtmortalität (Zeit bis zum Ereignis)	HR: 0,83 [0,71; 0,97]; 0,0217	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Kardiovaskulärer Tod (Zeit bis zum Ereignis)	HR: 0,82 [0,69; 0,98]; 0,0294	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Kardiovaskuläre Morbidität		
Zeit bis zum ersten Erreichen des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,74 [0,65; 0,85]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,70 [0,59; 0,83]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten notfallmäßigen Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,43 [0,20; 0,90]; 0,0213	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC vs. Placebo+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,75 [0,66; 0,85]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,75 [0,65; 0,85]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,75 [0,66; 0,85]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik, die eine anhaltende Therapieintensivierung zur Folge hat	HR: 0,74 [0,63; 0,87]; 0,0003	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Renale Morbidität		
Zeit bis zur Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels	HR: 0,55 [0,38; 0,80]; 0,0014	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Hospitalisierung		
Anteil an Patienten mit Hospitalisierung aus jeglichem Grund	RR: 0,88 [0,82; 0,95]; 0,0015	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Neudiagnose von Typ-2-Diabetes		
Anteil an Patienten mit einer Neudiagnose von Typ-2-Diabetes bei Patienten ohne Typ-2-Diabetes zu Studienbeginn	RR: 0,69 [0,51; 0,94]; 0,0200	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
PGIC und PGIS		
Anteil an Patienten ohne Verschlechterung im PGIS	RR: 1,04 [1,01; 1,08]; 0,0133	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
EQ-VAS		
EQ-VAS	MWD: 0,83 [0,08; 1,58]; 0,0292 SMD ^a : 0,07 [0,01; 0,13]	Vorteil, nicht klinisch relevant
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
KCCQ-OSS ^b	MWD: 1,87 [1,08; 2,66]; <0,0001	Zusatznutzen wird von den Responder-Analysen abgeleitet
KCCQ-TSS ^b	MWD: 2,09 [1,27; 2,91]; <0,0001	

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC vs. Placebo+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
KCCQ-OSS (Verbesserung um 5 Punkte)	RR: 1,08 [1,02; 1,14]; 0,0092	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
KCCQ-OSS (Verschlechterung um 5 Punkte)	RR: 0,83 [0,76; 0,92]; 0,0004	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
KCCQ-TSS (Verbesserung um 5 Punkte)	RR: 1,08 [1,03; 1,14]; 0,0033	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
KCCQ-TSS (Verschlechterung um 5 Punkte)	RR: 0,85 [0,78; 0,94]; 0,0013	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate UE ^c	RR: 0,95 [0,91; 0,99]; 0,0281	Vorteil, nicht klinisch relevant
Gesamtrate SUE	RR: 0,90 [0,84; 0,96]; 0,0027	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesamtrate SUE unter Ausschluss von Folgekomplikationen ^d	RR: 0,90 [0,83; 0,99]; 0,0252	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesamtrate schwerer UE ^c	RR: 0,87 [0,79; 0,96]; 0,0050	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesamtrate schwerer UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen ^{c, d}	RR: 0,86 [0,76; 0,99]; 0,0327	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
UE, die zum Tod führen	RR: 0,86 [0,74; 0,99]; 0,0418	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Schwerwiegende renale Ereignisse	RR: 0,59 [0,39; 0,87]; 0,0080	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schwere renale Ereignisse	RR: 0,57 [0,36; 0,91]; 0,0172	
UE, die mit der Gefahr der Amputation einer unteren Extremität einhergehen	RR: 1,29 [1,03; 1,63]; 0,0297	Kein klinisch relevanter Unterschied
UE nach SOC und PT^c		
SOC: Herzerkrankungen	RR: 0,82 [0,75; 0,89]; <0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Herzinsuffizienz	RR: 0,73 [0,64; 0,83]; <0,0001	
PT: Diabetes mellitus	RR: 0,61 [0,38; 0,99]; 0,0434	
PT: Hypoglykämie	RR: 0,50 [0,26; 0,94]; 0,0322	
PT: Ödem peripher	RR: 0,45 [0,23; 0,86]; 0,0158	
PT: Obstipation	RR: 0,32 [0,15; 0,68]; 0,0030	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR: 0,67 [0,54; 0,83]; 0,0004	
SOC: Augenerkrankungen	RR: 0,45 [0,27; 0,74]; 0,0017	
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	RR: 0,59 [0,37; 0,96]; 0,0324	

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC vs. Placebo+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
SUE nach SOC und PT		
SOC: Herzerkrankungen	RR: 0,82 [0,74; 0,91]; <0,0001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Herzinsuffizienz	RR: 0,75 [0,64; 0,87]; 0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
PT: Tachykardie ventrikulär	RR: 0,63 [0,41; 0,96]; 0,0334	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR: 0,65 [0,47; 0,90]; 0,0096	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	RR: 0,66 [0,47; 0,92]; 0,0155	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Akute Nierenschädigung	RR: 0,50 [0,30; 0,82]; 0,0063	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Nicht-schwere UE nach SOC und PT^c		
SOC: Herzerkrankungen	RR: 0,80 [0,72; 0,90]; <0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Herzinsuffizienz	RR: 0,73 [0,62; 0,87]; 0,0003	
PT: Hypoglykämie	RR: 0,50 [0,26; 0,97]; 0,0391	
PT: Obstipation	RR: 0,33 [0,16; 0,71]; 0,0042	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR: 0,72 [0,56; 0,93]; 0,0113	
PT: Ödem peripher	RR: 0,46 [0,24; 0,89]; 0,0216	
SOC: Augenerkrankungen	RR: 0,42 [0,25; 0,70]; 0,0009	
PT: Schwindelgefühl	RR: 1,63 [1,01; 2,62]; 0,0439	Kein klinisch relevanter Unterschied
Schwere UE nach SOC und PT^c		
SOC: Herzerkrankungen	RR: 0,77 [0,67; 0,88]; 0,0002	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Herzinsuffizienz	RR: 0,67 [0,54; 0,82]; 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	RR: 0,55 [0,36; 0,84]; 0,0053	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Akute Nierenschädigung	RR: 0,44 [0,25; 0,80]; 0,0067	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR: 0,51 [0,33; 0,79]; 0,0028	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC vs. Placebo+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a: Falls weder eine etablierte Irrelevanzschwelle für den Gruppenmittelwertunterschied noch Responder-Analysen vorlagen, wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD, Hedges' g) zur Beurteilung der klinischen Relevanz herangezogen.</p> <p>b: Analyse über den kompletten Studienverlauf. Der LS Mean wird pro Behandlungsarm über alle Visiten berechnet.</p> <p>c: Nicht vollständig erfasst, daher hohes Verzerrungspotenzial.</p> <p>d: Folgekomplikationen, die innerhalb der Wirksamkeitsanalysen zu dem primären kardiovaskulären Endpunkt, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder zu den sekundären und explorativen renalen Endpunkten adjudiziert wurden, wurden im Rahmen dieser Analysen ausgeschlossen, um eine sinnhafte Interpretation der UE ohne Doppelzählungen zu ermöglichen.</p> <p>EQ-VAS: Euro Quality of Life - visuelle Analogskala; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; OSS: Overall summary score; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSS: Total symptom score; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Mortalität

Für die **Gesamtmortalität** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,83 [0,71; 0,97]). In der Studie DAPA-HF verstarben 276 Patienten (11,6%) der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und 329 Patienten (13,9%) in der Placebo+SoC-Gruppe. Dies entspricht einer 17%igen relativen Risikoreduktion und einer Number Needed to Treat (NNT) von 45. Auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für den **kardiovaskulären Tod** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,82 [0,69; 0,98]). Ein Ereignis trat bei 227 Patienten (9,6%) der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 273 Patienten (11,5%) der Placebo+SoC-Gruppe auf. Dies entspricht einer 18%igen relativen Risikoreduktion und einer NNT von 52. Auf Basis der Gesamtstudienpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Angesichts der schlechten Prognose der Herzinsuffizienz - die 5-Jahres-Mortalität liegt bei etwa 50% - ist die im Rahmen der DAPA-HF-Studie gezeigte Überlegenheit von Dapagliflozin für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Tod von hoher Patientenrelevanz, insbesondere da diese Vorteile zusätzlich zu einer patientenindividuell optimierten Hintergrundtherapie gezeigt werden konnten.

Morbidität

Kardiovaskuläre Morbidität

Für die Zeit bis zum ersten Erreichen des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,74 [0,65; 0,85]). Ein Ereignis trat bei 16,3% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 21,2% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe auf. Dies entspricht einer NNT von 21. Dies stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**. Für den kombinierten primären Endpunkt konnte bereits ab Tag 28 ein signifikanter Effekt zugunsten der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe gezeigt werden. Dieses Ergebnis unterstreicht den erheblichen Zusatznutzen einer Therapie mit Dapagliflozin+SoC.

Für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,70 [0,59; 0,83]). Bei 9,7% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 13,4% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe trat ein Ereignis auf. Dies entspricht einer 30%igen relativen Risikoreduktion und einer NNT von 28.

Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz gehen mit einer solch starken Verschlechterung der Erkrankung einher, dass der Patient stationär behandelt werden muss. Sie stellen schwerwiegende Ereignisse dar, insbesondere da sie mit einer drastischen Verschlechterung der Symptomatik und einem um das ca. 4,5-fache erhöhten Mortalitätsrisiko in den Folgemonaten einhergehen.

Kennzeichnend für den progressiven Verlauf der Herzinsuffizienz sind insbesondere auch wiederkehrende Hospitalisierungen aufgrund der Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Das Mortalitätsrisiko erhöht sich mit jeder zusätzlichen Re-Hospitalisierung weiter. Es wird davon ausgegangen, dass rund 25% der Patienten innerhalb von 30 Tagen nach Erstentlassung erneut ins Krankenhaus eingewiesen werden. Auch der Anteil an Patienten mit wiederkehrenden Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz war in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe niedriger als in der Placebo+SoC-Gruppe: 3,0% der Patienten im Dapagliflozin+SoC-Behandlungsarm bzw. 4,0% der Patienten im Placebo+SoC-Behandlungsarm mussten erneut aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert werden. In der Placebo+SoC-Gruppe mussten die Patienten bis zu siebenmal aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert werden.

Vor dem Hintergrund der Schwere der Ereignisse ist die Risikoreduktion durch Dapagliflozin hinsichtlich der Vermeidung von Herzinsuffizienz-Hospitalisierung sowie der wiederkehrenden Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen von hoher klinischer Relevanz und stellt eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen und weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

In vielen Ländern gibt es Bestrebungen, Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz zu vermeiden und Notfälle mit Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik nach Möglichkeit ohne stationäre Aufnahme zu behandeln. Auch ambulante Notfallbehandlungen einer Herzinsuffizienz gehen mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko einher. Aus diesen Gründen schlagen die Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative (SCTI) und die Food and Drug Administration (FDA) in einem Konsensuspapier vor, auch **notfallmäßige Arztkontakte aufgrund von Herzinsuffizienz** in klinischen Studien zu erfassen. Dabei sollen diese nach klaren Kriterien eindeutig definiert sein. Der Endpunkt wurde in der Studie DAPA-HF gemäß den Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC)-Kriterien (Hicks et al., 2018) erhoben. Diese Kriterien waren hinsichtlich der Symptomatik für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und für notfallmäßigen Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz identisch. Der Patient musste unter neu auftretenden oder verstärkten Symptomen leiden, die Verschlechterung der Symptomatik musste mindestens durch zwei körperliche Untersuchungen oder durch eine körperliche Untersuchung und einen Laborbefund objektiv nachgewiesen sein, und es musste eine Behandlung der sich verschlechternden Herzinsuffizienz-Symptomatik erforderlich sein, die über eine ausschließliche Erhöhung der Dosis oraler Diuretika hinausgeht. Die Schwere der Ereignisse der notfallmäßigen Arztkontakte aufgrund von Herzinsuffizienz ist somit aufgrund der zugrundeliegenden Symptomatik vergleichbar mit den Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz und daher gleichermaßen patientenrelevant.

Für die Zeit bis zum ersten notfallmäßigen Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,43 [0,20; 0,90]). Dies stellt eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und damit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für die **Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,75 [0,66; 0,85]). Bei 18,0% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 23,2% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe trat mindestens ein Ereignis auf. Dies entspricht einer NNT von 20. Dies stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Für die **Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,75 [0,65; 0,85]).

Die Gesamtzahl der Ereignisse für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod sowie erste und wiederkehrende Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz lag bei 567 im

Dapagliflozin+SoC-Arm und bei 742 im Placebo+SoC-Arm. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Für die **Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,75 [0,66; 0,85]). Die Gesamtzahl an ersten und wiederkehrenden Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz und Tod aus jeglicher Ursache lag bei 616 im Dapagliflozin+SoC-Arm und bei 798 im Placebo+SoC-Arm.

Dies stellt damit eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Für die Zeit bis zur ersten **Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik, die eine anhaltende Therapieintensivierung zur Folge hat**, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,74 [0,63; 0,87]). Die Vermeidung der Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik mit gleichzeitiger Intensivierung der Therapie ist von hoher Patientenrelevanz, da sich die Verschlechterung des Gesundheitszustands sowohl durch die zugrundeliegenden verstärkten Symptome als auch durch die Notwendigkeit einer damit verbundenen Therapieintensivierung manifestiert, und so direkt vom Patienten wahrgenommen wird. Eine Therapieintensivierung ist auch dadurch problematisch, da einige der gegen Herzinsuffizienz eingesetzten Medikamente, wie Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) oder Diuretika die Nierenfunktion beeinträchtigen können.

Der unter Dapagliflozin gezeigte Vorteil hinsichtlich der **Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik** stellt eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung und somit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für die **Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet. Dies gilt sowohl für alle Myokardinfarkte als auch für die tödlichen sowie für die nicht-tödlichen Myokardinfarkte.

Renale Morbidität

Chronische Niereninsuffizienz ist eine häufige Komorbidität der Herzinsuffizienz und verschlechtert deren Prognose. Die chronische Niereninsuffizienz ist mit einem erhöhten Risiko für Hospitalisierungen, kognitive Beeinträchtigungen, frühzeitigen kardiovaskulär bedingten Tod und/oder einer verringerten Lebensqualität verbunden. Hinzu kommt, dass einige der gegen Herzinsuffizienz eingesetzten Medikamente, wie Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker oder Diuretika die Nierenfunktion

beeinträchtigen können. Daher ist es von größter Wichtigkeit, einem Fortschreiten der Niereninsuffizienz entgegenzuwirken.

Für die **Zeit bis zur Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,55 [0,38; 0,80]). Das Serum-Kreatinin ist ein laboranalytischer Parameter der Nierenfunktion. Die Verdopplung des Serum-Kreatinin steht für eine deutliche Verschlechterung der Nierenfunktion. Der unter Dapagliflozin gezeigte Effekt stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Hospitalisierung

Ein stationärer Krankenhausaufenthalt stellt für den Patienten eine einschneidende Maßnahme dar und macht eine Teilnahme an Alltagsaktivitäten und dem sozialen Leben unmöglich. Dazu kommt, dass der Grund für eine Hospitalisierung in aller Regel eine deutliche Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ist.

Für den **Anteil an Patienten mit Hospitalisierung aus jeglichem Grund** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,88 [0,82; 0,95]). Im Dapagliflozin+SoC-Behandlungsarm traten insgesamt 1.636 und im Placebo+SoC-Behandlungsarm 1.991 Hospitalisierungen auf. Die kumulierte Hospitalisierungsdauer über alle Patienten betrug im Dapagliflozin+SoC-Behandlungsarm 20.471 Tage und im Placebo+SoC-Behandlungsarm 24.116 Tage. Der Vorteil bei den Hospitalisierungen erstreckt sich über ein breites Spektrum an SOC und PT.

Dies stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Neudiagnose von Typ-2-Diabetes

Etwa 80% der Patienten mit T2DM entwickeln im Laufe der Erkrankung mikro- und makrovaskuläre Komplikationen, wie chronische Herzinsuffizienz, KHK, arterielle Verschlusskrankheit, Herzinfarkt, Schlaganfall, diabetische Nephropathie bis hin zum Nierenversagen, Neuropathie oder Retinopathie mit drohender Erblindung. Diese Folgeerkrankungen führen zu einer deutlichen Verminderung der Lebenserwartung. Bei T2DM-Patienten mit Herzinsuffizienz ist darüber hinaus auch das Risiko einer Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz deutlich erhöht. Auch die Mortalität ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz und T2DM erhöht. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes unbedingt zu vermeiden.

Für den **Anteil an Patienten mit einer Neudiagnose von Typ-2-Diabetes bei Patienten ohne Typ-2-Diabetes zu Studienbeginn** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,69 [0,51; 0,94]). Für diesen Endpunkt ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Patient Global Impression of Change (PGIC) und Patient Global Impression of Severity (PGIS)

Für den **Anteil an Patienten ohne Verschlechterung im PGIS** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 1,04 [1,01; 1,08]). Dies stellt eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen und damit eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ)

Die Lebensqualität von Patienten zählt sowohl gemäß § 2 Absatz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als auch nach Ansicht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu den patientenrelevanten Zielgrößen und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden.

Der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) ist ein validierter krankheitsspezifischer Fragebogen zur Selbsteinschätzung der Lebensqualität durch den Patienten in der Indikation Herzinsuffizienz.

Der KCCQ-Overall Summary Score (OSS) umfasst die Domänen körperliche Einschränkung, Symptome (Häufigkeit und Schwere), soziale Einschränkung und psychische Lebensqualität und ergibt somit ein umfassendes Bild der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten. Der Zusatznutzen wird von Responder-Analysen mit einer MID von 5 Punkten zu Studienende abgeleitet. Dies entspricht der Bewertungspraxis von IQWiG und G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Für den **KCCQ-OSS (Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um 5 Punkte)** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 1,08 [1,02; 1,14]). Im Dapagliflozin+SoC-Arm trat eine Verbesserung um 5 Punkte bei 1.129 Patienten (50,5%) auf, im Placebo+SoC-Arm bei 1.010 Patienten (45,7%). Dies stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für den **KCCQ-OSS (Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung um 5 Punkte)** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,83 [0,76; 0,92]). Eine Verschlechterung um 5 Punkte trat bei 507 Patienten (22,7%) der Patienten im Dapagliflozin+SoC-Arm und bei 607 Patienten (27,5%) im Placebo+SoC-Arm auf. Dies stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Der KCCQ-Total Symptom Score (TSS) war im Studienprotokoll präspezifiziert. Er beschreibt die Häufigkeit und Schwere der Symptome Knöchelschwellungen, Ermüdung und Atemnot sowie die Häufigkeit der Notwendigkeit, mit erhöhtem Oberkörper zu schlafen.

Für den **KCCQ-TSS (Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um 5 Punkte)** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 1,08 [1,03; 1,14]). Im Dapagliflozin+SoC-Arm trat eine Verbesserung um 5 Punkte bei 1.245 Patienten (55,7%) auf, im Placebo+SoC-Arm bei 1.119 Patienten (50,7%). Dies stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für den **KCCQ-TSS (Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung um 5 Punkte)** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,85 [0,78; 0,94]). Eine Verschlechterung um 5 Punkte trat bei 542 Patienten (24,3%) der Patienten im Dapagliflozin+SoC-Arm und bei 631 Patienten (28,6%) im Placebo+SoC-Arm auf. Dies stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Insgesamt zeigt sich eine über alle Domänen des KCCQ-OSS und über alle betrachteten Operationalisierungen konsistente Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies ist in der vorliegenden Indikation besonders bemerkenswert, da die Herzinsuffizienz durch die vorliegende Symptomatik und die damit verbundenen Einschränkungen aller körperlichen Aktivitäten der Patienten besonders negative Auswirkungen auf die Lebensqualität hat. Die vom KCCQ umfasste Herzinsuffizienz-Symptomatik umfasst u. a. Atemnot, Ödeme, Herzrasen, Herzrhythmusstörungen und schnelle Erschöpfung. Diese Symptome werden vom Patienten direkt wahrgenommen. Die Vorteile zugunsten von Dapagliflozin sind in der vorliegenden Indikation aufgrund der Schwere der Erkrankung und Symptomatik und aufgrund der damit verbundenen Einschränkungen aller körperlichen Aktivitäten und der Belastbarkeit der Patienten besonders relevant. Die Verbesserung der Lebensqualität ist ein wichtiges Therapieziel gemäß deutschen und internationalen Leitlinien und die durch Dapagliflozin gezeigten Verbesserungen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich zusätzlich zu einer bereits patientenindividuell optimierten Therapie der Herzinsuffizienz gemäß lokaler Leitlinienvorgaben. Dies entspricht einer in der vorliegenden Indikation bisher nicht gezeigten deutlichen Verbesserung der Lebensqualität. Zusammenfassend wird für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Bei den nicht-schwerwiegenden UE wurden die Ereignisse erfasst, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, die als UE von speziellem Interesse eingestuft wurden, die potenziell auch als Wirksamkeitsendpunkt erfasst wurden, die zu einer Unterbrechung der Studienmedikation oder zu einer Dosisreduktion führten. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als hoch eingestuft und dementsprechend die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens maximal als Hinweis eingestuft. Die Erfassung der schwerwiegenden UE (SUE) und UE von speziellem Interesse ist hiervon nicht betroffen. Schwerwiegend ist ein UE, wenn es zum Tode führt, lebensbedrohlich ist, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung führt, eine kongenitale Anomalie ist oder einen Geburtsfehler zur Folge hat oder ein anderes, nach

medizinischer Einschätzung schwerwiegendes klinisch bedeutendes Ereignis darstellt. Es liegen auch keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als niedrig eingestuft.

Für die **Gesamtrate SUE** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,90 [0,84; 0,96]). Dies stellt eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Auch für die **Gesamtrate der SUE unter Ausschluss von Krankheits-Folgekomplikationen** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,90 [0,83; 0,99]). Folgekomplikationen, die innerhalb der Wirksamkeitsanalysen zu dem primären kardiovaskulären Endpunkt, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder zu den sekundären und explorativen renalen Endpunkten adjudiziert wurden, wurden im Rahmen dieser Analyse ausgeschlossen, um eine sinnhafte Interpretation der UE ohne Doppelzählungen zu ermöglichen. Dies stellt eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und damit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für die **Gesamtrate schwerer UE** (RR [95%-KI]: 0,87 [0,79; 0,96]) sowie für die **Gesamtrate schwerer UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen** (RR [95%-KI]: 0,86 [0,76; 0,99]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC. Dies stellt eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für die **Gesamtrate schwerer UE unter Ausschluss von Krankheits-Folgekomplikationen** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,86 [0,76; 0,99]). Dies stellt eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für die **UE, die zum Tod führen**, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,86 [0,74; 0,99]). Es ergibt sich ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

UE von speziellem Interesse

Für die **schwerwiegenden** (RR [95%-KI]: 0,59 [0,39; 0,87]) sowie **schweren renalen Ereignissen** (RR [95%-KI]: 0,57 [0,36; 0,91]) zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC. Der Behandlungsvorteil hinsichtlich der renalen Ereignisse zeigt sich zudem durch die Beobachtung, dass auch die Hospitalisierungen aufgrund der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (2,1% vs. 3,3%) und auch für das SUE PT akute Nierenschädigung (1,0% vs. 1,9%) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin gezeigt werden konnten. Dies stellt eine relevante Vermeidung schwerwiegender

Nebenwirkungen und eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Für die **schwerwiegenden** sowie **schweren renalen Ereignisse** ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

UE nach SOC und PT

Bei den **unerwünschten Ereignissen nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)** zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC für die **SOC Herzerkrankungen**, die **PT Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypoglykämie, Ödem peripher und Obstipation** sowie für die **SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Augenerkrankungen** sowie **psychiatrische Erkrankungen**. Dies stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

SUE nach SOC und PT

Im Folgenden sind die **SUE nach SOC und PT**, bei denen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen, mit den dazugehörigen Effektmaßen und der Zusatznutzenableitung aufgelistet. Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich ausschließlich zugunsten von Dapagliflozin+SoC:

- **SOC Herzerkrankungen** (RR [95%-KI]: 0,82 [0,74; 0,91]): Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
- **PT Herzinsuffizienz** (RR [95%-KI]: 0,75 [0,64; 0,87]): Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
- **PT Tachykardie ventrikulär** (RR [95%-KI]: 0,63 [0,41; 0,96]): Beleg für einen geringen Zusatznutzen
- **SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** (RR [95%-KI]: 0,65 [0,47; 0,90]): Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
- **SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege** (RR [95%-KI]: 0,66 [0,47; 0,92]): Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
- **PT Akute Nierenschädigung** (RR [95%-KI]: 0,50 [0,30; 0,82]): Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Nicht-schwere UE nach SOC und PT

Bei den **nicht-schweren UE nach SOC und PT** zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC für die **SOC Herzerkrankungen**, die **PT Herzinsuffizienz, Hypoglykämie** und **Obstipation** sowie der **SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**, dem **PT Ödem peripher** und der **SOC Augenerkrankungen**. Es ergibt sich für die genannten SOC und PT jeweils ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Lediglich beim PT Schwindelgefühl zeigt sich ein Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+SoC, der aufgrund des geringfügigen Effekts jedoch als nicht klinisch relevant erachtet wird.

Schwere UE nach SOC und PT

Im Folgenden sind die **schweren UE nach SOC und PT**, bei denen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen, mit den dazugehörigen Effektmaßen und der Zusatznutzenableitung aufgelistet. Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich ausschließlich zugunsten von Dapagliflozin+SoC:

- **SOC Herzerkrankungen** (RR [95%-KI]: 0,77 [0,67; 0,88]): Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
- **PT Herzinsuffizienz** (RR [95%-KI]: 0,67 [0,54; 0,82]): Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
- **SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege** (RR [95%-KI]: 0,55 [0,36; 0,84]): Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
- **PT Akute Nierenschädigung** (RR [95%-KI]: 0,44 [0,25; 0,80]): Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
- **SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** (RR [95%-KI]: 0,51 [0,33; 0,79]): Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Gesamtbeurteilung der unerwünschten Ereignisse

Die Studie DAPA-HF zeigt für eine Vielzahl von Endpunkten aus der Kategorie UE signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC. Das Ausmaß des abgeleiteten Zusatznutzens ist dabei in vielen Fällen mindestens beträchtlich. Insbesondere für die SUE und schweren UE der Erkrankung zeigen sich auch nach Ausschluss der krankheitsbezogenen Folgekomplikationen weiterhin statistisch signifikante Behandlungsvorteile zugunsten von Dapagliflozin. Den vielzähligen statistisch signifikanten Unterschieden zugunsten von Dapagliflozin+SoC bei den unerwünschten Ereignissen stehen zudem keinerlei relevante Nachteile entgegen. Dies zeigt, dass die Behandlung mit Dapagliflozin sicher und gut verträglich und diesbezüglich der zVT deutlich überlegen ist. Betrachtet man die Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial, so zeigen sich beträchtliche Vorteile bei den SUE, den SUE unter Ausschluss von Folgekomplikationen, den schwerwiegenden renalen Ereignissen und einer Reihe von SUE nach SOC und PT, u.a. für die SOC Herzerkrankungen, die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege und das PT akute Nierenschädigung. Für das SUE PT Herzinsuffizienz ist der Vorteil sogar erheblich. Aufgrund dieser bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau der UE - insbesondere auch bei Vermeidung einer Doppelzählung von solchen Ereignissen, die bereits bei den Endpunktkategorien ‚Mortalität‘ und ‚Morbidität‘ erfasst sind - ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Studie DAPA-HF zeigen sich Vorteile einer Behandlung mit Dapagliflozin bei der Gesamtmortalität und beim kardiovaskulären Tod von beträchtlichem Ausmaß. Zudem zeigen sich erhebliche Vorteile bei den Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen, deren statistisch signifikante Reduktion durch Dapagliflozin insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung hervorzuheben ist. Beträchtliche Vorteile zugunsten von Dapagliflozin zeigen sich bei der kardiovaskulären Morbidität (notfallmäßiger Arztkontakt, Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik), der renalen Morbidität (Zeit bis zur Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels, schwerwiegende und schwere renale Ereignisse, PT akute Nierenschädigung), den Hospitalisierungen aus jeglichem Grund, der Neudiagnose von Typ-2-Diabetes sowie bei der patientenberichteten Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des validierten Fragebogens KCCQ. Ein Vorteil konnte sowohl für die Verbesserung der Herzinsuffizienz-Symptomatik als auch für die Vermeidung der Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik nachgewiesen werden. Der gezeigte Vorteil hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist insbesondere auch angesichts des schweren Krankheitsbildes und der damit einhergehenden Beeinträchtigungen des täglichen Lebens von hoher therapeutischer Relevanz und ein wichtiges Therapieziel gemäß deutschen und internationalen Leitlinien. Die Behandlung mit Dapagliflozin ist sicher und gut verträglich, im Einklang mit früheren Ergebnissen aus Studien mit Dapagliflozin. In der Gesamtschau der UE zeigen sich beträchtliche Vorteile für Dapagliflozin gegenüber der zVT, insbesondere für die SUE und schweren UE nach Ausschluss von krankheitsbezogenen Folgekomplikationen sowie für die UE von speziellem Interesse.

Insgesamt ist festzuhalten, dass Patienten in der DAPA-HF Studie, die bereits eine optimierte Standardbehandlung der Herzinsuffizienz erhalten (zu Baseline erhielten rund 94% der Patienten einen ACE-Hemmer oder ARB, 96% der Patienten einen Betablocker, und 71% der Patienten wurden mit MRA behandelt), durch die zusätzliche Gabe von Dapagliflozin von einer deutlich reduzierten Gesamtsterblichkeit profitieren. Auch die Krankheitsprogression verlangsamt sich, was sich in der DAPA-HF Studie - neben dem Effekt auf die Mortalität - insbesondere auch in dem erheblich geringeren Risiko Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierungen, welche ihrerseits auch wieder prognoseverschlechternd sind, manifestiert. Unter Dapagliflozin konnten außerdem eine verbesserte patientenberichtete Krankheitssymptomatik und eine verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität, bei gleichzeitig deutlich seltener auftretenden unerwünschten Ereignissen, vor allem auch deutlich weniger schwerwiegenden und schweren unerwünschten Ereignissen, gezeigt werden.

In der Studie DAPA-HF zeigte sich, dass der Vielzahl von Vorteilen keinerlei relevante Nachteile entgegenstehen. Für keinen der untersuchten Endpunkte zeigte sich ein klinisch relevanter Nachteil für Dapagliflozin. In der Gesamtschau aller Ergebnisse zeigt die Behandlung mit Dapagliflozin eine in der vorliegenden Indikation bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens zusätzlich zu einer bereits optimierten Therapie der Herzinsuffizienz durch eine relevante Verringerung der Gesamtmortalität, eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine spürbare Linderung der Erkrankung, eine

relevante Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen. Mit Dapagliflozin steht damit nicht nur eine Therapie mit Überlebensvorteil, sondern auch eine neue prognoseverbessernde Therapieoption zur Verfügung. Für die Behandlung mit Dapagliflozin ergibt sich daher im Vergleich zur zVT insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Hintergrund

Dapagliflozin wurde als erster SGLT-2-Inhibitor zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bei erwachsenen Patienten zugelassen. Nach der Erstzulassung von Dapagliflozin im Jahr 2012 in der EU zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes und der Zulassung zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes 2019 hat die Europäische Kommission am 03.11.2020 eine entsprechende Zulassungserweiterung erteilt.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin zusätzlich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Standard-of-Care) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie,

Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome. Zur Bewertung werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert) und Lebensqualität herangezogen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte klinische Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Die einzelnen Komponenten der Fragestellung sind wie folgt definiert:

Population

Die für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation umfasst die gemäß Fachinformation im Indikationsgebiet zugelassene Patientenpopulation, also erwachsene Patienten mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) (AstraZeneca GmbH, 2020).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Dapagliflozin gemäß Fachinformation. Die empfohlene Dosierung für HFrEF liegt bei 10 mg Dapagliflozin einmal täglich. Die Dosierung von 5 mg Dapagliflozin dient als Einstiegsdosis bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung und kann bei guter Verträglichkeit auf 10 mg erhöht werden (AstraZeneca GmbH, 2020).

Vergleichstherapie

Die Nutzenbewertung von Dapagliflozin wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) durchgeführt. Diese wurde vom G-BA in einem Schreiben vom 16.06.2020 infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse konkretisiert und lautet wie folgt: Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome (G-BA, 2020).

Diese umfasst nach dem heutigen Stand der medizinischen Erkenntnisse und den entsprechenden Empfehlungen der Leitlinien zur Verbesserung der Prognose ACE-Hemmer, ARB, ARNI, Beta-Blocker, MRA und Ivabradin sowie zur Symptomverbesserung Diuretika und Digitalisglykoside (Ponikowski et al., 2016; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V., 2017; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Die benannten Behandlungsoptionen sind allesamt Teil der patientenindividuellen und leitliniengerechten Behandlung der Herzinsuffizienz.

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung werden Ergebnisse zu Endpunkten herangezogen, die anerkannte, patientenrelevante Therapieziele im Anwendungsgebiet abbilden. Diese umfassen Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Arzneimittelsicherheit. Die einzelnen Endpunkte sind zusammen mit der Begründung ihrer Patientenrelevanz und der innerhalb der zur Bewertung herangezogenen Studien verwendeten Operationalisierung in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt.

Studientypen

Die Nutzenbewertung erfolgt anhand randomisierter kontrollierter Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu charakterisieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien werden wie folgt definiert und begründet:

Population

Die Wahl der Selektionskriterien für die Studienpopulation ergibt sich aus der diesem Dossier zugrunde liegenden Indikationserweiterung: erwachsene Patienten mit einer symptomatischen (NYHA-Klasse II-IV) Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 40\%$).

Intervention

Behandlung mit Dapagliflozin in der zugelassenen Wirkstärke (einmal täglich 10 mg; bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen) gemäß Fachinformation.

Vergleichstherapie

Das Einschlusskriterium der Vergleichstherapie ergibt sich aus der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie: Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome.

Endpunkte:

Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte muss berichtet sein:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
 - Kardiovaskuläre Mortalität
 - Renale Mortalität
- Morbidität
 - Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
 - Notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz
 - Verschlechterung der Symptomatik der Herzinsuffizienz
 - Vorhofflimmern
 - Myokardinfarkt
 - Schlaganfall
 - Nephropathie
 - Terminale Niereninsuffizienz
 - Hospitalisierung
 - Neudiagnose von Typ-2-Diabetes
 - Gesundheitszustand
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse

Diese Endpunkte stellen in der Indikation etablierte patientenrelevante Endpunkte dar und ermöglichen eine Beurteilung des zu bewertenden Arzneimittels in Bezug auf patientenrelevante Therapieziele (EMA, 2017; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Die Patientenrelevanz und Validität der dargestellten Endpunkte werden im Abschnitt 4.2.5.2 eingehend beschrieben.

Studientyp

Da diese Endpunkte im Rahmen von RCT beurteilt werden können, schränkt das Einschlusskriterium zum Studientyp die Nutzenbewertung auf RCT ein, da RCT, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Studiendauer

Entsprechend den Anforderungen der EMA an klinische Studien für die Behandlung der Herzinsuffizienz (EMA, 2017) und der bisherigen Bewertungspraxis im Anwendungsgebiet

(Novartis Pharma GmbH, 2015; IQWiG, 2016) werden ausschließlich Studien mit einer minimalen Behandlungsdauer von 24 Wochen eingeschlossen.

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (LVEF \leq 40%)	Asymptomatische Herzinsuffizienz LVEF >40% Kinder und Jugendliche <18 Jahre
Intervention ^a	Dapagliflozin (10 mg einmal täglich) gemäß Fachinformation	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Vergleichstherapie ^a	Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome.	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden	Kein patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt
Studientypen	RCT	Nicht-randomisierte Studien, Review-Artikel, Meta-Analysen, Case Reports
Studiendauer	\geq 24 Wochen	<24 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht oder Ergebnisse in Studienregistern verfügbar, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen	Andere Publikationstypen Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden ^b
<p>a: Die Wirkstoffe von Intervention und Vergleichstherapie müssen gemäß der jeweiligen deutschen Fachinformation verabreicht werden.</p> <p>b: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>		

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die

Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle

Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken Embase, Medline und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wurde eine sequenzielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Suchen fanden über die Plattform Ovid statt.

Es wurden RCT im Anwendungsgebiet gesucht (Anhang 4-A1), die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels (Dapagliflozin in Kombination mit einer patientenindividuellen Standardtherapie) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Standardtherapie) erlauben. Die Studien wurden entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 selektiert.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche für direkte Vergleiche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), [EU Clinical Trials Register \(EU-CTR\)](http://www.clinicaltrialsregister.eu), www.clinicaltrialsregister.eu), [International Clinical Trials Registry Platform Search Portal \(ICTRP Search Portal\)](http://www.ictcp.org), Suchportal der WHO, [Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency \(<https://clinicaldata.ema.europa.eu>\)](http://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B.

krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten zu Dapagliflozin für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden, wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Forxiga® in den gängigen medizinischen Studienregistern anhand der oben dargestellten Methodik durchgeführt.

Eine systematische Recherche erfolgte entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP und EU-CTR. Die detaillierten Suchstrategien und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dargestellt.

Es wurden RCT im Anwendungsgebiet gesucht (Anhang 4-B1), die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben. Die Studien wurden entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 selektiert.

Des Weiteren wurde geprüft, ob im Suchportal der EMA oder im AMIS Ergebnisse zu den anderweitig identifizierten relevanten Studien vorhanden sind.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche für direkte Vergleiche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/> aufgelisteten Bewertungsverfahren wurden zunächst nach dem Therapiegebiet Herz-Kreislauf-Erkrankungen gefiltert und danach daraufhin überprüft, ob die Indikation Herzinsuffizienz vorlag. In dem so identifizierten Bewertungsverfahren mit der Vorgangsnummer 2016-01-01-D-207 (Sacubitril/Valsartan) wurden Modul 4, die Nutzenbewertung des IQWiG einschließlich Addendum und die Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA daraufhin überprüft, ob Ergebnisse zu der als bewertungsrelevant identifizierten Studie DAPA-HF berichtet wurden.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Studien für das zu bewertende Arzneimittel wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Titel und Abstracts unabhängig von zwei Personen selektiert. Diskrepanzen wurden durch Diskussion aufgelöst. Die selektierten Studien wurden mit dem schon bekannten Studienpool abgeglichen und neue, für die jeweiligen Fragestellungen relevante Studien wurden im Studienpool zusammengeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant

verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die zur Quantifizierung des Zusatznutzens eingeschlossene Studie wurde hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung der eingeschlossenen Studie im Rahmen des vorliegenden Dossiers erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht und aus Publikationen.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt und ggf. jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurden dabei folgende Aspekte bewertet:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Studie wurden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern.

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wurde ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung lag vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wurde in der Bewertung berücksichtigt. In diesem Fall wurden ggf. Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Klassifizierung diente der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse**4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für alle, für die gegebenen Fragestellungen relevanten Studien werden Detailinformationen zu Design und Methodik extrahiert und im Abschnitt 4.3.1.2.1 und 4.3.1.2.2 beschrieben. Die Beschreibung randomisierter kontrollierter Studien erfolgt gemäß den Punkten 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt (siehe Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Charakterisierung der Studienpopulationen

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten zusammengefasst. Folgende Faktoren wurden berücksichtigt: Alter, Geschlecht, Ethnie, geografische Region, Body Mass Index (BMI), Vorgeschichte einer Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM)-Erkrankung, glykiertes Hämoglobin (HbA1c), systolischer Blutdruck, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), Zeit seit Diagnose der HF, frühere Hospitalisierung aufgrund einer HF, Ätiologie der Herzinsuffizienz, NYHA-Klasse, LVEF, NT-proBNP, MRA zu Baseline und Zeit in der Studie.

Stetige Variablen wurden mit Hilfe ihrer Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) beschrieben, kategoriale Variablen mit Hilfe ihrer absoluten und relativen Häufigkeiten.

Darstellung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte wurden entsprechend der vorliegenden Operationalisierung dargestellt und vergleichend beschrieben. Hierbei wurden für stetige Zielvariablen die in den Studienberichten und Zusatzauswertungen dargestellten Maßzahlen, wie z. B. adjustierte MW mit Standardfehlern (SE) oder SD und die entsprechenden MWD mittels eines Repeated-Measurements-Modell (MMRM) berechnet und für alle vorliegenden Zeitpunkte berichtet. In die jeweilige Analyse eines Endpunkts gingen alle Patienten ein, die einen Wert zu Studienbeginn und mindestens einen Wert nach Studienbeginn aufwiesen. Im Falle eines statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes wurde dessen klinische Relevanz beurteilt. Falls weder eine etablierte Irrelevanzschwelle für den Gruppenmittelwertunterschied noch Responder-Analysen vorlagen, wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD, Hedges' g) zur Beurteilung der klinischen Relevanz herangezogen. Als Irrelevanzschwelle wurde gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Methodik 0,2 verwendet. Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Irrelevanzschwelle, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt (IQWiG, 2020).

Für dichotome Zielvariablen wurden das RR, das Odds Ratio (OR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) inklusive Angabe von 95%-KI berichtet. Die Effektmaße wurden mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe und T2DM-Status zu Studienbeginn als Kovariaten mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung des ARR analysiert. Für die Beschreibung der Ergebnisse und die Ableitung des Zusatznutzens wurde das RR herangezogen.

Für Variablen hinsichtlich der Zeit bis zu einem Ereignis werden beobachtete Häufigkeiten und Anteile sowie zeitadjustierte Eventraten dargestellt. Als Effektschätzer werden HR aus adjustierten Cox-Regressionen dargestellt. Im Falle von null Ereignissen in einer Gruppe ist

das HR nicht berechenbar. Da das Cox-Regressionsmodell inklusive Berechnung des HR für Variablen hinsichtlich der Zeit bis zu einem Ereignis die primäre präspezifizierte Analyse­methode darstellt, wird im Falle von nicht berechenbaren HR auf die Berechnung von anderen Effektmaßen verzichtet und es erfolgt eine rein deskriptive Darstellung der Ergebnisse.

Der „Primary Analysis Censoring Date“ (PACD) war der Tag, an dem alle Patienten, die für den jeweiligen Endpunkt ereignisfrei waren, spätestens zensiert wurden. Ereignisfreie Patienten, die ihre Einverständniserklärung zurückgezogen haben oder aus einem anderem als dem im Endpunkt spezifizierten Grund verstorben sind, wurden zum zuerst eingetroffenen Zeitpunkt zensiert. Eine Ausnahme hiervon bilden die Todesfälle aufgrund jeglicher Ursache, bei dem auch alle Todesfälle, die nach einer zurückgezogenen Einverständniserklärung auftraten, eingeschlossen werden.

Die in diesem Dossier präsentierten Analysen sowie die daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen orientieren sich methodisch an den Allgemeinen Methoden des IQWiG (IQWiG, 2020). Entsprechend unserer Interpretation der Empfehlungen des IQWiG wurden alle p-Werte $<0,05$ (sowie alle 95%-KI, welche die Intervallgrenzen 1 bzw. 0 nicht einschließen) als statistisch signifikant berichtet. Adjustierungen für die Anzahl der statistischen Tests wurden nicht durchgeführt. Die präsentierten p-Werte sind deshalb nicht für multiples Testen adjustiert.

Patientenrelevante Endpunkte

Der Zusatznutzen von Dapagliflozin im vorliegenden Anwendungsgebiet wird anhand der folgenden Zielgrößen aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Arzneimittelsicherheit ermittelt:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
 - Kardiovaskuläre Mortalität
 - Renale Mortalität
- Morbidität
 - Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz
 - Notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz
 - Verschlechterung der Symptomatik der Herzinsuffizienz
 - Vorhofflimmern
 - Myokardinfarkt
 - Schlaganfall
 - Nephropathie
 - Terminale Niereninsuffizienz

- Hospitalisierung
- Neudiagnose von Typ-2-Diabetes
- Gesundheitszustand
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz und Validität der dargestellten Endpunkte

Mortalität

Die Mortalität zählt aufgrund ihrer eindeutigen Erhebung (nur Tod zählt als Ereignis) zu den harten, patientenrelevanten Endpunkten. Die Mortalität wird im Dossier anhand der folgenden Endpunkte bewertet:

- Gesamtmortalität
- Kardiovaskuläre Mortalität
- Renale Mortalität

Die Endpunkte zur Mortalität wurden als Ereigniszeitanalysen ausgewertet. Die Gesamtmortalität wurde anhand der Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache erhoben. In die kardiovaskuläre Mortalität fließen Todesfälle aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse ein, in die renale Mortalität ausschließlich Todesfälle aufgrund terminaler Niereninsuffizienz. Alle Todesfälle wurden von einem Adjudizierungskomitee begutachtet und als entweder kardiovaskulärer oder nicht kardiovaskulärer Ursache sowie als renaler Ursache adjudiziert.

Darüber hinaus werden im Dossier die Endpunkte tödlicher Myokardinfarkt und tödlicher Schlaganfall dargestellt.

Kombinierte Endpunkte

Folgende kombinierte Endpunkte aus dem Bereich Mortalität/Morbidität werden im Dossier dargestellt:

- Kombiniertes Endpunkt aus CV Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz (primärer Endpunkt der Studie DAPA-HF)
- Kombiniertes Endpunkt aus Gesamtmortalität, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz
- Kombiniertes Endpunkt aus CV Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

- Gesamtzahl erster und wiederkehrender Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz und CV Todesfälle
- Kombiniertes Endpunkt aus Gesamtmortalität oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
- Gesamtzahl erster und wiederkehrender Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz oder Todesfällen aus jeglicher Ursache
- Kombiniertes Endpunkt aus dauerhafter Abnahme der eGFR um $\geq 50\%$, terminaler Niereninsuffizienz oder renalem Tod (kombiniertes renaler Endpunkt)

Die Patientenrelevanz und Validität dieser Endpunkte beruht auf der Patientenrelevanz und Validität der Einzelkomponenten. Diese ist bei dem jeweiligen Endpunkt unter Mortalität bzw. Morbidität beschrieben.

Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz bedeutet eine so starke Verschlechterung der Herzinsuffizienz, dass der Patient stationär behandelt werden muss, und stellen daher ein schwerwiegendes Ereignis dar. Sie belastet den Patienten sowohl aufgrund der Verschlechterung der Symptomatik als auch durch den Krankenhausaufenthalt selbst. Nach einer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz steigt einerseits das Risiko einer Re-Hospitalisierung (Krumholz et al., 2009; Dharmarajan et al., 2013), sowie auch das Mortalitätsrisiko der Patienten in den Folgemonaten (Solomon et al., 2007). Daher empfiehlt die EMA, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz als Endpunkt in klinischen Studien zu berücksichtigen (EMA, 2017). Auch IQWiG und G-BA haben diesen Endpunkt bereits zur Ableitung des Zusatznutzens in der Indikation Herzinsuffizienz herangezogen (G-BA, 2016; IQWiG, 2016).

Im vorliegenden Dossier wird die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz dargestellt. Diese ist auch Komponente mehrerer kombinierter Endpunkte. Des Weiteren fließt sie in den kombinierten Endpunkt Gesamtzahl erster und wiederkehrender Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz und CV Todesfälle und deren Komponente Zahl der wiederkehrenden Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz ein.

Notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz

In vielen Ländern gibt es Bestrebungen, Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz zu vermeiden und Notfälle mit Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik nach Möglichkeit ohne stationäre Aufnahme zu behandeln (McMurray et al., 2019a). Auch ambulante Notfallbehandlungen der Herzinsuffizienz gehen mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko einher, insbesondere aufgrund der vergleichbaren Schwere der Symptomatik der Ereignisse (Okumura et al., 2016). Aus diesen Gründen schlagen die Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative (SCTI) und die Food and Drug Administration (FDA) in einem Konsensuspapier vor, auch notfallmäßige Arztkontakte aufgrund von Herzinsuffizienz in klinischen Studien zu erfassen (Hicks et al., 2018). Dabei

sollen diese nach klaren Kriterien eindeutig definiert sein. Zur Anwendung kommen dabei die CDISC-Kriterien: Erforderlich sind eine notfallmäßige, ungeplante Untersuchung durch einen Arzt (z. B. in der Notaufnahme) aufgrund von exakt festgelegten Symptomen einer Herzinsuffizienz, eine eindeutige Diagnose aufgrund festgelegter Kriterien und eine notwendige Behandlung der sich verschlechternden Herzinsuffizienz-Symptomatik, die über eine ausschließliche Erhöhung der Dosis oraler Diuretika hinausgeht (Hicks et al., 2018). Auch die EMA empfiehlt, notfallmäßige Arztkontakte aufgrund von Herzinsuffizienz auch ohne stationären Aufenthalt in klinischen Studien als Endpunkt einzuschließen, und begründet dies mit der Häufigkeit und der prognostischen Bedeutung solcher Ereignisse, der Weiterentwicklung der Behandlung der Herzinsuffizienz und der globalen Natur heutiger klinischer Studien (EMA, 2017).

Der Endpunkt wurde in der Studie DAPA-HF gemäß den CDISC-Kriterien erhoben, so dass eine exakte, international standardisierte und dem Stand der Wissenschaft entsprechende Erhebung gewährleistet war.

Diese Kriterien waren hinsichtlich der Symptomatik für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und für notfallmäßigen Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz identisch. Der Patient musste unter neuen oder verstärkten/verschlechterten Symptomen (Dyspnoe, verringerte Toleranz gegenüber körperlicher Anstrengung oder Erschöpfung) leiden. Die Verschlechterung musste darüber hinaus mindestens durch zwei körperliche Untersuchungen oder durch eine körperliche Untersuchung und einen Laborbefund objektiv nachgewiesen sein (AstraZeneca GmbH, 2017). Die Schwere der Ereignisse ist somit aufgrund der zugrundeliegenden Symptomatik vergleichbar mit der Schwere, die Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz zugrunde liegt, und daher gleichermaßen patientenrelevant.

Die Symptomatik wird vom Patienten unmittelbar wahrgenommen, so dass die Patientenrelevanz dieses Endpunkts gegeben ist.

Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik, die eine anhaltende Therapieintensivierung zur Folge hat

In der Studie DAPA-HF wurden nur Ereignisse gewertet, die eine anhaltende Therapieintensivierung zur Folge hatten, d. h. der Beginn einer neuen Herzinsuffizienz-Therapie für mindestens vier Wochen oder eine Steigerung einer bestehenden oralen Therapie für mindestens vier Wochen. Durch das Kriterium der anhaltenden Therapieintensivierung wurde sichergestellt, dass nur Patienten mit erheblicher, klinisch relevanter Verstärkung der Herzinsuffizienz diesen Endpunkt erreichten. Die Vermeidung der Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik mit gleichzeitiger Intensivierung der Therapie ist von hoher Patientenrelevanz, da sich die Verschlechterung des Gesundheitszustands sowohl durch die zugrundeliegenden verstärkten Symptome als auch durch die Notwendigkeit einer damit verbundenen Therapieintensivierung manifestiert und so direkt vom Patienten wahrgenommen wird. Eine Therapieintensivierung ist auch dadurch problematisch, dass einige der gegen Herzinsuffizienz eingesetzten Medikamente, wie Angiotensin Converting Enzyme

(ACE)-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) oder Diuretika die Nierenfunktion beeinträchtigen können (Ponikowski et al., 2016).

Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden und einer Reihe schwerwiegender Erkrankungen und Folgekomplikationen, wie Hospitalisierungen, Schlaganfall, Abnahme der Lebensqualität, Depressionen und kognitiven Beeinträchtigungen bis hin zur Demenz, assoziiert (Kirchhof et al., 2016). Somit ist das Vorhofflimmern von hoher Relevanz für den Patienten.

Myokardinfarkt

Ein Myokardinfarkt geht typischerweise mit schweren Symptomen wie starken Schmerzen, beklemmendem Engegefühl im Brustbereich, heftigem Druck oder Brennen im Brustkorb, Atemnot, Übelkeit, Angst und Schwächegefühl bis hin zur Bewusstlosigkeit einher und ist eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland (Post, 2011). Somit ist der Myokardinfarkt eindeutig ein patientenrelevantes Ereignis. Daher haben IQWiG und G-BA diesen Endpunkt bereits zur Ableitung des Zusatznutzens in der Indikation Herzinsuffizienz herangezogen (G-BA, 2016; IQWiG, 2016).

Schlaganfall

Ein Schlaganfall geht typischerweise mit schweren Symptomen wie Muskelschwäche, Gesichtslähmungen, Sprachstörungen, Sehstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerzen und Vigilanzstörungen bis zum Koma einher (DEGAM, 2012). Somit ist der Schlaganfall eindeutig ein patientenrelevantes Ereignis. Daher haben IQWiG und G-BA diesen Endpunkt bereits zur Ableitung des Zusatznutzens in der Indikation Herzinsuffizienz herangezogen (G-BA, 2016; IQWiG, 2016).

Renale Morbidität

Chronische Niereninsuffizienz ist eine häufige Komorbidität der Herzinsuffizienz und verschlechtert deren Prognose. Von einer Verschlechterung der Nierenfunktion spricht man bei einem Anstieg des Serumkreatinins um 25% oder einer Verringerung der eGFR um 20% (Ponikowski et al., 2016). Die chronische Niereninsuffizienz ist mit einem erhöhten Risiko für Hospitalisierungen, kognitive Beeinträchtigungen, frühzeitigen kardiovaskulär bedingten Tod und/oder einer verringerten Lebensqualität assoziiert (Hill et al., 2016). Hinzu kommt, dass einige der gegen Herzinsuffizienz eingesetzten Medikamente, wie ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker oder Diuretika die Nierenfunktion beeinträchtigen können (Ponikowski et al., 2016). Daher ist es von größter Wichtigkeit, einem Fortschreiten der Niereninsuffizienz entgegenzuwirken.

Die renale Morbidität wird im Dossier anhand der folgenden Endpunkte bewertet:

- Gesamtzahl der Ereignisse und Anteil an Patienten mit Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels

- Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR
- Zeit bis zur terminalen Niereninsuffizienz
- Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels

Die terminale Niereninsuffizienz ist für den Patienten ein besonders einschneidendes Ereignis, da sie mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, d. h. mit Dialyse oder einer Nierentransplantation, einhergeht. IQWiG und G-BA haben die terminale Niereninsuffizienz bereits zur Ableitung des Zusatznutzens in der Indikation Herzinsuffizienz herangezogen (G-BA, 2016; IQWiG, 2016).

Hospitalisierung

Ein stationärer Krankenhausaufenthalt stellt für den Patienten eine einschneidende Maßnahme dar und macht eine Teilnahme an Alltagsaktivitäten und dem sozialen Leben unmöglich. Eine Hospitalisierung ist daher direkt patientenrelevant. Hinzu kommt, dass der Grund für eine Hospitalisierung in aller Regel eine schwere Erkrankung und/oder eine deutliche Verschlechterung der Symptomatik einer bereits bestehenden, häufig chronischen Krankheit ist. Daher zählt auch der G-BA im Beratungsgespräch zu Dapagliflozin in der Indikation Herzinsuffizienz die Gesamthospitalisierung zu den patientenrelevanten Endpunkten (G-BA (Löbker), 2016).

Neudiagnose von Typ-2-Diabetes

Etwa 80% der Patienten mit T2DM entwickeln im Laufe der Erkrankung mikro- und makrovaskuläre Komplikationen, welche hauptursächlich für eine erhöhte Morbidität und Mortalität sind (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Zu den bedeutsamen Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus zählen chronische Herzinsuffizienz (mikro- oder makroangiopathisch verursacht) sowie makrovaskuläre Folgeerkrankungen wie KHK, arterielle Verschlusskrankheit, Herzinfarkt, Schlaganfall und mikrovaskuläre Folgeerkrankungen und -komplifikationen wie diabetische Nephropathie bis hin zum Nierenversagen, Neuropathie oder Retinopathie mit drohender Erblindung (Häussler et al., 2010; Savarese & Lund, 2017).

Insgesamt ist bei Diabetikern das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für alle Begleit- und Folgeerkrankungen im Vergleich zur gesunden Bevölkerung um ein Mehrfaches erhöht (Häussler et al., 2010; Kellerer & Häring, 2011; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Folgeerkrankungen führen zu einer gegenüber Nichtdiabetikern deutlichen Verminderung der Lebenserwartung um durchschnittlich 12,8 bzw. 12,2 Lebensjahre für Männer bzw. Frauen (Manuel & Schultz, 2004). Bei T2DM-Patienten mit Herzinsuffizienz sind zudem nicht nur das Mortalitätsrisiko sowie das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko erhöht, sondern gleichzeitig ist auch das Risiko einer Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz deutlich höher und die Lebensqualität vermindert (Domanski et al., 2003; Cavender et al., 2015; Rawshani et al., 2018; Seferovic et al., 2018). Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, insbesondere bei Patienten mit

Herzinsuffizienz die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes unbedingt zu vermeiden, so dass die Patientenrelevanz dieses Endpunkts gegeben ist.

PGI

Patient Global Impression of Change

Der PGIC wird vom Patienten selbst auf einer siebenstufigen Skala von „viel besser“ bis „viel schlechter“ berichtet und gibt unmittelbar die Verbesserung oder Verschlechterung der Symptome wieder, so dass die Patientenrelevanz dieses Endpunkts gegeben ist. Entsprechende Endpunkte wurden vom G-BA in zwei aktuellen Bewertungen zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (G-BA, 2019b; G-BA, 2019a). Es werden Responder-Analysen mit dem Anteil der Patienten ohne Verschlechterung durchgeführt.

Patient Global Impression of Severity

Für den PGIS beurteilt der Patient die Schwere seiner Symptome anhand einer sechsstufigen Skala:

- (1) Keine Symptome
- (2) Sehr milde Symptome
- (3) Milde Symptome
- (4) Moderate Symptome
- (5) Schwere Symptome
- (6) Sehr schwere Symptome

Der PGIS wird vom Patienten selbst berichtet und gibt unmittelbar die Schwere der Symptome wieder, so dass die Patientenrelevanz dieses Endpunkts gegeben ist. Ein entsprechender Endpunkt wurde vom G-BA in einer aktuellen Bewertung zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (G-BA, 2019b). Es werden Responder-Analysen mit dem Anteil der Patienten ohne Verschlechterung durchgeführt.

EQ-VAS

Der Gesundheitszustand der Patienten zählt sowohl gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV als auch nach Ansicht des IQWiG (IQWiG, 2020) zu den patientenrelevanten Zielgrößen und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden.

Der EQ-5D ist ein generisches Instrument zur Selbsteinschätzung des gegenwärtigen Gesundheitszustands, welches für gesundheitsökonomische Evaluationen verwendet wird. Dabei bildet die EQ-VAS den Gesundheitszustand ab, während die Nutzwertskala die Lebensqualität beleuchtet. Im vorliegenden Dossier wird die EQ-VAS zur Bestimmung des Gesundheitszustands herangezogen. Die EQ-VAS reicht von einer Skala von 0 (denkbar schlechtesten Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbare Zustand). Der Behandlungserfolg

bezüglich des allgemeinen Gesundheitszustands wird dabei durch den Patienten selbst anhand der EQ-VAS vorgenommen.

IQWiG und G-BA haben die VAS des EQ-5D in zahlreichen zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, darunter auch in der Indikation Herzinsuffizienz (G-BA, 2016; IQWiG, 2016). Im vorliegenden Dossier wird die Veränderung zum Studienende gegenüber dem Ausgangswert dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Lebensqualität von Patienten zählt sowohl gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV als auch nach Ansicht des IQWiG (IQWiG, 2020) zu den patientenrelevanten Zielgrößen und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden.

Der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire ist ein validierter krankheitsspezifischer Fragebogen zur Selbsteinschätzung der Lebensqualität durch den Patienten in der Indikation Herzinsuffizienz (Green et al., 2000). Er besteht aus 23 Items, die sechs Domänen zugeordnet werden (Faller et al., 2005):

- Körperliche Einschränkung (6 Items): Grad der Beeinträchtigung durch die Herzinsuffizienz bei Alltagsaktivitäten
- Symptome: Häufigkeit (4 Items) und Schwere (3 Items) von Herzinsuffizienz-Symptomen. Der Mittelwert aus Häufigkeit und Schwere der Symptome bildet den Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score)
- Symptomstabilität (1 Item): Ausmaß der Veränderung der Beschwerden im Zeitraum von zwei Wochen
- Soziale Einschränkung (4 Items): Beeinträchtigung durch die Herzinsuffizienz bei sozialen Aktivitäten
- Selbstwirksamkeit (2 Items): Wissen über Handlungsmöglichkeiten
- Psychische Lebensqualität (3 Items): Lebensfreude, Zufriedenheit, (negativ gewichtet) Depressivität

Im Dossier werden der Total Symptom Score (TSS) und der Overall Summary Score (OSS) dargestellt und zur Zusatznutzenableitung herangezogen. Der KCCQ-TSS war im Studienprotokoll präspezifiziert. Er beschreibt die Häufigkeit und Schwere der Symptome Knöchelschwellungen, Ermüdung und Atemnot sowie die Häufigkeit der Notwendigkeit, mit erhöhtem Oberkörper zu schlafen. Dies sind Symptome, die der Patient unmittelbar wahrnimmt und die seinen Alltag erheblich beeinträchtigen können. Daher ist der KCCQ-TSS als patientenrelevant anzusehen.

Der KCCQ-OSS umfasst die Domänen körperliche Einschränkung, Symptome (Häufigkeit und Schwere), soziale Einschränkung und psychische Lebensqualität und ergibt somit ein umfassendes Bild der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten. Er wurde ursprünglich als Clinical Summary Score (CSS) bezeichnet (Green et al., 2000). Nach neuerer Terminologie wird die Bezeichnung OSS verwendet (Arnold et al., 2013; IQWiG, 2016).

Der KCCQ ist als Lebensqualitäts-Fragebogen validiert (Green et al., 2000; Faller et al., 2005). Als MID wird ein Unterschied von 5 Punkten angesehen (Spertus et al., 2005). Dies entspricht auch der Bewertungspraxis von IQWiG und G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet (G-BA, 2016; IQWiG, 2016).

Im Dossier werden die folgenden Operationalisierungen dargestellt:

- Veränderung des KCCQ-OSS
- Veränderung des KCCQ-TSS
- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um 5 Punkte im KCCQ-OSS
- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um 5 Punkte im KCCQ-TSS
- Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung um 5 Punkte im KCCQ-OSS
- Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung um 5 Punkte im KCCQ-TSS

Unerwünschte Ereignisse

Eine Erfassung des Sicherheitsprofils ist im Rahmen interventioneller klinischer Studien obligat. Die Sicherheit eines Arzneimittels wird nach internationalen Standards (Good Clinical Practice; International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH E6) erhoben (International Conference on Harmonisation (ICH), 1996).

Folgende UE werden im Dossier dargestellt:

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen
- Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE)
- Gesamtrate SUE unter Ausschluss von Folgekomplikationen
- Gesamtrate schwerer UE
- Gesamtrate nicht-schwerer UE
- Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE
- Abbrüche der Studienmedikation aufgrund SUE
- UE, die zum Tod führten

- Im Studienprotokoll präspezifizierte UE von speziellem Interesse (UESI)
 - Volumenmangel
 - Renale Ereignisse
 - Schwere Hypoglykämien
 - Knochenbrüche
 - Diabetische Ketoazidosen
 - Amputationen
 - UE, die mit der Gefahr der Amputation einer unteren Extremität einhergehen
 - Fournier-Gangrän⁵
- UE nach SOC und PT
- SUE nach SOC und PT
- Schwere UE nach SOC und PT
- Nicht-schwere UE nach SOC und PT
- Abbrüche der Studienmedikation nach SOC und PT

Es wurden alle SUE erfasst. Bei den nicht-schwerwiegenden UE wurden die Ereignisse erfasst, die als UE von speziellem Interesse eingestuft wurden, die potenziell auch als Wirksamkeitsendpunkt erfasst wurden, die zum Abbruch/Unterbrechung der Studienmedikation oder zu einer Dosisreduktion führten. Die UE wurden in einem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular (Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]) kodiert und damit wissenschaftlich auswertbar gemacht.

Laut IQWiG zählt die Vermeidung von Nebenwirkungen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und ist aus diesem Grund als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen (IQWiG, 2020).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse

⁵ Nicht als UESI präspezifiziert, aber im Studienbericht als weiteres Sicherheitsereignis berichtet

einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{8,6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

⁶ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Da keine Meta-Analyse aufgrund von nur einer vorliegenden Studie durchgeführt wird, wird auf eine Beschreibung der Methodik verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die Studienpopulation wurden Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet.

Eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests erfolgte nicht. Auch wurden post hoc statistische Tests in der Regel unabhängig von der Anzahl der in der jeweiligen Analyse berücksichtigten Patienten bzw. Ereignisse durchgeführt, wodurch eine Vielzahl an zufällig signifikanten Interaktionstests zu erwarten ist.

Lieferte der Interaktionstest einen p-Wert $\geq 0,05$, so erfolgt keine spezifische Darstellung der Subgruppenergebnisse und der Effektschätzer in den Subgruppen, sondern lediglich die Darstellung des Gesamtschätzers. War der p-Wert $< 0,05$, so wurden unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen angenommen und die Ergebnisse wurden separat berichtet. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen wurden stets hinsichtlich ihrer Validität (Power, Präspezifizierung, qualitativ versus quantitativ) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das aus der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit diskutiert.

Bei Vorliegen einer Effektmodifikation wurden die Ergebnisse der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte entsprechend der vorliegenden Operationalisierung gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Hierbei werden die in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen, wie z. B. RR bzw. HR berichtet. Für stetige Zielvariablen wird bei Vorliegen einer Effektmodifikation ausschließlich die Analyse über den kompletten Studienverlauf dargestellt.

Für die Studie DAPA-HF werden für alle Endpunkte Subgruppenanalysen für die folgenden präspezifizierten Merkmale, die zu Studienbeginn erhoben worden sind, dargestellt:

- Alter (≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre)
- Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
- Ethnie (Kaukasisch vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere)
- Region (Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Südamerika)
- BMI ($< 30 \text{ kg/m}^2$ vs. $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)
- NYHA-Klasse (II vs. III/IV)
- T2DM (Ja vs. Nein)
- eGFR ($< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ vs. $\geq 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$)
- LVEF (\leq Median vs. $>$ Median)
- NT-proBNP (\leq Median vs. $>$ Median)
- Frühere Hospitalisierung aufgrund HF (Ja vs. Nein)
- Vorhofflimmern oder -flattern gemäß EKG-Befund (Ja vs. Nein)
- Ätiologie der HF (Ischämisch vs. Nicht-Ischämisch / Unbekannt)
- MRA zu Baseline (Ja vs. Nein)

Für das folgende nicht-präspezifizierte Merkmal werden ebenfalls Subgruppenanalysen dargestellt:

- ARNI zu Baseline (Ja vs. Nein)

Aufgrund der geringen Patientenzahlen (in der Regel < 10 Patienten pro Zentrum) werden keine Subgruppenanalysen nach Zentrum durchgeführt. Eine Subgruppenanalyse nach Ländern wird aufgrund der zu geringen Patientenanzahl in manchen Ländern durch eine Subgruppenanalyse nach geographischer Region ersetzt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide

Analysemethoden darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹¹ und Rücker (2012)¹² vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}

⁹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹⁰ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹³ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁴ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁵ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁶ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
D1699C00001 (DAPA-HF)	ja	ja	Abgeschlossen	Median 18,2 Monate	Dapagliflozin 10 mg+SoC Placebo+SoC
D169EC00002 (DETERMINE-reduced)	nein	ja	Laufend	16 Wochen	Dapagliflozin 10 mg+SoC Placebo+SoC
D1690C00032 (DEFINE-HF)	nein	ja	Laufend	12 Wochen	Dapagliflozin 10 mg+SoC Placebo+SoC
SoC: Standard of Care					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 06.10.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
D169EC00002 (DETERMINE-reduced)	Behandlungsdauer zu kurz
D1690C00032 (DEFINE-HF)	Behandlungsdauer zu kurz

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT zum zu bewertenden Arzneimittel Dapagliflozin am 06.10.2020 ergab insgesamt 569 Treffer. Nach Sichtung der Treffer wurden 145 Duplikate ausgeschlossen. Die verbleibenden 424 Publikationen wurden von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Die Selektionskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Auf Basis der Informationen aus Titel und, soweit vorhanden, Abstract wurden 410 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibenden 14 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Insgesamt wurde 2 Publikationen begründet ausgeschlossen (Abbildung 1; Anhang 4-C, Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel). Es wurden 12 Publikationen für eine relevante Studie identifiziert, in der Patienten mit Dapagliflozin+SoC behandelt wurden, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Placebo+SoC: die Studie DAPA-HF (McMurray et al., 2019a; McMurray et al., 2019b; McMurray et al., 2019c; Dewan et al., 2020; Docherty et al., 2020a; Docherty et al., 2020b; Jackson et al., 2020; Kosiborod et al., 2020; Martinez et al., 2020; Petrie et al., 2020; Serenelli et al., 2020; Solomon et al., 2020).

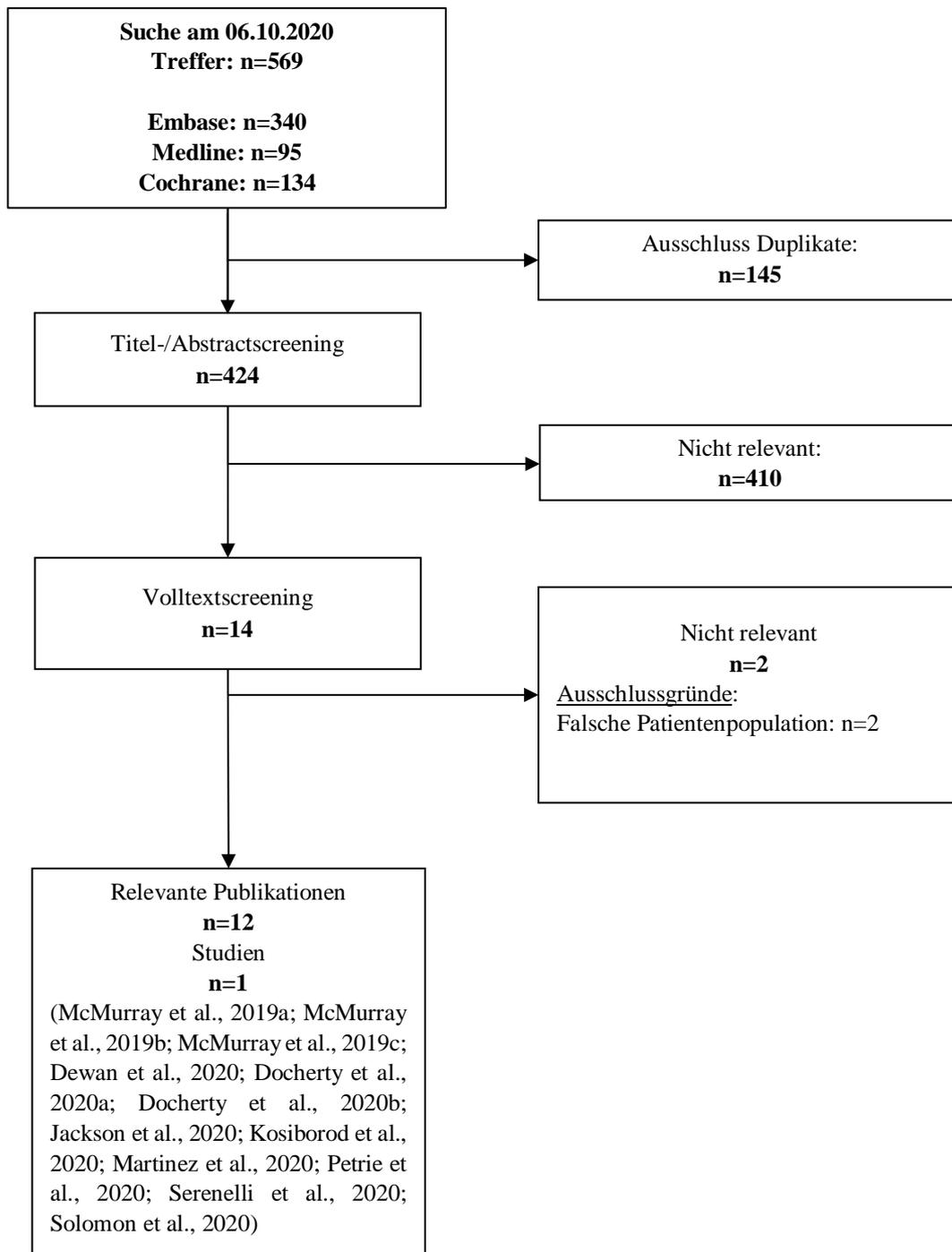


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in

welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
DAPA-HF (D1699C00001)	ClinicalTrials.gov NCT03036124 (ClinicalTrials.gov, 2020) WHO-ICTRP EUCTR2016-003897-41-SE (ICTRP, 2019b), EUCTR2016-003897-41-DE (ICTRP, 2019a), JPRN- JapicCTI-173524 (ICTRP, 2020b), NCT03036124 (ICTRP, 2020a) EU-CTR 2016-003897-41 (EU-CTR, 0000)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 08.10.2020.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern /Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
-				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 23.10.2019.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils

separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
DAPA-HF	ja	ja	nein	ja (AstraZeneca GmbH, 2019)	ja (EU-CTR, 0000; ICTRP, 2019a; ICTRP, 2019b; ClinicalTrials.gov, 2020; ICTRP, 2020b; ICTRP, 2020a)	Ja (McMurray et al., 2019a; McMurray et al., 2019b; McMurray et al., 2019c; Dewan et al., 2020; Docherty et al., 2020a; Docherty et al., 2020b; Jackson et al., 2020; Kosiborod et al., 2020; Martinez et al., 2020; Petrie et al., 2020; Serenelli et al., 2020; Solomon et al., 2020)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
D1699C00001 (DAPA-HF)	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo- kontrollierte, Phase- 3-Studie Zuteilungs- verhältnis: 1:1	Erwachsene Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Dapagliflozin 10 mg: n=2373 Placebo: n=2371 (jeweils zusätzlich zu einer patienten- individuellen Hintergrundtherapie gemäß relevanten Leitlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten sowie bei Bedarf des T2DM (SoC))	Ereignisgesteuerte Studie <u>Mittlere (mediane) Behandlungsdauer:</u> Dapagliflozin+SoC: 16,8 (17,8) Monate Placebo+SoC: 16,6 (17,6) Monate <u>Mittlere (mediane) Beobachtungs- dauer:</u> Dapagliflozin+SoC: 18,0 (18,7) Monate Placebo+SoC: 17,9 (18,6) Monate	Europa (Bulgarien, Tschechische Republik, Dänemark, Deutschland, Ungarn, Niederlande, Polen, Russland, Slowakei, Schweden, Großbritannien), Nordamerika (Kanada, USA), Südamerika (Argentinien, Brasilien), Asien (China, Indien, Japan, Taiwan, Vietnam) 02/2017 – 7/2019	<u>Primärer Endpunkt:</u> Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Kombiniertes Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz - Anzahl an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod - KCCQ-TSS - Kombiniertes renaler Endpunkt (bestätigte anhaltende $\geq 50\%$ ige Reduzierung der eGFR und/oder ESRD)

	<p>(chronische Dialyse oder Nierentransplantation oder bestätigt anhaltende eGFR <15 mL/min/1,73 m²) und/oder renaler Tod)</p> <ul style="list-style-type: none">- Tod aus jeglicher Ursache <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- SUE- Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE- Klinische Parameter- UESI
<p>eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSS: Total Symptom Score; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>	

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+SoC	Placebo+SoC	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.</i>
D1699C00001 (DAPA-HF)	Dapagliflozin (10 mg, einmal täglich, oral) als Zusatztherapie zu SoC	Placebo (einmal täglich) als Zusatztherapie zu SoC	In Einzelfällen, wenn ein klinisch relevantes Ereignis wie Volumenmangel, Hypotonie und/oder unerwarteter Verschlechterung der Nierenfunktion festgestellt wurde und diese nicht durch Reduzierung der Dosis oder Einstellung begleitender nicht essenzieller Medikamente behoben werden konnte, war eine Reduzierung von Dapagliflozin 10 mg auf Dapagliflozin 5 mg, bzw. entsprechendem Placebo zugelassen. Wenn die Dosis verringert oder unterbrochen wurde, wurde die Dosis wieder auf Dapagliflozin 10 mg (oder entsprechendem Placebo) erhöht, sobald der Zustand des Patienten stabil war.
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D1699C00001 (DAPA-HF)	
	Dapagliflozin+SoC N=2373	Placebo+SoC N=2371
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	66,2	66,5
Median	67,0	67,0
Min - Max	22 – 93	25 – 94
Altersklassen, n (%)		
≤65 Jahre	1032 (43,5)	998 (42,1)
>65 Jahre	1341 (56,5)	1373 (57,9)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	1809 (76,2)	1826 (77,0)
Weiblich	564 (23,8)	545 (23,0)
Ethnie, n (%)		
Kaukasisch	1662 (70,0)	1671 (70,5)
Schwarz	122 (5,1)	104 (4,4)
Asiatisch	552 (23,3)	564 (23,8)
Indoamerikaner oder	3 (0,1)	1 (0,0)

Studie	D1699C00001 (DAPA-HF)	
	Dapagliflozin+SoC N=2373	Placebo+SoC N=2371
Ureinwohner Alaskas		
Hawaiianer oder Pazifische Insulaner	0	2 (0,1)
Andere	34 (1,4)	29 (1,2)
Geografische Region, n (%)		
Nordamerika	335 (14,1)	342 (14,4)
Südamerika	401 (16,9)	416 (17,5)
Asien/Pazifik	543 (22,9)	553 (23,3)
Europa	1094 (46,1)	1060 (44,7)
BMI, n (%)		
<30 kg/m ²	1537 (64,8)	1533 (64,7)
≥30 kg/m ²	834 (35,2)	838 (35,3)
Vorgeschichte einer T2DM-Erkrankung, n (%)		
Ja	993 (41,8)	990 (41,8)
Nein	1380 (58,2)	1381 (58,2)
HbA1c-Ausgangswert (%)		
N	2368	2366
Mittelwert (SD)	6,5 (1,3)	6,5 (1,3)
Median	6,1	6,1
Min - Max	4,1 – 17,2	4,2 – 15,6
Systolischer Blutdruck (mmHg)		
Mittelwert (SD)	122,0 (16,3)	121,6 (16,3)
Median	121,3	120,7
Min - Max	79 – 216	75 – 206
Systolischer Blutdruck, n (%)		
≥140 mmHg	308 (13,0)	296 (12,5)
<140 mmHg	2065 (87,0)	2075 (87,5)
eGFR (mL/min/1,73 m²), n (%)		
<60	962 (40,6)	964 (40,7)
≥60	1410 (59,4)	1406 (59,3)
Fehlend	1	1
Zeit seit Diagnose der HF, n (%)^a		
0-3 Monate	80 (3,4)	70 (3,0)
>3-6 Monate	179 (7,5)	214 (9,0)

Studie	D1699C00001 (DAPA-HF)	
	Dapagliflozin+SoC N=2373	Placebo+SoC N=2371
>6-12 Monate	272 (11,5)	283 (11,9)
>1-2 Jahre	320 (13,5)	366 (15,4)
>2-5 Jahre	578 (24,4)	527 (22,2)
>5 Jahre	944 (39,8)	911 (38,4)
Frühere Hospitalisierung aufgrund HF, n (%)		
Ja	1124 (47,4)	1127 (47,5)
Nein	1249 (52,6)	1244 (52,5)
Ätiologie der HF, n (%)		
Ischämisch	1316 (55,5)	1358 (57,3)
Nicht-Ischämisch / Unbekannt	1057 (44,5)	1013 (42,7)
Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund, n (%)		
Ja	569 (24,0)	559 (23,6)
Nein	1804 (76,0)	1812 (76,4)
NYHA-Klasse, n (%)^b		
II	1606 (67,7)	1597 (67,4)
III	747 (31,5)	751 (31,7)
IV	20 (0,8)	23 (1,0)
LVEF (%)		
Mittelwert (SD)	31,2 (6,7)	30,9 (6,9)
Median	32	32
Min - Max	9 – 45	2 – 40
NT-proBNP (pg/mL)		
Median	1428	1446
Min - Max	58 – 42352	75 – 46832
Fehlend	1	1
MRA zu Baseline		
Ja	1696 (71,5)	1674 (70,6)
Nein	677 (28,5)	697 (29,4)
Zeit in der Studie in Monaten		
Mittelwert	18,0	17,9
Median	18,7	18,6
Min - Max	0,0 – 28,0	0,2 – 28,3
Zeit auf Studienmedikation in Monaten		

Studie	D1699C00001 (DAPA-HF)	
	Dapagliflozin+SoC N=2373	Placebo+SoC N=2371
Mittelwert (SD)	16,8 (6,3)	16,6 (6,5)
Median	17,8	17,6
Min - Max	0,0 – 28,0	0,0 – 28,3
Abbruch der Studienmedikation, n (%)		
Ja	249 (10,5)	258 (10,9)
Nein	2124 (89,5)	2113 (89,1)
Hauptgrund für Abbruch der Studienmedikation, n (%)		
Unerwünschtes Ereignis	109 (4,6)	112 (4,7)
Entwicklung von studienspezifischen Abbruchkriterien	2 (0,1)	0
Bestätigte diabetische Ketoazidose	2 (0,1)	0
Positiver Schwangerschaftstest	0	0
Patientenentscheidung	115 (4,8)	123 (5,2)
Schwerwiegende Nichteinhaltung des Protokolls	6 (0,3)	3 (0,1)
Anderer Grund	17 (0,7)	20 (0,8)
BMI: Body Mass Index; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HF: Herzinsuffizienz; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; NYHA: New York Heart Association; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus		

Tabelle 4-12: Anpassung der Hintergrundmedikation während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D1699C00001 (DAPA-HF)	
	Dapagliflozin+SoC N=2373	Placebo+SoC N=2371
Steigerung der Dosis oder Neuintiierung einer HF-Medikation		
Ja	1104 (46,5)	1183 (49,9)
Nein	1269 (53,5)	1188 (50,1)
Steigerung der Dosis oder Neuintiierung einer Diabetes-Medikation		
Ja	228 (9,6)	257 (10,8)
Nein	2145 (90,4)	2114 (89,2)
Grund für Nicht-Behandlung mit Beta-Blockern oder Nicht-Erreichen der in Leitlinien empfohlenen Zieldosis		
Asthma	13 (0,5)	7 (0,3)
Bradykardie	144 (6,1)	153 (6,5)
Hypotonie	243 (10,2)	245 (10,3)
Atrioventrikulärer Block 2. oder 3. Grades	0	5 (0,2)
Schwere COPD	26 (1,1)	22 (0,9)
Andere	86 (3,6)	104 (4,4)
Grund für Nicht-Behandlung mit MRA oder Nicht-Erreichen der in Leitlinien empfohlenen Zieldosis		
Hyperkaliämie	141 (5,9)	139 (5,9)
Hypotonie	254 (10,7)	252 (10,6)
Niereninsuffizienz	126 (5,3)	139 (5,9)
Andere	331 (13,9)	358 (15,1)
Grund für Nicht-Behandlung mit ACE oder Nicht-Erreichen der in Leitlinien empfohlenen Zieldosis		
Angioödem	2 (0,1)	7 (0,3)
Husten	77 (3,2)	64 (2,7)
Hyperkaliämie	14 (0,6)	24 (1,0)
Hypotonie	277 (11,7)	308 (13,0)
Niereninsuffizienz	36 (1,5)	44 (1,9)
Behandlung mit ARB oder ARNI	805 (33,9)	792 (33,4)
Andere	62 (2,6)	66 (2,8)
Grund für Nicht-Behandlung mit ARB oder Nicht-Erreichen der in Leitlinien empfohlenen Zieldosis		
Hyperkaliämie	17 (0,7)	16 (0,7)
Hypotonie	175 (7,4)	140 (5,9)
Niereninsuffizienz	35 (1,5)	38 (1,6)

Studie	D1699C00001 (DAPA-HF)	
	Dapagliflozin+SoC N=2373	Placebo+SoC N=2371
Behandlung mit ACE	1263 (53,2)	1254 (52,9)
Behandlung mit ARNI	245 (10,3)	259 (10,9)
Andere	61 (2,6)	73 (3,1)
Grund für Nicht-Behandlung mit ARNI oder Nicht-Erreichen der in Leitlinien empfohlenen Zieldosis		
Hyperkaliämie	18 (0,8)	14 (0,6)
Hypotonie	113 (4,8)	140 (5,9)
Niereninsuffizienz	34 (1,4)	38 (1,6)
Behandlung mit ACE	1253 (52,8)	1254 (52,9)
Behandlung mit ARB	614 (25,9)	580 (24,5)
Andere	126 (5,3)	127 (5,4)
ACE: Angiotensin Converting Enzyme; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor; HF: Herzinsuffizienz; SoC: Standard of Care		

Tabelle 4-13: Anpassung der Hintergrundmedikation mit ARNI im Studienverlauf– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D1699C00001 (DAPA-HF)	
	Dapagliflozin+SoC N=2373	Placebo+SoC N=2371
Zeitpunkt		
Anteil an Patienten mit Behandlung mit ARNI		
Zu Studienbeginn	247 (10,4)	254 (10,7)
Unabhängig vom Zeitpunkt	354 (14,9)	389 (16,4)
ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor; SoC: Standard of Care		

Tabelle 4-14: Veränderung des Körpergewichts über den Studienverlauf – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC	
		N	Wert MW (SD)	N	Wert MW (SD)
Veränderung des Körpergewichts					
DAPA-HF	Baseline	2373	80,7 (20,01)	2371	80,7 (20,50)
	Woche 2	2326	80,3 (19,91)	2329	80,6 (20,47)
	Monat 2	2260	80,0 (19,96)	2275	80,7 (20,60)
	Monat 4	2241	80,0 (19,94)	2221	80,8 (20,65)
	Monat 8	2158	80,0 (19,72)	2130	81,0 (20,71)
	Monat 12	2069	79,8 (19,76)	2019	81,0 (20,87)
	Monat 16	1728	79,7 (19,68)	1696	81,0 (20,30)
	Monat 20	1177	80,7 (19,36)	1157	81,4 (19,72)
	Monat 24	516	81,4 (19,41)	520	83,7 (19,72)
MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care					

Tabelle 4-15: Veränderung des systolischen Blutdrucks über den Studienverlauf – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC	
		N	Wert MW (SD)	N	Wert MW (SD)
Veränderung des systolischen Blutdrucks in mmHg					
DAPA-HF	Baseline	2373	122,0 (16,30)	2371	121,6 (16,35)
	Woche 2	2328	119,1 (16,34)	2329	121,0 (17,29)
	Monat 2	2261	119,8 (16,61)	2275	121,2 (17,83)
	Monat 4	2243	119,7 (16,80)	2224	121,1 (17,43)
	Monat 8	2160	120,5 (16,77)	2135	121,3 (17,42)
	Monat 12	2071	120,2 (16,83)	2024	121,1 (17,53)
	Monat 16	1728	120,7 (17,35)	1699	122,0 (17,44)
	Monat 20	1180	120,8 (17,22)	1158	122,4 (17,24)
	Monat 24	516	121,8 (17,58)	520	120,7 (16,76)
MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care					

Tabelle 4-16: Veränderung des HbA1c über den Studienverlauf – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC	
		N	Wert MW (SD)	N	Wert MW (SD)
Veränderung des HbA1c in %					
DAPA-HF	Baseline	2363	6,50 (1,35)	2363	6,49 (1,35)
	Woche 2	2296	6,47 (1,27)	2308	6,49 (1,35)
	Monat 2	2229	6,32 (1,15)	2257	6,49 (1,32)
	Monat 4	2215	6,37 (1,16)	2198	6,47 (1,34)
	Monat 8	2129	6,39 (1,24)	2107	6,50 (1,39)
	Monat 12	2048	6,39 (1,21)	1988	6,52 (1,42)
	Monat 16	1695	6,40 (1,21)	1666	6,54 (1,43)
	Monat 20	1167	6,42 (1,26)	1139	6,50 (1,40)
	Monat 24	510	6,46 (1,31)	513	6,51 (1,28)
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care					

Tabelle 4-17: Veränderung des HbA1c bei Patienten mit T2DM zu Studienbeginn über den Studienverlauf – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC	
		N	Wert MW (SD)	N	Wert MW (SD)
Veränderung des HbA1c in %					
DAPA-HF	Baseline	1072	7,41 (1,51)	1060	7,38 (1,56)
	Woche 2	1044	7,32 (1,42)	1027	7,38 (1,58)
	Monat 2	1004	7,08 (1,30)	1015	7,34 (1,52)
	Monat 4	1007	7,12 (1,31)	984	7,35 (1,56)
	Monat 8	971	7,19 (1,42)	939	7,39 (1,62)
	Monat 12	918	7,20 (1,36)	867	7,47 (1,66)
	Monat 16	758	7,19 (1,39)	723	7,48 (1,66)
	Monat 20	519	7,24 (1,45)	487	7,41 (1,71)
	Monat 24	226	7,30 (1,54)	224	7,33 (1,50)
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus					

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Beschreibung der Studie D1699C00001 (DAPA-HF)

Die Studie DAPA-HF ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3-Studie. Die Teilnehmer der Studie waren erwachsene Männer und Frauen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion definiert als LVEF $\leq 40\%$. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Behandlung erfolgte mit 10 mg Dapagliflozin oder Placebo, jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie gemäß relevanten Leitlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten sowie bei Bedarf des T2DM (SoC).

Der primäre Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz. Sekundäre Endpunkte waren der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Anzahl an Hospitalisierungen aufgrund Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod, KCCQ-TSS, der kombinierte renale Endpunkt sowie Tod aus jeglicher Ursache.

Charakterisierung der Studienpopulation

Insgesamt wurden 4744 Patienten randomisiert, von denen 4736 Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation behandelt wurden. Die Analysen hinsichtlich der Wirksamkeit basieren auf allen randomisierten Patienten (FAS). Für alle Sicherheitsanalysen wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

Die demografischen sowie krankheitsspezifischen Charakteristika sind in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und Placebo+SoC-Gruppe vergleichbar (siehe Tabelle 4-11). Das mittlere Alter betrug 66,2 Jahre bzw. 66,5 Jahre, der Anteil der Frauen lag bei 23,8% bzw. 23,0%. Die Mehrheit der Patienten war in beiden Behandlungsarmen kaukasischer Abstammung. 46,1% bzw. 44,7% der Patienten kamen aus Europa. Auch bei Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede (35,2% bzw. 35,3%).

Eine Vorgeschichte einer T2DM-Erkrankung wiesen 41,8% der Patienten in den jeweiligen Behandlungsarmen auf. Der HbA1c-Ausgangswert betrug in beiden Gruppen 6,5% im Mittel. 47,4%, bzw. 47,5% der Patienten wurden vor Studienbeginn bereits mindestens einmal aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert. NYHA-Klasse II wiesen 67,7%, bzw. 67,4%, NYHA-Klasse III 31,5% bzw. 31,7% und NYHA-Klasse IV 0,8% bzw. 1,0% der Patienten auf. Die mittlere LVEF lag in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe bei 31,2% und in der Placebo+SoC-Gruppe bei 30,9. Der mediane NT-proBNP lag bei 1428 pg/mL, bzw. 1446 pg/mL.

Der Anteil an Patienten, die während der Studie eine Steigerung der Dosis oder Neuintiierung einer HF-Medikation erhalten haben, lag im Dapagliflozin+SoC-Behandlungsarm bei 46,5% und im Placebo+SoC-Behandlungsarm bei 49,9%. Eine Steigerung der Dosis oder Neuintiierung einer Diabetes-Medikation erfolgte bei 9,6%, bzw. 10,8% der Patienten. Bei Patienten, die nicht mit Beta-Blockern, MRA, ACE, ARB oder ARNI behandelt worden sind bzw. nicht die in Leitlinien empfohlenen Zieldosis erhalten haben, lag jeweils eine valide Begründung vor (siehe

Tabelle 4-12).

247 Patienten (10,4%) in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe, bzw. 254 Patienten (10,7%) in der Placebo+SoC-Gruppe erhielten zu Studienbeginn ARNI. Über den kompletten Studienverlauf erhielten 354 Patienten (14,9%), bzw. 389 Patienten (16,4%) mindestens einmal ARNI.

Das Körpergewicht lag zu Studienbeginn bei jeweils 80,7 kg im Mittel in der Dapagliflozin+SoC-Behandlungsgruppe und in der Placebo+SoC-Behandlungsgruppe. In beiden Behandlungsarmen zeigten sich über den kompletten Studienverlauf keine relevanten Veränderungen (siehe Tabelle 4-14).

Der systolische Blutdruck lag zu Studienbeginn im Mittel bei 122,0 mmHg in der Dapagliflozin+SoC-Behandlungsgruppe und bei 121,6 mmHg in der Placebo+SoC-Behandlungsgruppe. Über den kompletten Studienverlauf sank der systolische Blutdruck in beiden Behandlungsarmen nur geringfügig (siehe Tabelle 4-15).

Der mittlere HbA1c lag zu Studienbeginn bei 6,50% in der Dapagliflozin+SoC-Behandlungsgruppe, bzw. bei 6,49% in der Placebo+SoC-Behandlungsgruppe. In der Dapagliflozin+SoC-Gruppe wurde der HbA1c über den Studienverlauf geringfügig gesenkt, in der Placebo+SoC-Gruppe blieb der HbA1c nahezu konstant. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht relevant (siehe Tabelle 4-16). Bei Patienten mit T2DM zu Studienbeginn lag der mittlere HbA1c bei 7,41% in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe, bzw. bei 7,38% in der Placebo+SoC-Gruppe. In der Dapagliflozin+SoC-Gruppe wurde der HbA1c über den Studienverlauf geringfügig gesenkt, in der Placebo+SoC-Gruppe blieb der HbA1c nahezu konstant. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht relevant (siehe Tabelle 4-17).

Die durchschnittliche Beobachtungsdauer während der Studie war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Dapagliflozin+SoC-Gruppe: 18,0 Monate [Median: 18,7 Monate]; Placebo+SoC-Gruppe: 17,9 Monate [Median: 18,6 Monate]). Die durchschnittliche Behandlungszeit mit der Studienmedikation war in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und der Placebo+SoC-Gruppe ebenfalls vergleichbar (Dapagliflozin+SoC-Gruppe: 16,8 Monate [Median: 17,8 Monate]; Placebo+SoC-Gruppe: 16,6 Monate [Median: 17,6 Monate]). In der Dapagliflozin+SoC-Gruppe brachen 10,5% der Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation ab, in der Placebo+SoC-Gruppe waren es 10,9% der Patienten.

Beschreibung der Intervention:

Basistherapie war für alle Studienteilnehmer eine patientenindividuelle Therapie gemäß relevanten Leitlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten sowie bei Bedarf des T2DM. Die Hintergrundtherapie konnte innerhalb der Studie in beiden Behandlungsgruppen gemäß lokalen Therapiestandards/Leitlinienvorgaben unter Berücksichtigung der individuellen Disposition des Patienten angepasst werden.

Die Studienbehandlung erfolgte entweder mit Dapagliflozin 10 mg oder entsprechendem Placebo, jeweils zusätzlich zu SoC. In Einzelfällen, wenn ein klinisch relevantes Ereignis wie Volumenmangel, Hypotonie und/oder unerwarteter Verschlechterung der Nierenfunktion festgestellt wurde und dieses nicht durch eine Reduzierung der Dosis oder Einstellung begleitender nicht essenzieller Medikamente behoben werden konnte, war eine Reduzierung von Dapagliflozin 10 mg auf Dapagliflozin 5 mg, bzw. entsprechendem Placebo zugelassen. Wurde die Dosis verringert oder die Dapagliflozin-Gabe unterbrochen, war die Dosis wieder auf Dapagliflozin 10 mg (oder entsprechendem Placebo) zu erhöhen, sobald der Zustand des Patienten stabil war. Bei 45 Patienten (1,9%) im Dapagliflozin+SoC-Arm, bzw. bei 39 Patienten (1,6%) im Placebo+SoC-Arm wurde die Dosis auf 5 mg gesenkt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext und zur Ermittlung der Patientenzahlen in der Zielpopulation im Rahmen von Modul 3 wurde beim Wissenschaftlichen Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) eine Kassendatenanalyse in Auftrag gegeben. Diese ergab für die Zielpopulation von Dapagliflozin in der Indikation symptomatische HFrEF ein mittleres Alter von ca. 71 Jahren (WIG2 GmbH, 2020). Das mittlere Alter der Studienpatienten lag bei etwa 66 Jahren und entspricht somit recht gut dem Alter der Patienten in der Zielpopulation. Die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten (57%) war über 65 Jahre alt.

Der Frauenanteil lag in der Studie DAPA-HF bei 23,4%. Dies liegt etwas unter dem Frauenanteil in der Zielpopulation, der gemäß der Kassendatenanalyse von WIG2 etwa 42% beträgt.

Etwa 70% der Studienpatienten waren kaukasischer Ethnie. Ein großer Teil der Patienten stammte aus europäischen Staaten (45,4%).

Der mögliche Einfluss der genannten Faktoren (Alter, Geschlecht, Region und Ethnie) auf die Studienergebnisse wurde anhand von Subgruppenanalysen untersucht. Dabei ergaben sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Die im Rahmen der Studie in beiden Armen verwendete patientenindividuelle Hintergrundtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten sowie bei Bedarf des T2DM (SoC) mit einer jederzeit möglichen Anpassung entspricht den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien (Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019) sowie der Zulassung von Dapagliflozin (AstraZeneca GmbH, 2020).

Insgesamt wird daher von einer robusten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
DAPA-HF	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DAPA-HF handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat durchgeführt. Die Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1) erfolgte zentral und unabhängig durch ein Interactive Web Response System (IWRS). Die Patienten und Behandler waren verblindet. Die Verblindung wurde über eine identisch aussehende Studienmedikation gewährleistet (Single-Dummy-Verfahren). Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgten planmäßig und wie vorab definiert. Es ergeben sich somit keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - I

Studie	Mortalität	Kardio- /zerebrovaskuläre Morbidity	Renale Morbidity	Hospitalisierung	Neudiagnose von Typ-2-Diabetes
DAPA-HF	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - II

Studie	PGIC und PGIS	EQ-VAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
DAPA-HF	Ja	Ja	Ja	Ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Im Folgenden werden die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse jedes Endpunkts in einem separaten Abschnitt präsentiert.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
DAPA-HF	Gesamtmortalität – Zeit von der Randomisierung bis zum Ereignis ^a (sekundärer Endpunkt; FAS). Kardiovaskulärer Tod – Zeit von der Randomisierung bis zum Ereignis ^b (FAS). Renaler Tod – Zeit von der Randomisierung bis zum Ereignis (FAS). Als renaler Tod gilt ein Tod aufgrund einer ESRD, wenn keine Dialyse durchgeführt wurde.
<p>a: Zur Gesamtmortalität werden alle Todesfälle bis zum PACD ausgewertet, auch diese, die nach Rücknahme der Einverständniserklärung aufgetreten sind.</p> <p>b: Todesfälle, die als Tod mit unbestimmter Ursache adjudiziert wurden, werden aufgrund konservativer Betrachtung als kardiovaskulärer Tod einbezogen.</p> <p>ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; FAS: Full Analysis Set; PACD: Primary analysis censoring date</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DAPA-HF	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patienten (FAS). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität ist somit niedrig.

Tabelle 4-23: Beobachtungsdauer in Monaten für Mortalität – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-HF	Dapagliflozin+SoC	Placebo+SoC
Gesamt mortalität		
N	2373	2371
Mittelwert (SD)	17,7 (5,09)	17,5 (5,28)
Median	18,3	18,2
Min-Max	0 – 27	0 – 28
Weitere Mortalitätsendpunkte^a		
N	2373	2371
Mittelwert (SD)	17,6 (5,12)	17,5 (5,28)
Median	18,3	18,2
Min-Max	0 – 27	0 – 28
Die Beobachtungsdauer für die Gesamt mortalität wird als Zeit bis zum zuletzt verfügbaren Ereignis aus Tod, letztem Kontakt oder PACD berechnet. Die Beobachtungsdauer der weiteren Mortalitätsendpunkte wird als Zeit bis zum zuletzt verfügbaren Ereignis aus zurückgezogener Einverständniserklärung, Tod, letztem Kontakt oder PACD berechnet.		
a: Beinhaltet kardiovaskulärer Tod und renaler Tod		
PACD: Primary analysis censoring date; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care		

Die mittlere Beobachtungsdauer für die Gesamt mortalität lag in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe bei 17,7 Monaten und in der Placebo+SoC-Gruppe bei 17,5 Monaten und war somit über beide Behandlungsarme vergleichbar. Hinsichtlich der weiteren Mortalitätsendpunkte lag die mittlere Beobachtungsdauer bei 17,6 Monaten, bzw. 17,5 Monaten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+SoC			Placebo+SoC			Behandlungseffekt HR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
Gesamt mortalität (Zeit bis zum Ereignis)							
DAPA-HF	2373	276 (11,6)	7,90	2371	329 (13,9)	9,52	0,83 [0,71; 0,97] 0,0217

Studie	Dapagliflozin+SoC			Placebo+SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	HR [95%-KI] p-Wert
Kardiovaskulärer Tod (Zeit bis zum Ereignis)							
DAPA-HF	2373	227 (9,6)	6,51	2371	273 (11,5)	7,91	0,82 [0,69; 0,98] 0,0294
Renaler Tod (Zeit bis zum Ereignis)							
DAPA-HF	2373	0 (0,0)	0,00	2371	1 (0,0)	0,03	- [-; -] -
Das HR sowie das zugehörige KI wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell (Score-Test) berechnet, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung mit Faktor für Behandlungsgruppe. Für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod wurde frühere Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz zusätzlich als Faktor in das Modell aufgenommen, für die Zeit bis zum renalen Tod die eGFR zu Studienbeginn. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

In der Studie DAPA-HF verstarben 276 Patienten (11,6%) der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und 329 Patienten (13,9%) der Placebo+SoC-Gruppe. Dies entspricht einer NNT von 45. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,83 [0,71; 0,97]; p-Wert: 0,0217). Das Ergebnis entspricht einer 17%igen relativen Risikoreduktion für Tod aufgrund jeglicher Ursache unter Dapagliflozin+SoC gegenüber einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Placebo+SoC).

Für den kardiovaskulären Tod zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,82 [0,69; 0,98]; p-Wert: 0,0294). Bei 9,6% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe, bzw. bei 11,5% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe trat ein Ereignis auf. Dies entspricht einer NNT von 52.

Aufgrund eines renalen Todes ist keiner der Patienten im Dapagliflozin+SoC-Behandlungsgruppe verstorben und ein Patient der Placebo+SoC-Behandlungsgruppe.

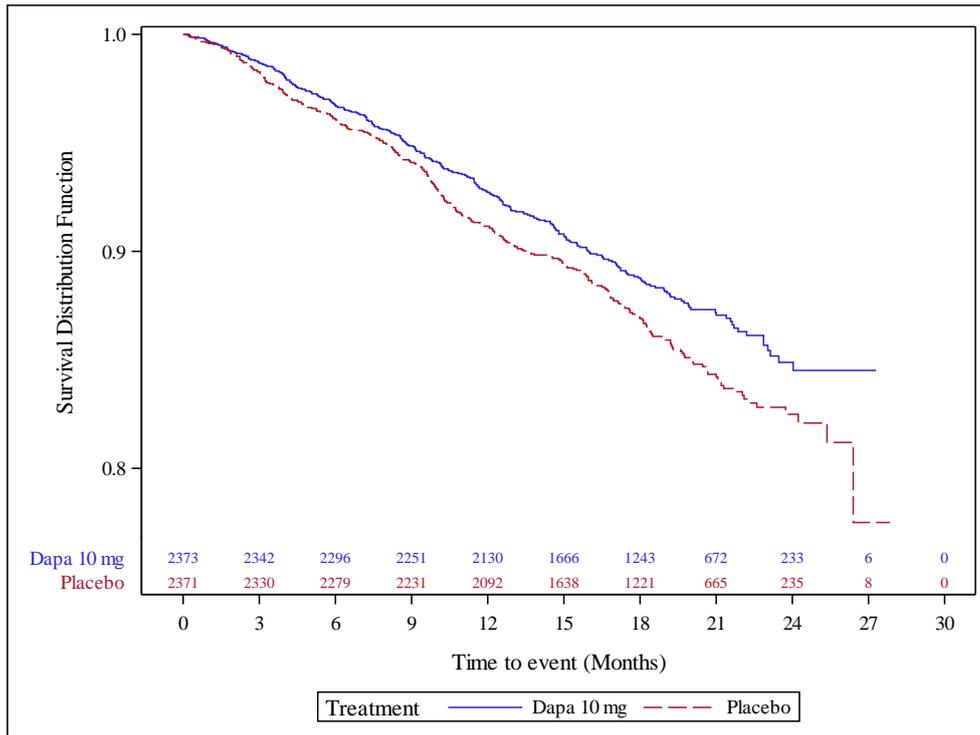


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für Gesamt mortalität

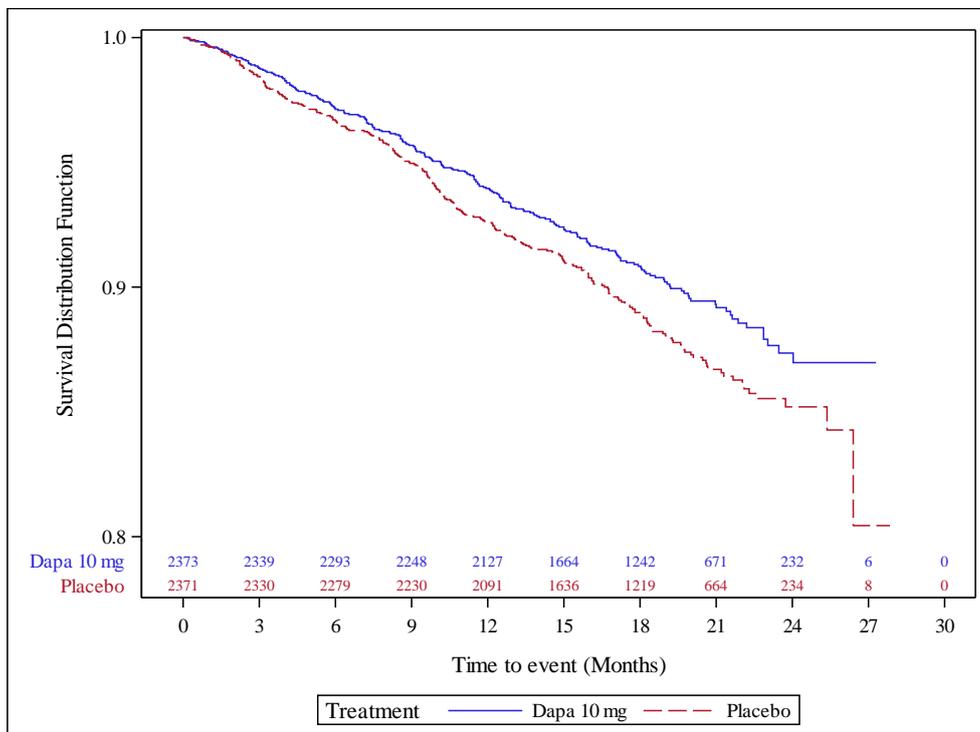


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für kardiovaskulärer Tod

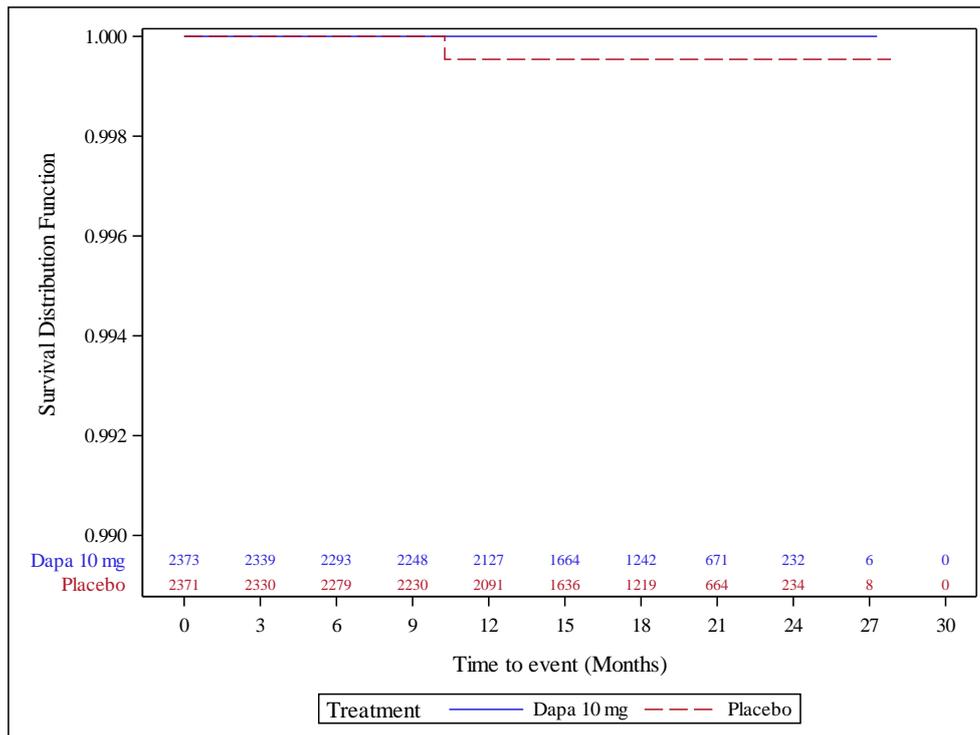


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für renaler Tod

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da für diesen Endpunkt nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der in diesen Studien erfasste Endpunkt Mortalität wird in Deutschland ebenso erfasst wie in anderen Ländern. Alle Todesfälle wurden von einem Adjudizierungskomitee begutachtet und als entweder kardiovaskulärer oder nicht kardiovaskulärer Ursache sowie als renaler Ursache adjudiziert, sodass länder- und zentrenübergreifend eine einheitliche Einordnung der Ereignisse gegeben ist.

Die Studienergebnisse zu diesen Endpunkten sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2 Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung von kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität

Studie	Operationalisierung
DAPA-HF	<p>Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts (primärer Endpunkt; FAS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz • Notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz • Kardiovaskulärer Tod <p>Zusätzlich zu dem kombinierten kardio-/zerebrovaskulären Endpunkt wird die Einzelkomponente Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz separat betrachtet.</p> <p>Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts (FAS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz • Notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz • Tod aus jeglicher Ursache <p>Zeit bis zum ersten Erreichen sowie Gesamtzahl erster und wiederkehrender Ereignisse des kombinierten Endpunkts (FAS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz • Kardiovaskulärer Tod <p>Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts (FAS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz • Tod aus jeglicher Ursache <p>Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik, die zur Einleitung einer neuen, mindestens 4-wöchigen Behandlung der Herzinsuffizienz oder zur Verstärkung einer bestehenden oralen Herzinsuffizienz-Therapie führte (FAS).</p> <p>Anteil an Patienten mit einer Neudiagnose von Vorhofflimmern bei Patienten ohne Vorhofflimmern zu Studienbeginn (explorativer Endpunkt; LOCF; FAS)</p> <p>Zeit bis zum ersten (tödlichen/nicht tödlichen) Myokardinfarkt (explorativer Endpunkt; FAS)</p> <p>Zeit bis zum ersten (tödlichen/nicht tödlichen) Schlaganfall (explorativer Endpunkt; FAS)</p> <p>Zeit bis zum ersten ischämischen Schlaganfall (FAS)</p> <p>Zeit bis zum ersten hämorrhagischen Schlaganfall (FAS)</p> <p>Zeit bis zum ersten unbestimmten Schlaganfall (FAS)</p>
FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DAPA-HF	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz war der primäre Endpunkt der Studie DAPA-HF. Zusätzlich zu dem kombinierten Endpunkt werden die Einzelkomponenten separat betrachtet.

Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patienten (FAS). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität ist somit niedrig.

Tabelle 4-27: Beobachtungsdauer in Monaten für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-HF	Dapagliflozin+SoC	Placebo+SoC
Kardio-/zerebrovaskuläre Endpunkte^a		
N	2373	2371
Mittelwert (SD)	17,6 (5,16)	17,4 (5,36)
Median	18,2	18,2
Min-Max	0 – 27	0 – 28
Die Beobachtungsdauer für die kardio-/zerebrovaskulären Endpunkte wird als Zeit bis zum zuletzt verfügbaren Ereignis aus zurückgezogener Einverständniserklärung, Tod, letzter Herzinsuffizienz Messung oder PACD berechnet. a: Beinhaltet alle Herzinsuffizienz-Endpunkte, Schlaganfälle und Myokardinfarkte. PACD: Primary analysis censoring date; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care		

Die mittlere Beobachtungsdauer für die kardio-/zerebrovaskulären Endpunkte lag in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe bei 17,6 Monaten und in der Placebo+SoC-Gruppe bei 17,4 Monaten und war somit über beide Behandlungsarme vergleichbar.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - I

Studie	Dapagliflozin+SoC			Placebo+SoC			Behandlungseffekt HR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
Zeit bis zum ersten Erreichen des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz							
DAPA-HF	2373	386 (16,3)	11,57	2371	502 (21,2)	15,57	0,74 [0,65; 0,85] <0,0001
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz^a							
DAPA-HF	2373	231 (9,7)	6,91	2371	318 (13,4)	9,83	0,70 [0,59; 0,83] <0,0001

Studie	Dapagliflozin+SoC			Placebo+SoC			Behandlungseffekt HR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
Zeit bis zum ersten notfallmäßigen Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz							
DAPA-HF	2373	10 (0,4)	0,29	2371	23 (1,0)	0,67	0,43 [0,20; 0,90] 0,0213
Das HR sowie das zugehörige KI wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell (Score-Test) berechnet, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung mit Faktoren für Behandlungsgruppe und frühere Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz. a: Der Anteil an Patienten mit mindestens zwei Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz lag bei 3,0% im Dapagliflozin+SoC-Behandlungsarm, bzw. bei 4,0% im Placebo+SoC-Behandlungsarm. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Bei der Zeit bis zum ersten Erreichen des primären kombinierten Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz) trat bei 16,3% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf und bei 21,2% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe. Dies entspricht einer NNT von 21. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,74 [0,65; 0,85]; p-Wert: <0,0001).

Für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,70 [0,59; 0,83]; p-Wert: <0,0001). Bei 9,7% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe, bzw. bei 13,4% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe trat ein Ereignis auf. Dies entspricht einer NNT von 28. Der Anteil an Patienten mit mindestens zwei Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz war in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe ebenfalls niedriger. 3,0% der Patienten im Dapagliflozin+SoC-Behandlungsarm, bzw. 4,0% der Patienten im Placebo+SoC-Behandlungsarm mussten mindestens zweimal aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert werden.

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten notfallmäßigen Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz trat bei 0,4% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 1,0% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,43 [0,20; 0,90]; p-Wert: 0,0213).

Tabelle 4-29: Gesamtanzahl an kardiovaskulären Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	DAPA-HF	
	Dapagliflozin+SoC N=2373	Placebo+SoC N=2371
Gesamtanzahl an Ereignissen		
Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz ^a	340	469
Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz und kardiovaskulärer Tod	567	742
Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz und Tod aus jeglicher Ursache	616	798
Notfallmäßige Arztkontakte aufgrund von Herzinsuffizienz	10	29
a: Wenn eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und kardiovaskulärer Tod am selben Tag eingetreten sind, wird in dieser Tabelle nur der kardiovaskuläre Tod gezählt. SoC: Standard of Care		

Die Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz lag bei 340 in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe, bzw. bei 469 in der Placebo+SoC-Gruppe. Hinsichtlich der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod lag die Anzahl an Ereignissen bei 567, bzw. 742. Bei Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz und Tod aus jeglicher Ursache lag die Anzahl an Ereignissen bei 616, bzw. 798. Die Gesamtanzahl an notfallmäßigen Arztkontakten aufgrund von Herzinsuffizienz lag bei 10 in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe, bzw. bei 29 in der Placebo+SoC-Gruppe.

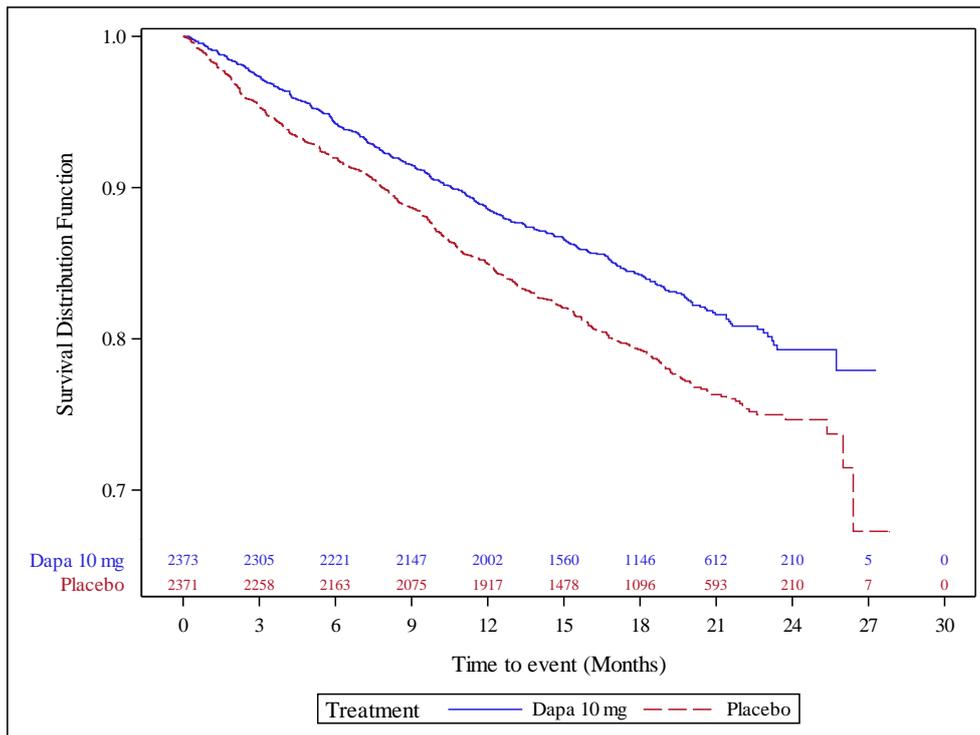


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für den primären kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz

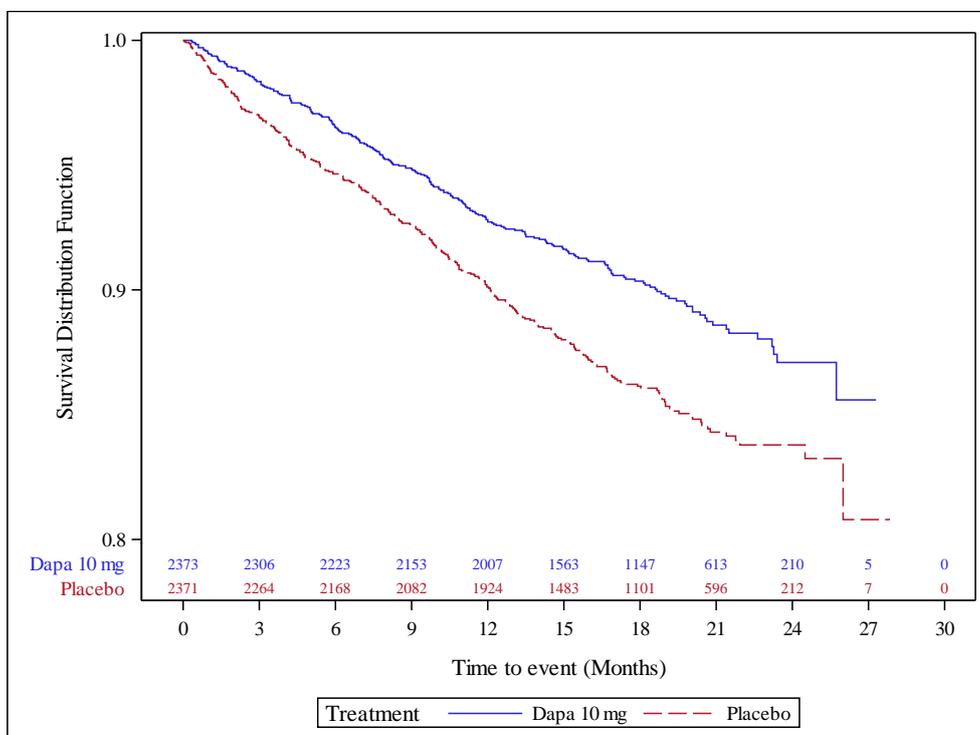


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

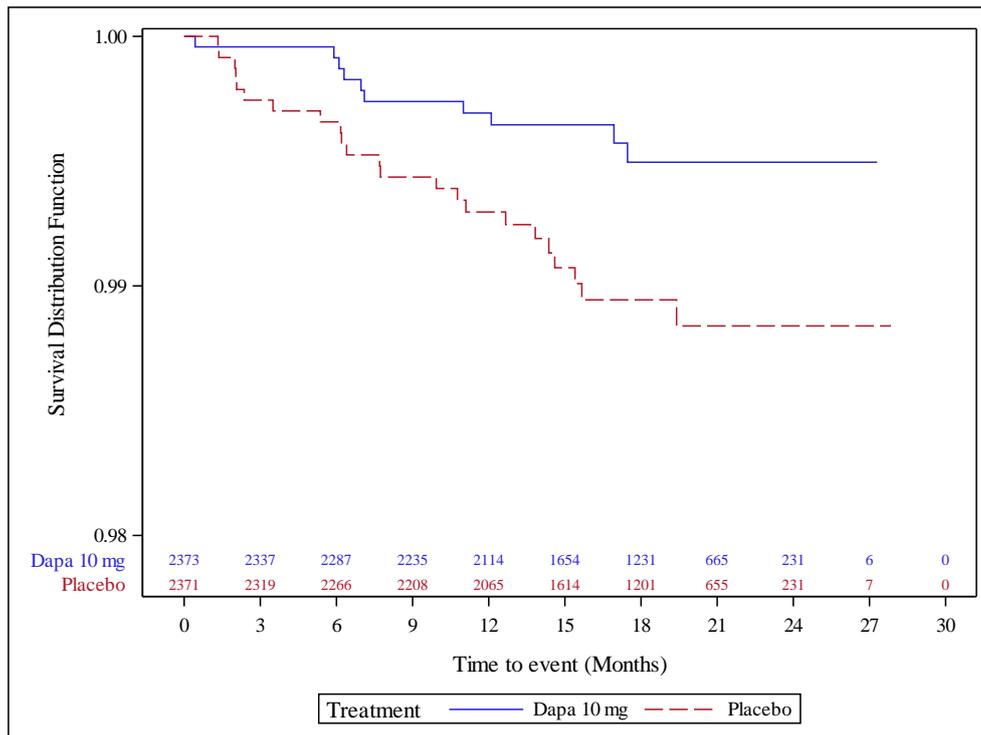


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für notfallmäßigen Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz

Tabelle 4-30: Ergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - II

Studie	Dapagliflozin+SoC			Placebo+SoC			Behandlungseffekt HR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz							
DAPA-HF	2373	427 (18,0)	12,80	2371	550 (23,2)	17,05	0,75 [0,66; 0,85] <0,0001
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz							
DAPA-HF	2373	382 (16,1)	11,43	2371	495 (20,9)	15,30	0,75 [0,65; 0,85] <0,0001
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz							
DAPA-HF	2373	423 (17,8)	12,66	2371	544 (22,9)	16,82	0,75 [0,66; 0,85] <0,0001

Studie	Dapagliflozin+SoC			Placebo+SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	HR [95%-KI] p-Wert
Das HR sowie das zugehörige KI wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell (Score-Test) berechnet, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung mit Faktoren für Behandlungsgruppe und frühere Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz.							
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz trat bei 18,0% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 23,2% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,75 [0,66; 0,85]; p-Wert: <0,0001).

Für die Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,75 [0,65; 0,85]; p-Wert: <0,0001). Bei 16,1% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe, bzw. bei 20,9% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe trat ein Ereignis auf.

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz trat bei 17,8% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 22,9% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,75 [0,66; 0,85]; p-Wert: <0,0001).

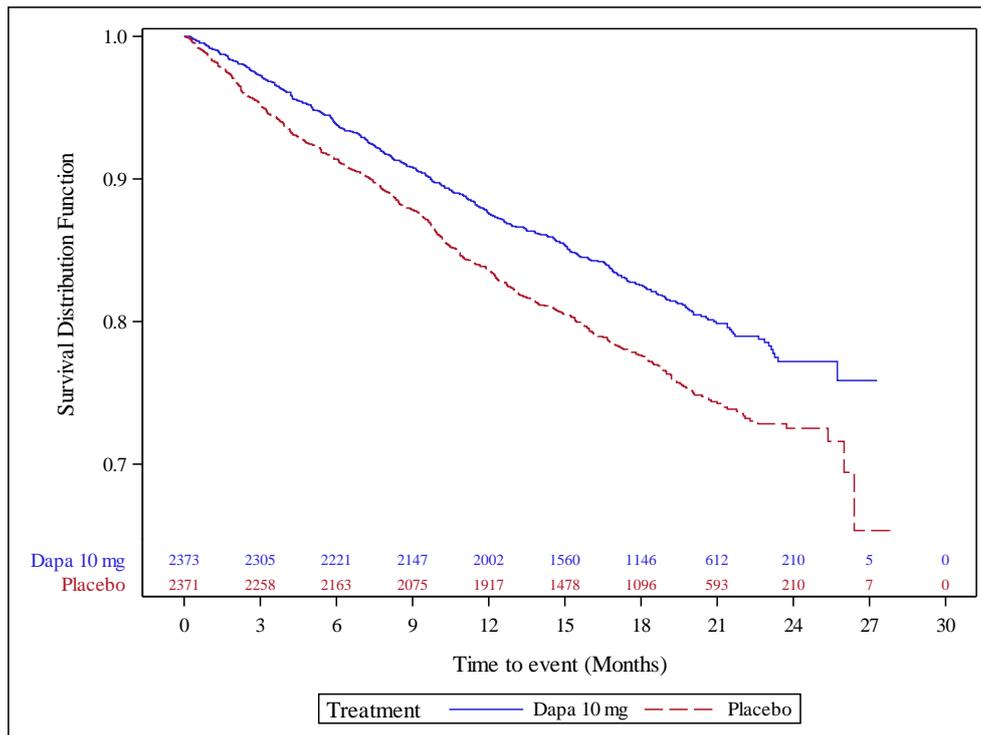


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten Endpunkt aus Tod aus jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz

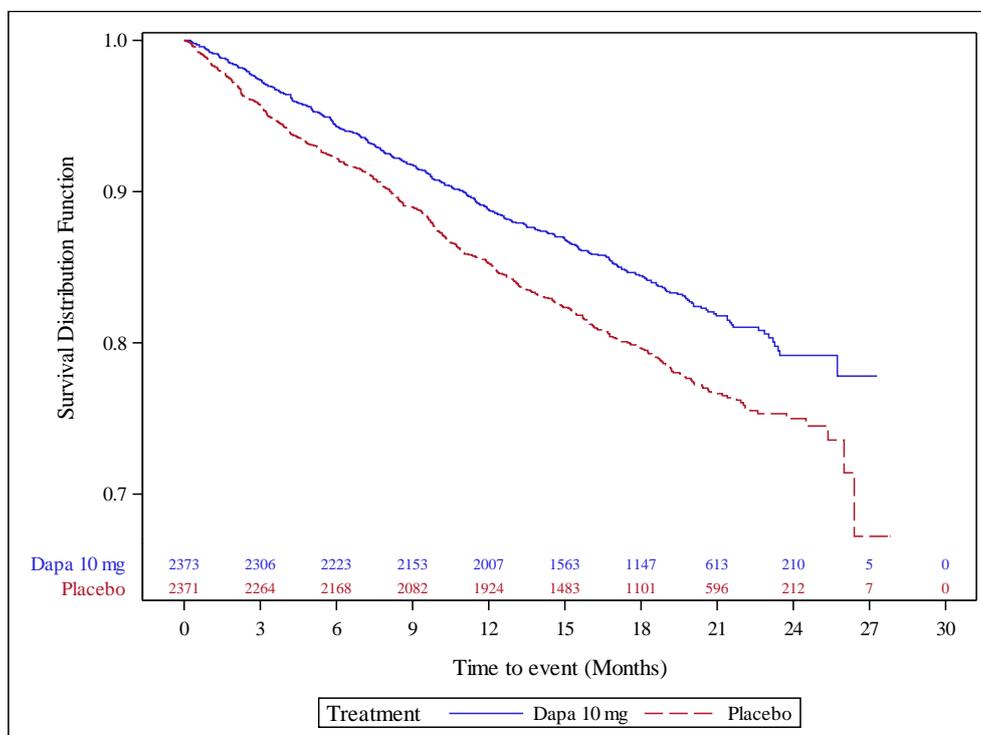


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

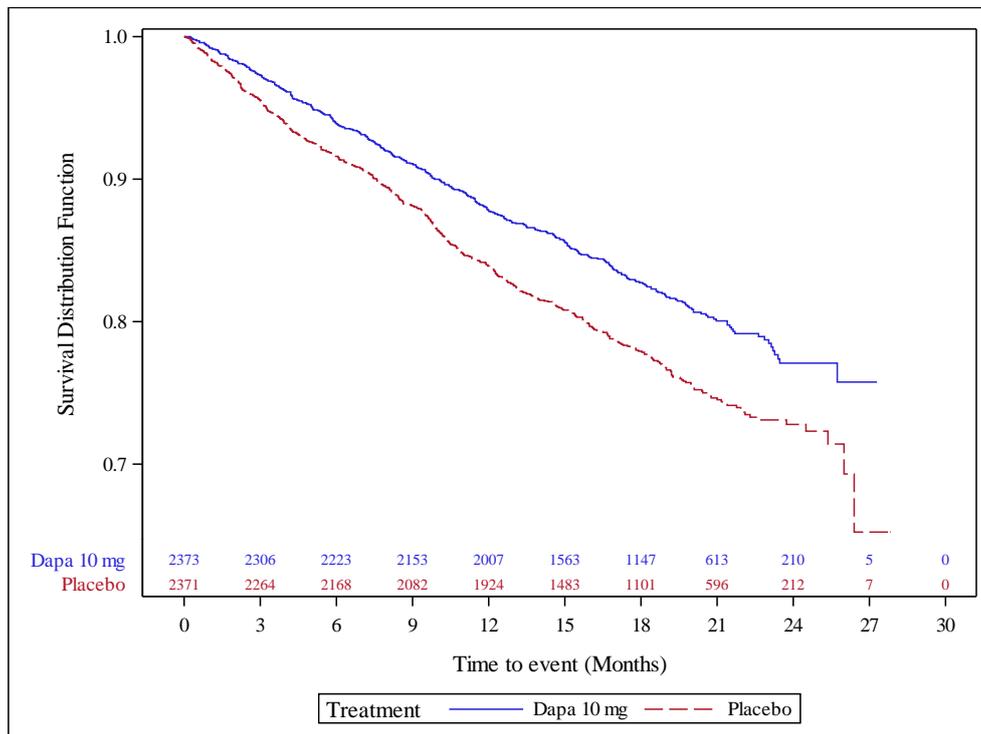


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten Endpunkt aus Tod aus jeglicher Ursache oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Herzinsuffizienz-Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+SoC			Placebo+SoC			Behandlungseffekt HR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik, die eine anhaltende Therapieintensivierung zur Folge hat^a							
DAPA-HF	2373	264 (11,1)	8,02	2371	340 (14,3)	10,78	0,74 [0,63; 0,87] 0,0003
Das HR sowie das zugehörige KI wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell (Score-Test) berechnet, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung mit Faktoren für Behandlungsgruppe und frühere Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz.							
a: Dokumentierte Hinweise auf eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptome, die zur Einleitung einer neuen, mindestens 4-wöchigen Behandlung der Herzinsuffizienz oder zur Verstärkung einer bestehenden oralen Herzinsuffizienz-Therapie (z. B. Erhöhung der Dosis des Diuretikums) führen, die mindestens 4 Wochen andauert.							
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik, die eine anhaltende Therapieintensivierung zur Folge hat, trat bei 11,1% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 14,3% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,74 [0,63; 0,87]; p-Wert: 0,0003).

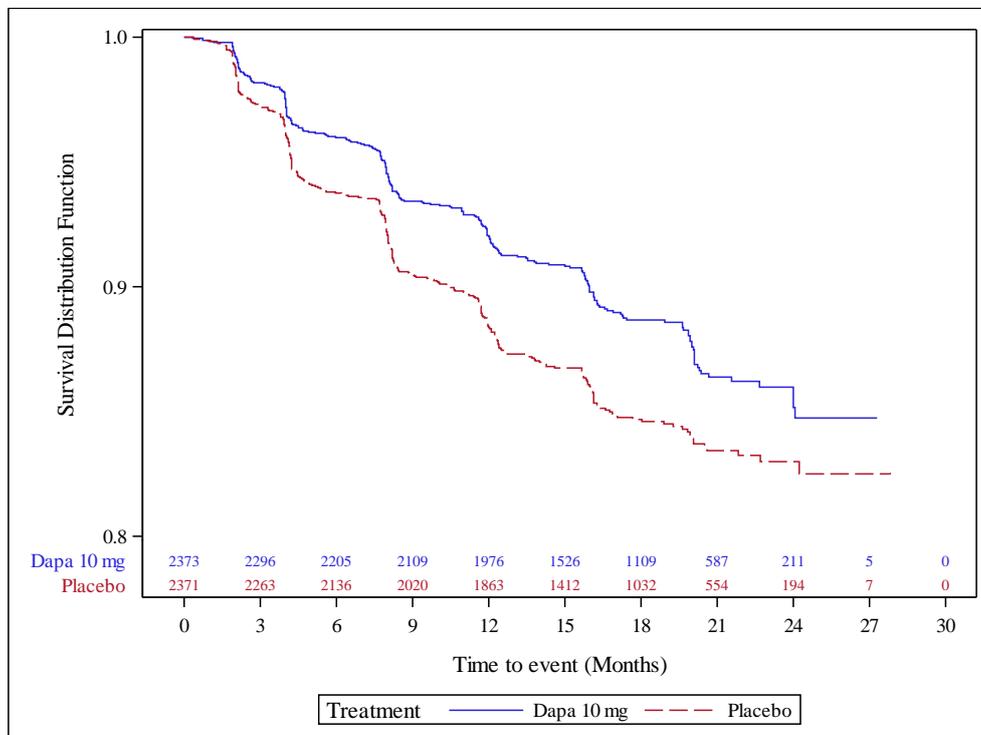


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik, die eine anhaltende Therapieintensivierung zur Folge hat

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Neudiagnose von Vorhofflimmern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Anteil an Patienten mit einer Neudiagnose von Vorhofflimmern bei Patienten ohne Vorhofflimmern zu Studienbeginn							
DAPA-HF	1435	57 (4,0)	1445	66 (4,6)	0,87 [0,61; 1,23]; 0,4309	0,86 [0,60; 1,24]; 0,4306	-0,01 [-0,02; 0,01]; 0,4240
Die Effektmaße wurden mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe und T2DM-Status zu Studienbeginn als Kovariaten mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung des ARR analysiert. ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

In der Dapagliflozin+SoC-Gruppe wiesen 4,0% der Patienten eine Neudiagnose von Vorhofflimmern auf, in der Placebo+SoC-Gruppe waren es 4,6% der Patienten. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,87 [0,61; 1,23]; p-Wert: 0,4309).

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Neudiagnose von Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+SoC			Placebo+SoC			Behandlungseffekt HR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt							
DAPA-HF	2373	46 (1,9)	1,33	2371	41 (1,7)	1,20	1,11 [0,73; 1,69] 0,6252
Zeit bis zum ersten tödlichen Myokardinfarkt							
DAPA-HF	2373	8 (0,3)	0,23	2371	8 (0,3)	0,23	0,99 [0,37; 2,63] 0,9820
Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt							
DAPA-HF	2373	38 (1,6)	1,10	2371	33 (1,4)	0,97	1,14 [0,71; 1,82] 0,5827
Das HR sowie das zugehörige KI wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell (Score-Test) berechnet, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung mit Faktor für Behandlungsgruppe. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Myokardinfarkte traten bei 1,9% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 1,7% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,11 [0,73; 1,69]; p-Wert: 0,6252).

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten tödlichen Myokardinfarkt (HR [95%-KI]: 0,99 [0,37; 2,63]; p-Wert: 0,9820), bzw. ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt (HR [95%-KI]: 1,14 [0,71; 1,82]; p-Wert: 0,5827) zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

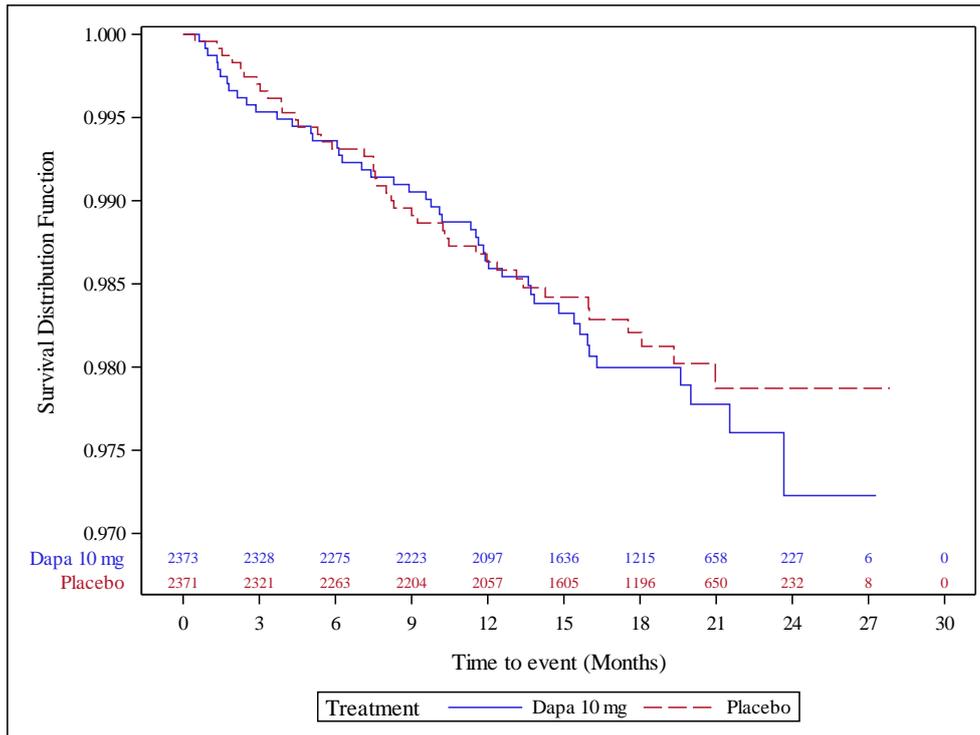


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für Myokardinfarkt

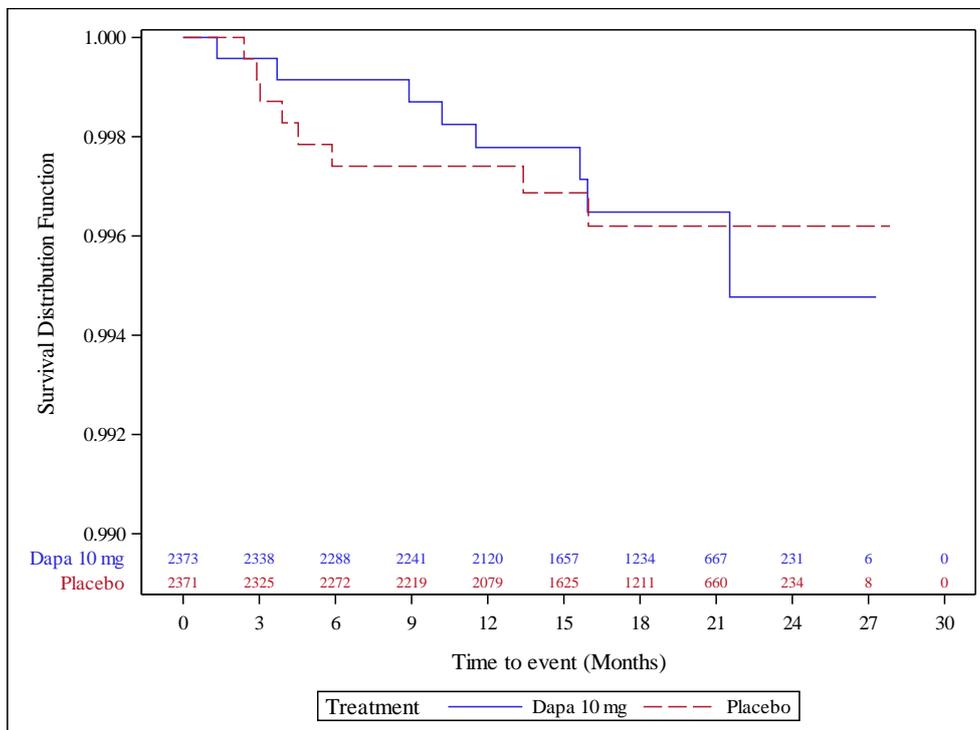


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für tödlichen Myokardinfarkt

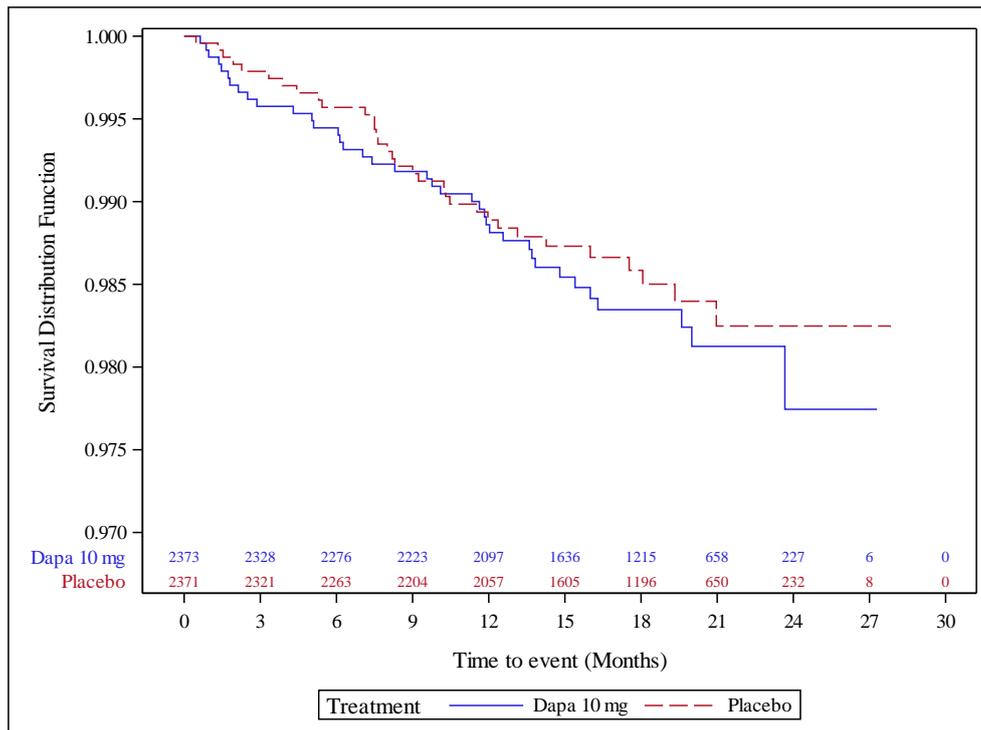


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für nicht-tödlichen Myokardinfarkt

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+SoC			Placebo+SoC			Behandlungseffekt HR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
Zeit bis zum ersten Schlaganfall							
DAPA-HF	2373	42 (1,8)	1,22	2371	46 (1,9)	1,35	0,90 [0,59; 1,37] 0,6285
Zeit bis zum ersten tödlichen Schlaganfall							
DAPA-HF	2373	8 (0,3)	0,23	2371	9 (0,4)	0,26	0,88 [0,34; 2,28] 0,7914
Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall							
DAPA-HF	2373	36 (1,5)	1,04	2371	37 (1,6)	1,09	0,96 [0,61; 1,52] 0,8647
Zeit bis zum ersten ischämischen Schlaganfall							
DAPA-HF	2373	39 (1,6)	1,13	2371	42 (1,8)	1,23	0,92 [0,59; 1,42] 0,6985

Studie	Dapagliflozin+SoC			Placebo+SoC			Behandlungseffekt HR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
Zeit bis zum ersten hämorrhagischen Schlaganfall							
DAPA-HF	2373	2 (0,1)	0,06	2371	2 (0,1)	0,06	0,99 [0,14; 7,02] 0,9908
Zeit bis zum ersten unbestimmten Schlaganfall							
DAPA-HF	2373	1 (0,0)	0,03	2371	2 (0,1)	0,06	0,49 [0,04; 5,44] 0,5554
Das HR sowie das zugehörige KI wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell (Score-Test) berechnet, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung mit Faktor für Behandlungsgruppe. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

In der Dapagliflozin+SoC-Gruppe wiesen 1,8% der Patienten mindestens einen Schlaganfall auf, in der Placebo+SoC-Gruppe waren es 1,9% der Patienten. Die Zeit bis zum ersten Schlaganfall unterscheidet sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,90 [0,59; 1,37]; p-Wert: 0,6285).

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten tödlichen Schlaganfall (HR [95%-KI]: 0,88 [0,34; 2,28]; p-Wert: 0,7914), bzw. ersten nicht-tödlichen Schlaganfall (HR [95%-KI]: 0,96 [0,61; 1,52]; p-Wert: 0,8647) zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Zeit bis zum ersten ischämischen Schlaganfall zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,92 [0,59; 1,42]; p-Wert: 0,6985). Bei 1,6% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe, bzw. bei 1,8% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe trat ein ischämischer Schlaganfall auf.

Hämorrhagische Schlaganfälle traten bei jeweils zwei Patienten pro Behandlungsarm auf. Unbestimmte Schlaganfälle traten bei einem Patienten in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei zwei Patienten der Placebo+SoC-Gruppe auf. Es zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Hämorrhagischer Schlaganfall: HR [95%-KI]: 0,99 [0,14; 7,02]; p-Wert: 0,9908; Unbestimmter Schlaganfall: HR [95%-KI]: 0,49 [0,04; 5,44]; p-Wert: 0,5554).

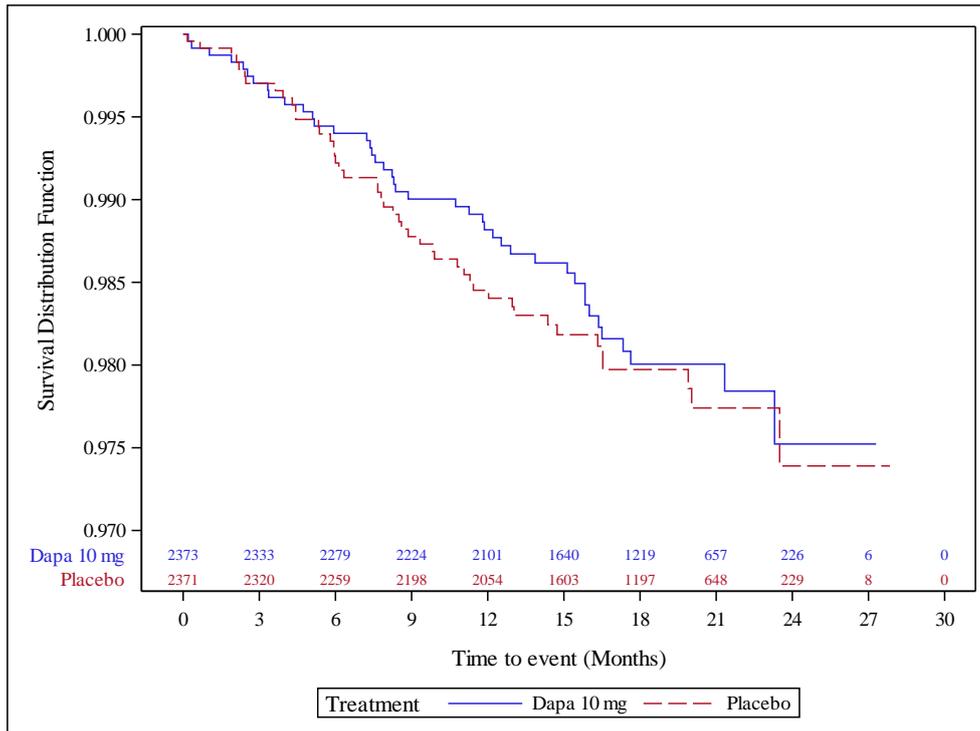


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für Schlaganfall

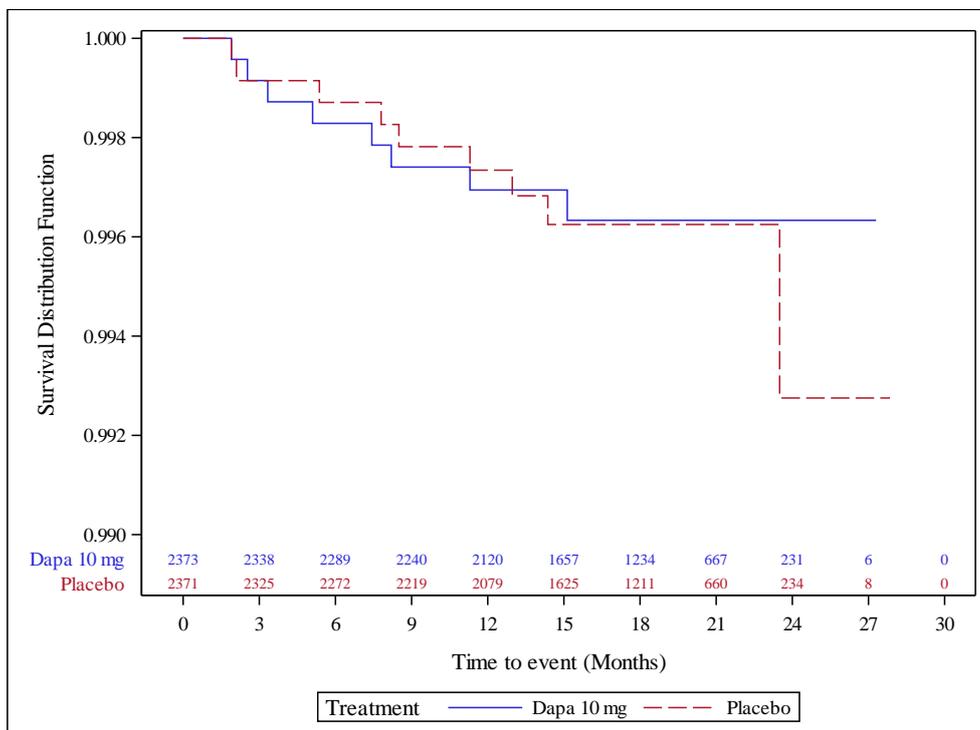


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für tödlichen Schlaganfall

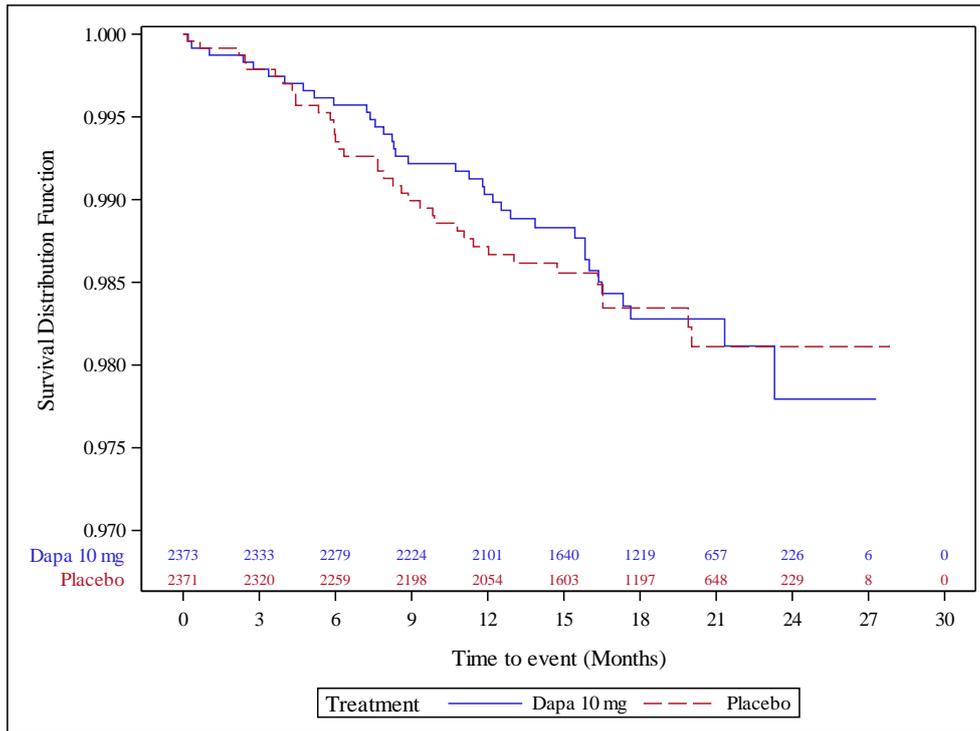


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für nicht-tödlichen Schlaganfall

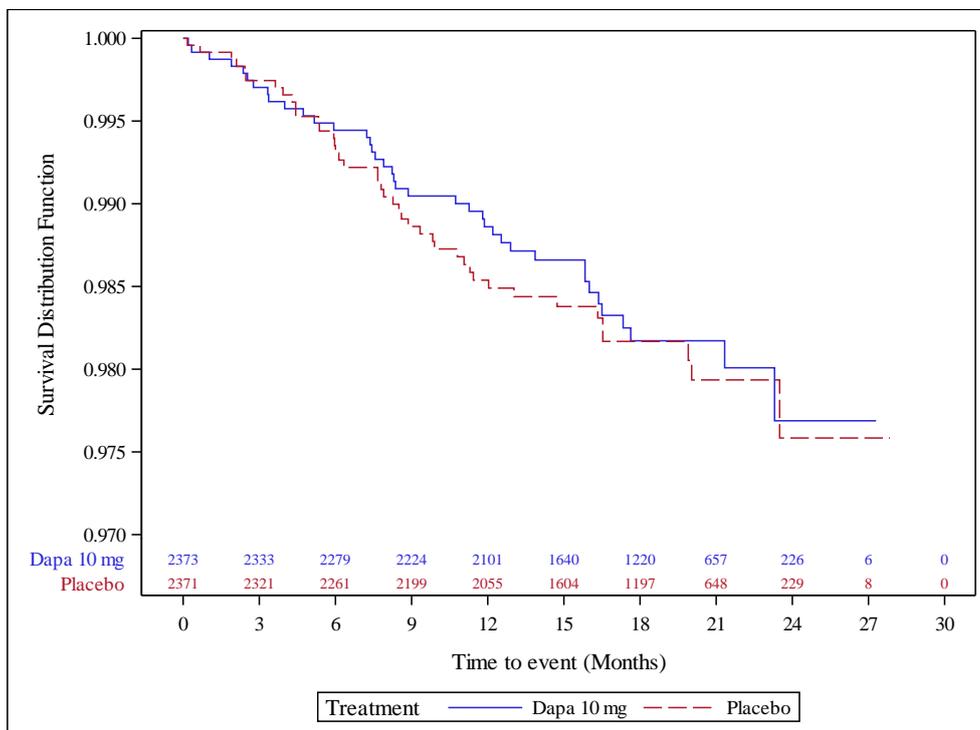


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot für ischämischer Schlaganfall

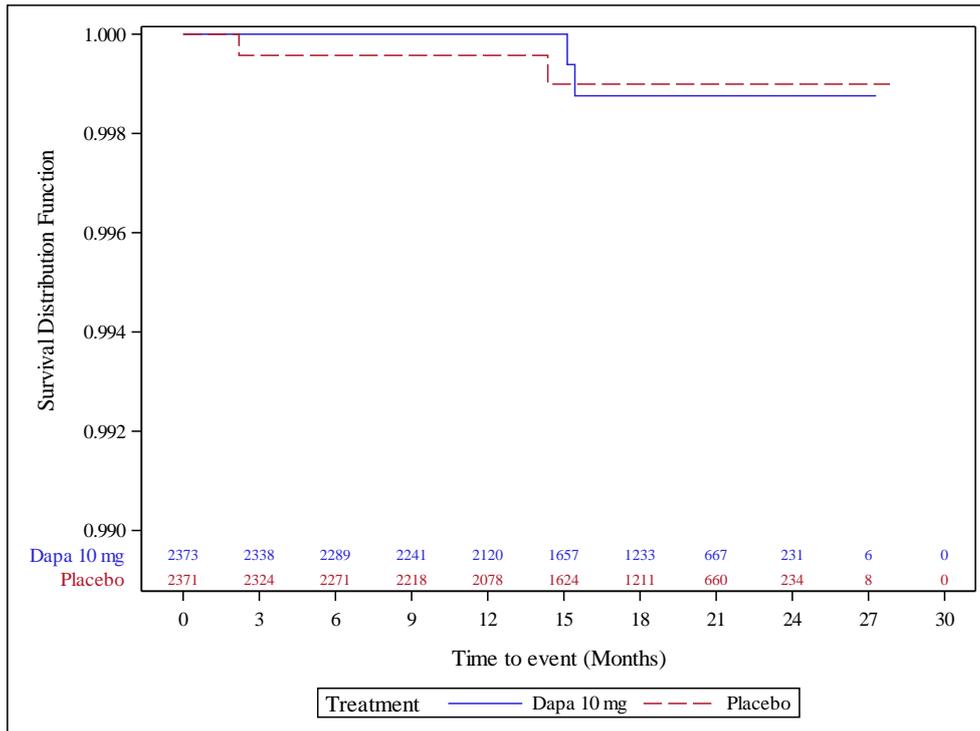


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für hämorrhagischer Schlaganfall

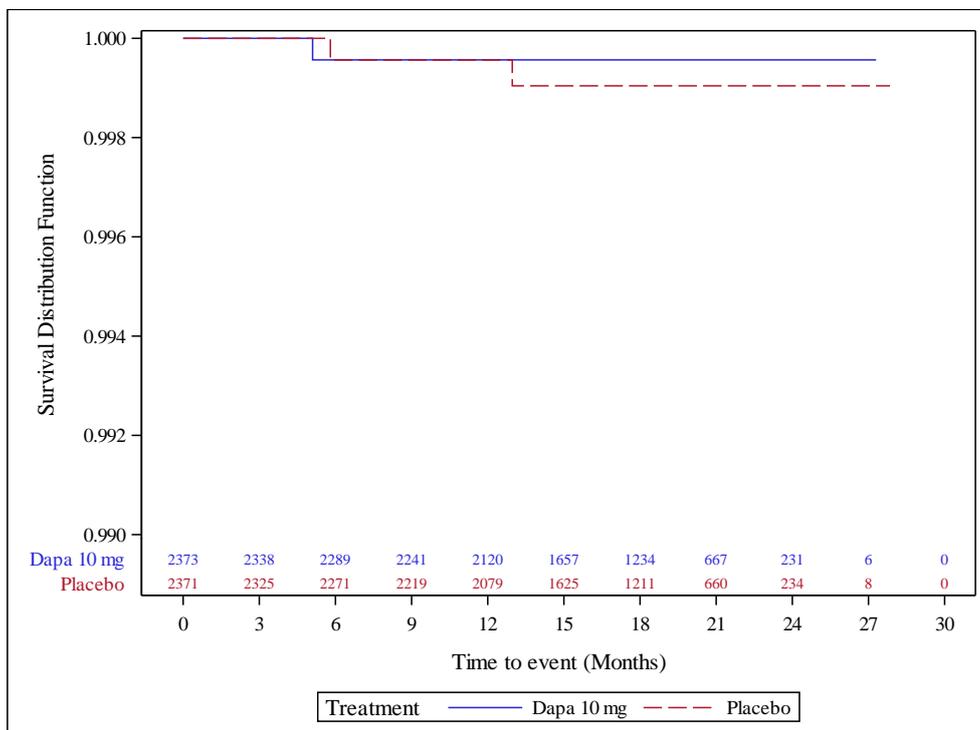


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für unbestimmter Schlaganfall

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da für diesen Endpunkt nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Deutsche und europäische Leitlinien nennen als Therapieziele unter anderem eine Verbesserung der klinischen Symptomatik und die Vermeidung von Hospitalisierungen (Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Die in dieser Studie erfassten Endpunkte spiegeln somit die in internationalen Leitlinien enthaltenen Empfehlungen wider.

Die Studienergebnisse zu diesen Endpunkten sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3 Renale Morbidität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Operationalisierung von renale Morbidität

Studie	Operationalisierung
DAPA-HF	<p>Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts (sekundärer Endpunkt; FAS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigte anhaltende $\geq 50\%$ige Reduzierung der eGFR • ESRD (chronische Dialyse oder Nierentransplantation oder bestätigt anhaltende eGFR < 15 mL/min/1,73 m²) • Renaler Tod <p>Der kombinierte renale Endpunkt wird erreicht, sobald eines der oben gelisteten Ereignisse eintritt. Zusätzlich zu dem kombinierten renalen Endpunkt werden die Einzelkomponenten bestätigte anhaltende $\geq 50\%$ige Reduzierung der eGFR und ESRD dargestellt.</p> <p>Zeit bis zum ersten Erreichen sowie Gesamtanzahl einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels, verglichen mit der letzten Labormessung (explorativer Endpunkt; FAS).</p>
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; FAS: Full Analysis Set	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für renale Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DAPA-HF	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patienten (FAS). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt renale Morbidität ist somit niedrig.

Tabelle 4-37: Beobachtungsdauer in Monaten für renale Morbidität – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+SoC	Placebo+SoC
DAPA-HF		
Renale Endpunkte		
N	2373	2371
Mittelwert (SD)	16,9 (5,78)	16,7 (5,95)
Median	17,8	17,6
Min-Max	0 – 27	0 – 28
Die Beobachtungsdauer wird als Zeit bis zum zuletzt verfügbaren Ereignis aus zurückgezogener Einverständniserklärung, Tod, letzter eGFR Messung oder PACD berechnet.		
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; PACD: Primary analysis censoring date; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care		

Die mittlere Beobachtungsdauer der renalen Endpunkte lag in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe bei 16,9 Monaten und in der Placebo+SoC-Gruppe bei 16,7 Monaten und war somit über beide Behandlungsarme vergleichbar.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für renale Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - I

Studie	Dapagliflozin+SoC			Placebo+SoC			Behandlungseffekt HR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts^a							
DAPA-HF	2373	28 (1,2)	0,84	2371	39 (1,6)	1,19	0,71 [0,44; 1,16] 0,1681
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 50\%$igen Reduzierung der eGFR							
DAPA-HF	2373	14 (0,6)	0,42	2371	23 (1,0)	0,70	0,60 [0,31; 1,16] 0,1260
Zeit bis zur ersten ESRD^b							
DAPA-HF	2373	16 (0,7)	0,48	2371	16 (0,7)	0,48	1,00 [0,50; 1,99] 0,9947
Das HR sowie das zugehörige KI wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell (Score-Test) berechnet, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung mit Faktoren für Behandlungsgruppe und eGFR zu Studienbeginn. a: Der kombinierte renale Endpunkt wurde operationalisiert als Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigt anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR und/oder ESRD und/oder renaler Tod. b: chronische Dialyse oder Nierentransplantation oder bestätigt anhaltende eGFR < 15 mL/min/1,73 m ² eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts trat bei 1,2% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 1,6% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,71 [0,44; 1,16]; p-Wert: 0,1681).

Für die Einzelkomponenten Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR (HR [95%-KI]: 0,60 [0,31; 1,16]; p-Wert: 0,1260) und Zeit bis zur ersten ESRD (HR [95%-KI]: 1,00 [0,50; 1,99]; p-Wert: 0,9947) zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

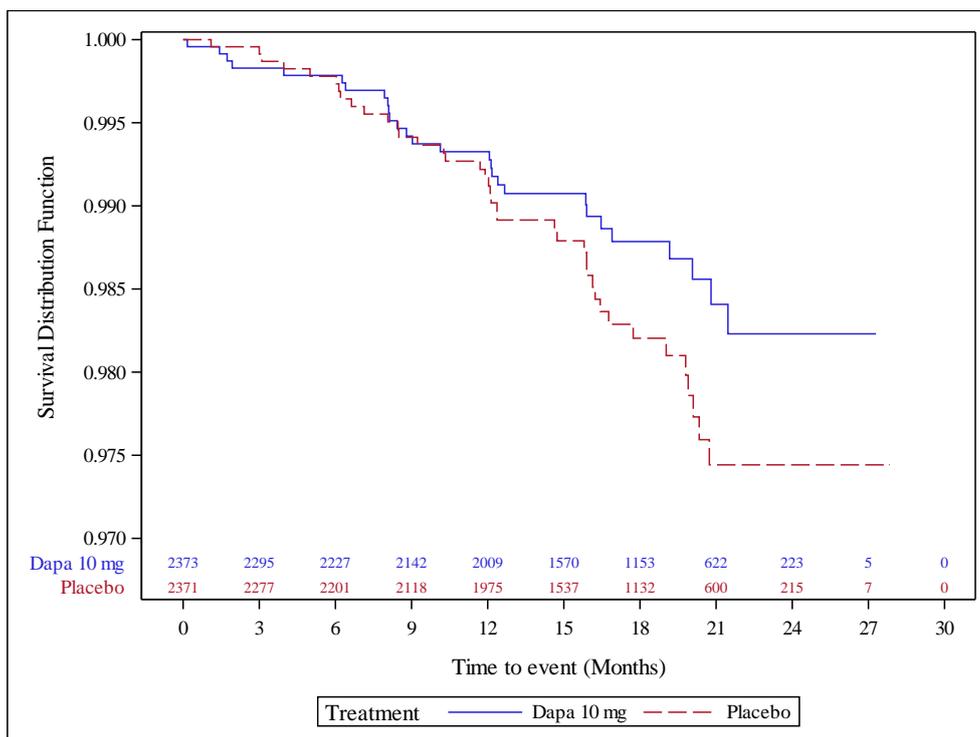


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten renalen Endpunkt

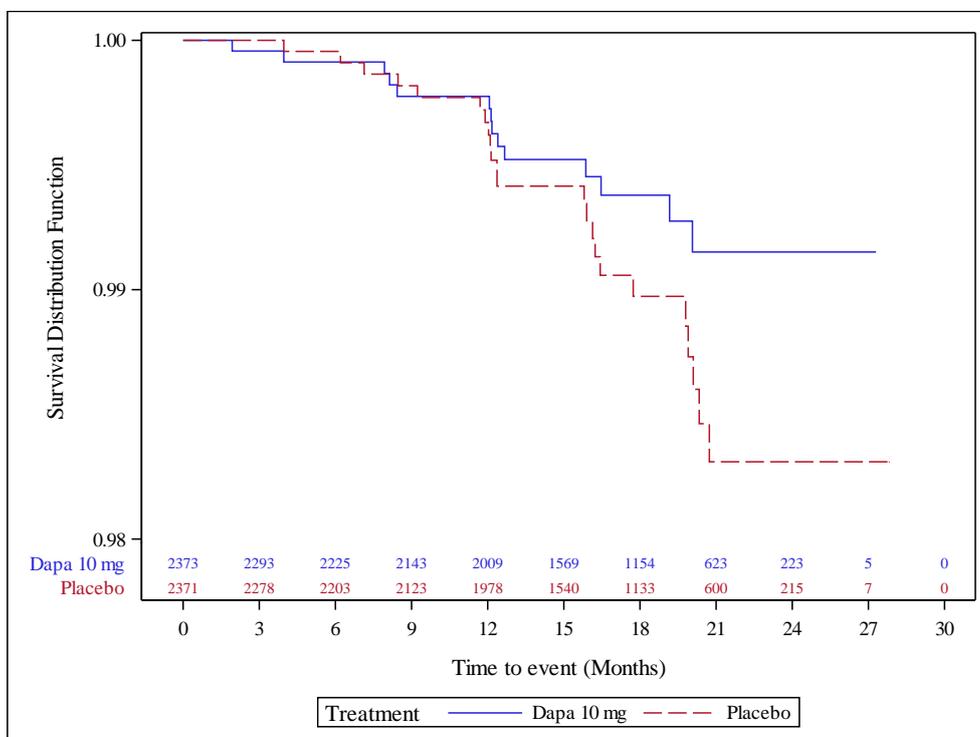


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot für Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR

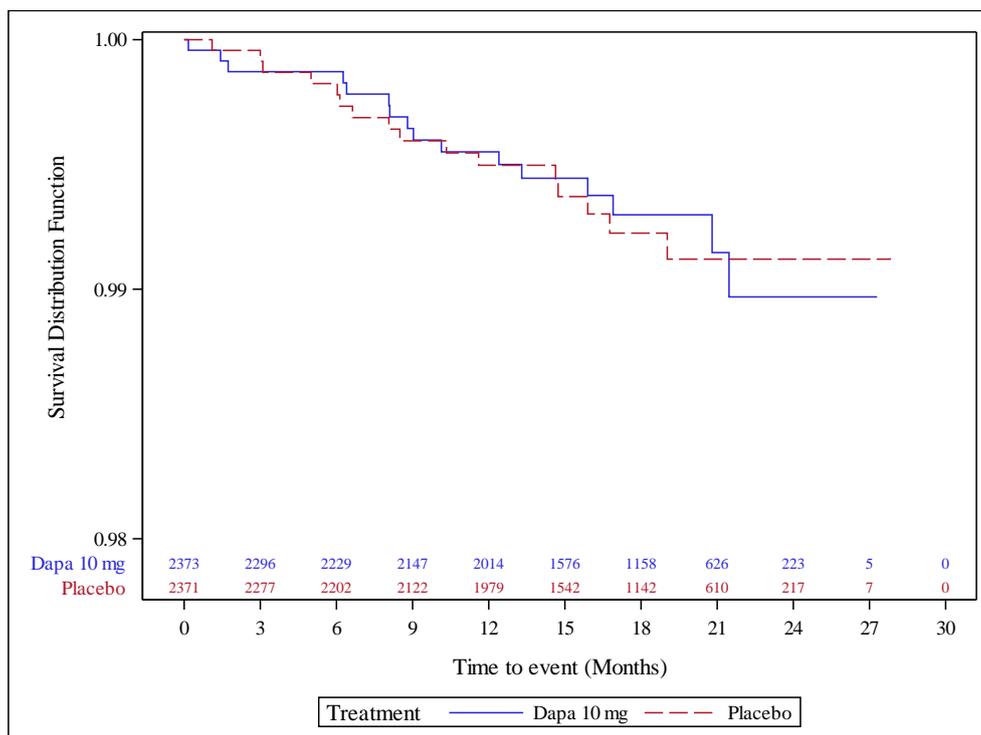


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Plot für ESRD

Tabelle 4-39: Ergebnisse für renale Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - II

Studie	Dapagliflozin+SoC			Placebo+SoC			Behandlungseffekt HR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels							
DAPA-HF	2373	43 (1,8)	1,29	2371	77 (3,2)	2,35	0,55 [0,38; 0,80] 0,0014
Das HR sowie das zugehörige KI wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell (Score-Test) berechnet, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung mit Faktoren für Behandlungsgruppe und eGFR zu Studienbeginn. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels trat bei 1,8% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 3,2% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,55 [0,38; 0,80]; p-Wert: 0,0014).

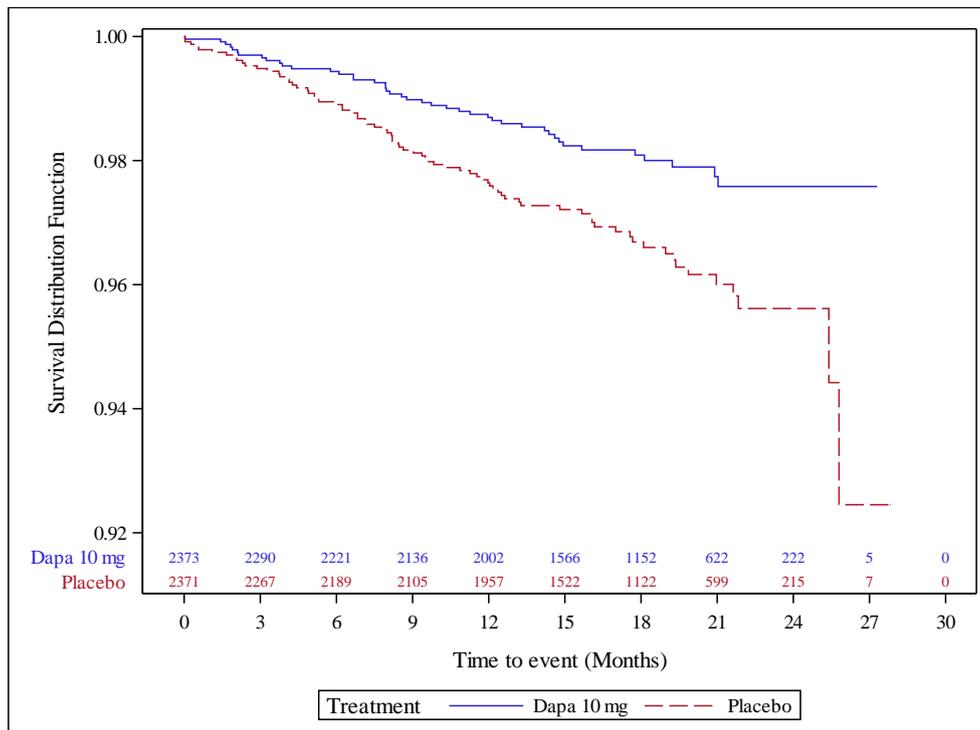


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot für Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels

Tabelle 4-40: Gesamtanzahl an Verdopplungen des Serum-Kreatinin-Spiegels aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	DAPA-HF	
	Dapagliflozin+SoC N=2373	Placebo+SoC N=2371
Gesamtanzahl an Ereignissen		
Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels	44	83
SoC: Standard of Care		

Die Gesamtanzahl an Verdopplungen des Serum-Kreatinin-Spiegels lag bei 44 in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe, bzw. bei 83 in der Placebo+SoC-Gruppe.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da für diesen Endpunkt nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sind chronische Nierenerkrankungen sehr häufig, die Medikation sollte an die Nierenfunktion angepasst werden (Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Die in dieser Studie erfassten Endpunkte spiegeln somit die in internationalen Leitlinien enthaltenen Empfehlungen wider.

Die Studienergebnisse zu diesen Endpunkten sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4 Hospitalisierung – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Hospitalisierung

Studie	Operationalisierung
DAPA-HF	Responder-Analyse: Anteil an Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung (FAS). Zusätzlich zur Responder-Analyse wird die Dauer der Hospitalisierungen dargestellt. Hospitalisierungen sind erfasst worden als UE, die zur Hospitalisierung führten oder den Krankenhausaufenthalt verlängern.
FAS: Full Analysis Set	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DAPA-HF	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patienten (FAS). Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hospitalisierung ist somit niedrig.

Tabelle 4-43: Beobachtungsdauer in Monaten für Hospitalisierungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-HF	Dapagliflozin+SoC	Placebo+SoC
Hospitalisierungen		
N	2373	2371
Mittelwert (SD)	18,0 (5,19)	17,9 (5,36)
Median	18,7	18,6
Min-Max	0 – 28	0 – 28
Die Beobachtungsdauer wird als Zeit bis zum zuletzt verfügbaren Ereignis aus zurückgezogener Einverständniserklärung, Tod oder letzter Visite berechnet.		
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care		

Die mittlere Beobachtungsdauer für Hospitalisierungen lag in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe bei 18,0 Monaten und in der Placebo+SoC-Gruppe bei 17,9 Monaten und war somit in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Anteil an Patienten mit Hospitalisierung aus jeglichem Grund							
DAPA-HF	2373	785 (33,1)	2371	886 (37,4)	0,88 [0,82; 0,95]; 0,0015	0,83 [0,73; 0,93]; 0,0018	-0,04 [-0,07; -0,02]; 0,0021
Die Effektmaße wurden mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe und T2DM-Status zu Studienbeginn als Kovariaten mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung des ARR analysiert. ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Bei 33,1% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 37,4% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe trat ein UE auf, welches zur Hospitalisierung führte oder den Krankenhausaufenthalt verlängerte. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,88 [0,82; 0,95]; p-Wert: 0,0015).

Tabelle 4-45: Dauer der Hospitalisierungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	DAPA-HF	
	Dapagliflozin+SoC	Placebo+SoC
Dauer der Hospitalisierungen (in Tagen)		
Gesamtanzahl an Hospitalisierungen ^a	1636	1991
Mittelwert, Tage (SD)	12,7 (16,97)	12,3 (15,77)
Median, Tage	8,0	8,0
Minimum - Maximum	1 - 377	1 - 381
Kumulierte Hospitalisierungsdauer	20471	24116
a: Bei 20 Hospitalisierungen im Dapagliflozin+SoC-Behandlungsarm, bzw. bei 26 Hospitalisierungen im Placebo+SoC-Behandlungsarm wurde die Dauer nicht korrekt erfasst. Diese Hospitalisierungen wurden daher bei der Berechnung des Mittelwertes, des Medians und der kumulierten Hospitalisierungsdauer nicht berücksichtigt. SD: Standardabweichung (standard deviation); SoC: Standard of Care		

Im Dapagliflozin+SoC-Behandlungsarm traten insgesamt 1636 und im Placebo+SoC-Behandlungsarm 1991 Hospitalisierungen auf. Die kumulierte Hospitalisierungsdauer über alle Patienten betrug im Dapagliflozin+SoC-Behandlungsarm 20471 Tage und im Placebo+SoC-Behandlungsarm 24116 Tage.

Der positive Effekt von Dapagliflozin+SoC auf die Häufigkeit an Hospitalisierungen ist vor allem auf folgende SOC und PT zurückzuführen (aufgelistet werden alle Hospitalisierungen nach SOC und PT mit einem Unterschied von mindestens 0,5% in den Studienarmen): SOC Herzerkrankungen (20,4% im Dapagliflozin+SoC-Behandlungsarm vs. 24,6% im Placebo+SoC-Behandlungsarm), PT Herzinsuffizienz (10,5% vs. 14,0%), PT Herzinsuffizienz akut (1,6% vs. 2,2%), PT Tachykardie ventrikulär (1,2% vs. 2,2%), PT Vorhofflimmern (1,1% vs. 1,6%), SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (7,5%, vs. 8,2%). SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (2,1% vs. 3,4%), SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (2,1% vs. 3,3%), PT akute Nierenschädigung (1,0% vs. 1,9%), SOC Gefäßerkrankungen (1,9% vs. 2,4%) und SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (0,8% vs. 1,3%). Eine vollständige Auflistung aller Hospitalisierungen nach SOC und PT ist in Anhang 4-G zu finden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da für diesen Endpunkt nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Deutsche und europäische Leitlinien nennen als Therapieziele unter anderem die Vermeidung von Hospitalisierungen (Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Der Endpunkt Hospitalisierung spiegelt somit die in internationalen Leitlinien enthaltenen Empfehlungen wider.

Die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.5 Neudiagnose von Typ-2-Diabetes – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Neudiagnose von Typ-2-Diabetes

Studie	Operationalisierung
DAPA-HF	<p>Responder-Analyse: Anteil an Patienten mit einer Neudiagnose von Typ-2-Diabetes bei Patienten ohne Typ-2-Diabetes zu Studienbeginn (explorativer Endpunkt; FAS)</p> <p>T2DM wurde zu Studienbeginn definiert als HbA1c $\geq 6,5\%$ zur ersten und zweiten Visite oder bekannter T2DM in der Vorgeschichte des Patienten. Eine Neudiagnose von T2DM ist definiert als neuer T2DM, der die Initiierung einer antidiabetischen Medikation erforderlich macht oder als ein HbA1c $\geq 6,5\%$ gemessen durch das Zentrallabor bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten.</p>
FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Neudiagnose von Typ-2-Diabetes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DAPA-HF	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patienten (FAS). Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Neudiagnose von Typ-2-Diabetes ist somit niedrig.

Tabelle 4-48: Beobachtungsdauer in Monaten für Neudiagnose von Typ-2-Diabetes – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-HF	Dapagliflozin+SoC	Placebo+SoC
Neudiagnose von Typ-2-Diabetes		
N	1298	1307
Mittelwert (SD)	18,1 (5,14)	18,1 (5,20)
Median	18,8	18,7
Min-Max	0 – 28	0 – 28
Die Beobachtungsdauer wird als Zeit bis zum zuletzt verfügbaren Ereignis aus zurückgezogener Einverständniserklärung, Tod oder letzter Visite berechnet. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care		

Die mittlere Beobachtungsdauer für die Neudiagnose von Typ-2-Diabetes lag in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe bei 18,1 Monaten und in der Placebo+SoC-Gruppe bei 18,1 Monaten und war somit über beide Behandlungsarme vergleichbar.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Neudiagnose von Typ-2-Diabetes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Anteil an Patienten mit einer Neudiagnose von Typ-2-Diabetes bei Patienten ohne Typ-2-Diabetes zu Studienbeginn							
DAPA-HF	1298	64 (4,9)	1307	93 (7,1)	0,69* [0,51; 0,94]; 0,0200	0,72 [0,51; 1,02]; 0,0678	-0,02* [-0,04; 0,00]; 0,0189
Die Effektmaße wurden mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe und HbA1c zu Studienbeginn als Kovariaten mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung des ARR analysiert. *: Da das vorgesehene Modell nicht konvergiert, wurde der Effekt ohne Modellannahmen berechnet. ARR: Absolute Risikoreduktion; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Bei 4,9% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 7,1% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe wurde ein Typ-2-Diabetes neu diagnostiziert. Es zeigt sich ein statistisch

signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,69 [0,51; 0,94]; p-Wert: 0,0200).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da für diesen Endpunkt nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Etwa ein Drittel der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sind zugleich an Diabetes mellitus erkrankt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Deutsche und europäische Leitlinien befassen sich mit der Berücksichtigung von Diabetes bei der Wahl der Herzinsuffizienz-Medikation, da dieser einer der wichtigsten Prognosefaktoren für den Verlauf einer chronischen Herzinsuffizienz ist (Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Der Endpunkt Neudiagnose von Typ-2-Diabetes spiegelt somit die in internationalen Leitlinien enthaltenen Empfehlungen wider.

Die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.6 PGIC und PGIS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von PGIC und PGIS

Studie	Operationalisierung
DAPA-HF	<p>Für den PGIS beurteilt der Patient selbstständig die Schwere seiner Symptome anhand einer sechsstufigen Skala von 1 (Keine Symptome) bis 6 (Sehr schwere Symptome).</p> <p>Der PGIC wird vom Patienten selbst auf einer siebenstufigen Skala von „viel besser“ bis „viel schlechter“ berichtet und gibt unmittelbar die Verbesserung oder Verschlechterung der Symptome wieder</p> <p>Der PGIS wurde zu Studienbeginn, zu Tag 120, Tag 240, Tag 360, danach alle 12 Monate sowie zur Studienabschlussvisite erhoben.</p> <p>Der PGIC wurde zu Tag 120, Tag 240, Tag 360, danach alle 12 Monate sowie zur Studienabschlussvisite erhoben.</p> <p>Der PGIC und der PGIS werden anhand Responder-Analyse als Anteil an Patienten ohne Verschlechterung berechnet (LOCF; FAS). Zur Bewertung wird die jeweils letzte verfügbare Visite eines Patienten herangezogen.</p>
FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGIC und PGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DAPA-HF	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Tabelle 4-52: Rücklaufquoten für PGIC und PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Dapagliflozin+SoC N=2373	Placebo+SoC N=2371
	Rücklaufquote n ^a /N ^b (%)	Rücklaufquote n ^a /N ^b (%)
PGIC		
Studienbeginn	- ^c	- ^c
4 Monate	2084/2373 (87,8)	2057/2371 (86,8)
8 Monate	1997/2295 (87,0)	1959/2278 (86,0)
12 Monate	1929/2233 (86,4)	1866/2202 (84,7)
24 Monate	1569/2172 (72,2)	1525/2132 (71,5)
Berücksichtigte Patienten in der Analyse	2165/2373 (91,2)	2141/2371 (90,3)
PGIS		
Studienbeginn	2237/2373 (94,3)	2211/2371 (93,3)
4 Monate	2086/2373 (87,9)	2064/2371 (87,1)
8 Monate	2001/2295 (87,2)	1959/2278 (86,0)
12 Monate	1930/2233 (86,4)	1866/2202 (84,7)
24 Monate	1569/2172 (72,2)	1525/2132 (71,5)
Berücksichtigte Patienten in der Analyse	2237/2373 (94,3)	2211/2371 (93,3)
a: Anzahl an Patienten mit gültigem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt b: Anzahl an verfügbaren Patienten = Anzahl an Patienten in der ITT-Population – Verstorbene Patienten c: Der PGIC wurde nicht zu Studienbeginn erhoben ITT: Intention-to-treat; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; SoC: Standard of Care		

Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten waren zu jedem Zeitpunkt der Studie hoch (>70%) und zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen (siehe Tabelle 4-52). Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PGIC und PGIS ist somit niedrig.

Tabelle 4-53: Beobachtungsdauer in Monaten für PGIC und PGIS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-HF	Dapagliflozin+SoC	Placebo+SoC
PGIC		
N ^a	2165	2141
Mittelwert (SD)	17,4 (5,47)	17,1 (5,72)
Median	18,2	18,0
Min-Max	1 – 28	0 – 28
PGIS		
N ^a	2277	2260
Mittelwert (SD)	16,5 (6,51)	16,2 (6,75)
Median	17,8	17,5
Min-Max	0 – 28	0 – 28
Die Beobachtungsdauer wird als Zeit bis zur letzten nicht-fehlenden Messung berechnet. a: Anzahl an Patienten mit mindestens einem vorhandenem Wert PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care		

Die mittlere Beobachtungsdauer für den PGIC lag in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe bei 17,4 Monaten und in der Placebo+SoC-Gruppen bei 17,1 Monate und war somit über beide Behandlungsarme vergleichbar. Hinsichtlich PGIC und PGIS lag die mittlere Beobachtungsdauer bei 16,5 Monaten, bzw. 16,2 Monaten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für PGIC und PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt		
	N ^a	n (%)	N ^a	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Anteil an Patienten ohne Verschlechterung im PGIC							
DAPA-HF	2165	2024 (93,5)	2141	1990 (92,9)	1,01 [0,99; 1,02]; 0,5061	1,09 [0,86; 1,38]; 0,4764	0,01 [-0,01; 0,02]; 0,5038
Anteil an Patienten ohne Verschlechterung im PGIS							
DAPA-HF	2237	1745 (78,0)	2211	1655 (74,9)	1,04* [1,01; 1,08]; 0,0133	1,18 [1,02; 1,37]; 0,0281	0,03* [0,01; 0,06]; 0,0132

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt		
	N ^a	n (%)	N ^a	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Die Effektmaße wurden mittels logistischer Regression mit Baseline-Wert und T2DM-Status zu Studienbeginn als Kovariaten mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung des ARR analysiert.							
a: Anzahl an Patienten mit vorhandenem Wert zu einem beliebigen Zeitpunkt (PGIC), bzw. zu Studienbeginn (PGIS)							
*: Da das vorgesehene Modell nicht konvergiert, wurde der Effekt ohne Modellannahmen berechnet.							
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Bei 93,5% der Patienten in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe, bzw. bei 92,9% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe zeigte sich keine Verschlechterung im PGIC. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,01 [0,99; 1,02]; p-Wert: 0,5061). Hinsichtlich des PGIS zeigten 78,0% der Patienten, bzw. 74,9% der Patienten keine Verschlechterung. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,04 [1,01; 1,08]; p-Wert: 0,0133).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da für diesen Endpunkt nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die vom Patienten zu beantwortenden Fragen von PGIC und PGIS sind international eindeutig definiert und können objektiv erhoben werden.

Die Studienergebnisse zu diesen Endpunkten sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.7 EQ-VAS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Operationalisierung von EQ-VAS

Studie	Operationalisierung
DAPA-HF	Die EQ-5D VAS stellt eine vertikale Skala zur Beurteilung des Gesundheitszustandes mit Werten von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Zustand) dar. Die EQ-5D-VAS ist ein generisches Instrument zur Selbsteinschätzung des gegenwärtigen Gesundheitszustands. Die EQ-5D VAS wurde zu Studienbeginn, zu Tag 120, Tag 240, Tag 360, danach alle 12 Monate sowie zur Studienabschlussvisite erhoben. Die Veränderung von Studienbeginn bis Studienende wird mittels Repeated-Measurements-Analyse berechnet (FAS).
EQ-VAS: Euro Quality of Life - visuelle Analogskala; FAS: Full Analysis Set	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DAPA-HF	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
EQ-VAS: Euro Quality of Life - visuelle Analogskala; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für den EQ-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Dapagliflozin+SoC N=2373	Placebo+SoC N=2371
	Rücklaufquote n ^a /N ^b (%)	Rücklaufquote n ^a /N ^b (%)
EQ-VAS		
Studienbeginn	2205/2373 (92,9)	2185/2371 (92,2)
4 Monate	2065/2373 (87,0)	2040/2371 (86,0)
8 Monate	1987/2295 (86,6)	1946/2278 (85,4)
12 Monate	1914/2233 (85,7)	1859/2202 (84,4)
24 Monate	1561/2172 (71,9)	1519/2132 (71,2)
Berücksichtigte Patienten in der Analyse	2096/2373 (88,3)	2064/2371 (87,1)
a: Anzahl an Patienten mit gültigem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt b: Anzahl an verfügbaren Patienten = Anzahl an Patienten in der ITT-Population – Verstorbene Patienten EQ-VAS: Euro Quality of Life - visuelle Analogskala; ITT: Intention-to-treat; SoC: Standard of Care		

Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten waren zu jedem Zeitpunkt der Studie hoch (>70%) und zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen (siehe Tabelle 4-57). Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-VAS ist somit niedrig.

Tabelle 4-58: Beobachtungsdauer in Monaten für EQ-VAS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-HF	Dapagliflozin+SoC	Placebo+SoC
EQ-VAS		
N ^a	2273	2259
Mittelwert (SD)	16,5 (6,49)	16,2 (6,76)
Median	17,8	17,5
Min-Max	0 – 28	0 – 28
Die Beobachtungsdauer wird als Zeit bis zur letzten nicht-fehlenden Messung berechnet. a: Anzahl an Patienten mit mindestens einem vorhandenem Wert EQ-VAS: Euro Quality of Life - visuelle Analogskala; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care		

Die mittlere Beobachtungsdauer für den EQ-VAS lag in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe bei 16,5 Monaten und in der Placebo+SoC-Gruppe bei 16,2 Monaten und war somit über beide Behandlungsarme vergleichbar.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-59: Ergebnisse für EQ-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin+SoC				Placebo+SoC				Behandlungs- unterschied
		N ^a	Wert MW (SD)	N ^b	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N ^a	Wert MW (SD)	N ^b	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert
EQ-VAS										
DAPA-HF	Baseline	2205	67,93 (17,53)	-	- (-)	2185	68,20 (17,18)	-	- (-)	- [-; -]; -
	Monat 4	2065	70,66 (17,07)	2010	2,02 (0,33)	2040	69,70 (17,00)	1986	0,97 (0,33)	1,04 [0,12; 1,96]; 0,0266
	Monat 8	1987	70,84 (17,09)	1933	2,16 (0,34)	1946	69,95 (17,14)	1892	1,11 (0,34)	1,05 [0,10; 2,00]; 0,0310
	Monat 12	1914	70,54 (16,93)	1862	1,67 (0,35)	1859	70,28 (17,21)	1799	1,10 (0,35)	0,58 [-0,39; 1,55]; 0,2430
	Monat 24	1561	71,10 (17,23)	1518	2,09 (0,39)	1519	70,64 (17,56)	1473	1,42 (0,40)	0,67 [-0,43; 1,76]; 0,2340
	Gesamt ^c	-	- (-)	2096 ^d	1,98 (0,27)	-	- (-)	2064 ^d	1,15 (0,27)	0,83 [0,08; 1,58]; 0,0292 SMD [95%-KI]: 0,07 [0,01; 0,13]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Visite	Dapagliflozin+SoC				Placebo+SoC				Behandlungs- unterschied
		N ^a	Wert MW (SD)	N ^b	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N ^a	Wert MW (SD)	N ^b	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert
<p>Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit Behandlungsgruppe, Ausgangswert, Visite und der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als Modellterme. Die adjustierte Veränderung wurde mittels LS Mean berechnet und für jede Visite und beide Behandlungsgruppen ausgegeben.</p> <p>a: Anzahl an Patienten mit vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt.</p> <p>b: Anzahl an Patienten mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt</p> <p>c: Analyse über den kompletten Studienverlauf. Der LS Mean wird pro Behandlungsarm über alle Visiten berechnet.</p> <p>d: Anzahl an Patienten, die in das Repeated-Measurements-Modell eingeschlossen werden. Ein Patient wird berücksichtigt, wenn für diesen ein Wert zu Studienbeginn sowie mindestens ein Wert zu einem weiteren beliebigen Zeitpunkt vorliegen.</p> <p>EQ-VAS: Euro Quality of Life - visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SoC: Standard of Care</p>										

Hinsichtlich des EQ-VAS zeigte sich eine Veränderung um 2,09 Punkte im Mittel von Studienbeginn zu Monat 24 in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und um 1,42 Punkte in der Placebo+SoC-Gruppe. Bei Betrachtung des gesamten Studienverlaufs zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (MWD [95%-KI]: 0,83 [0,08; 1,58]; p-Wert: 0,0292), der aber nicht klinisch relevant ist (SMD [95%-KI]: 0,07 [0,01; 0,13]).

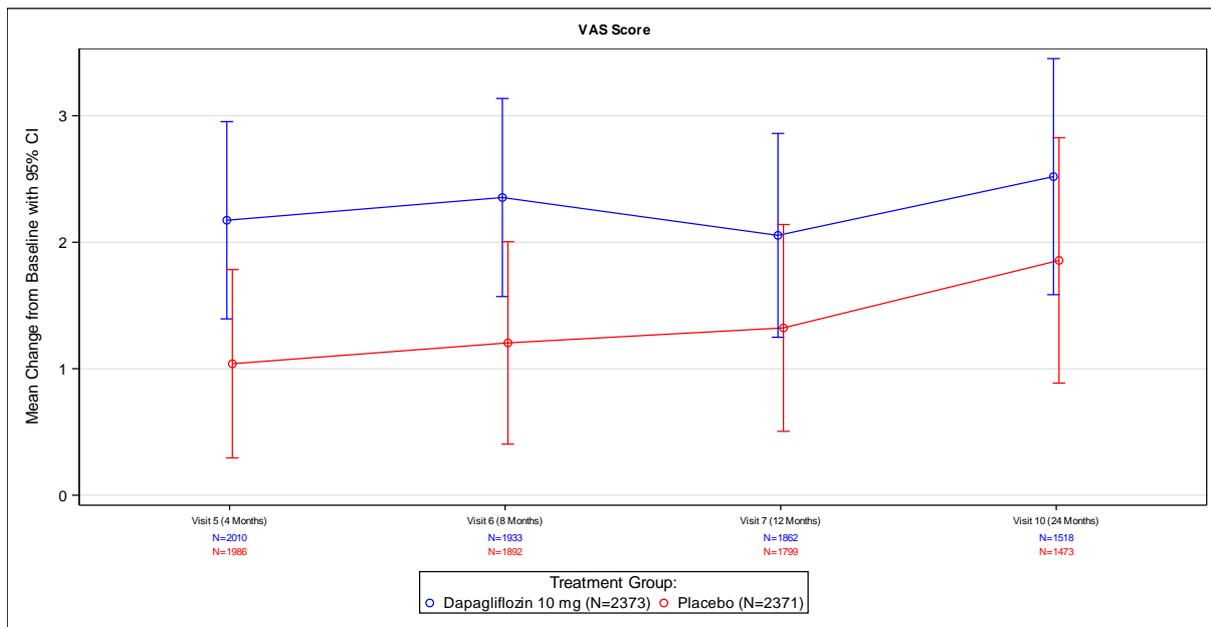


Abbildung 25: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung des EQ-VAS

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da für diesen Endpunkt nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die EQ-VAS ist ein indikationsübergreifend häufig eingesetztes Messinstrument. Der Endpunkt ist eindeutig definiert und kann objektiv erhoben werden.

Die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-60: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
DAPA-HF	<p>Der KCCQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Selbsteinschätzung der Lebensqualität durch den Patienten in der Indikation Herzinsuffizienz (Green et al., 2000). Er besteht aus 23 Items, die sechs Domänen zugeordnet werden (Faller et al., 2005):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Einschränkung (6 Items): Grad der Beeinträchtigung durch die Herzinsuffizienz bei Alltagsaktivitäten • Symptome: Häufigkeit (4 Items) und Schwere (3 Items) von Herzinsuffizienz-Symptomen • Symptomstabilität (1 Item): Ausmaß der Veränderung der Beschwerden im Zeitraum von zwei Wochen • Soziale Einschränkung (4 Items): Beeinträchtigung durch die Herzinsuffizienz bei sozialen Aktivitäten • Selbstwirksamkeit (2 Items): Wissen über Handlungsmöglichkeiten • Psychische Lebensqualität (3 Items): Lebensfreude, Zufriedenheit, (negativ gewichtet) Depressivität <p>Neben den Domänen werden der TSS und der OSS dargestellt. Der TSS umfasst die Häufigkeit und Schwere der Symptome von Herzinsuffizienz. Der OSS umfasst die Domänen körperliche Einschränkung, Symptome (Häufigkeit und Schwere), soziale Einschränkung und psychische Lebensqualität.</p> <p>Der Wertebereich eines jeden Scores umfasst eine Spanne von 0 bis 100 Punkten, wobei höhere Werte eine bessere Funktion darstellen.</p> <p>Der KCCQ wurde zu Studienbeginn, zu Tag 120, Tag 240, Tag 360, danach alle 12 Monate sowie zur Studienabschlussvisite erhoben. Der präspezifizierte Betrachtungszeitpunkt ist zu Tag 240.</p> <p>Die Veränderung von Studienbeginn bis Studienende wird mittels Repeated-Measurements-Analyse berechnet (sekundärer Endpunkt; FAS).</p> <p>Responder-Analyse: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung, bzw. Verschlechterung zu Studienbeginn um 5 Punkte im TSS, bzw. OSS. (LOCF; FAS). Patienten, die einen anhaltenden hohen Score (≥ 95 Punkte), bzw. niedrigen Score (≤ 5 Punkte) sowohl zu Studienbeginn als auch nach Studienbeginn aufweisen, werden ebenfalls als Patienten mit Verbesserung, bzw. Patienten mit Verschlechterung gewertet. Zur Bewertung wird die jeweils letzte verfügbare Visite eines Patienten herangezogen.</p> <p>FAS: Full Analysis Set; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LOCF: Last observation carried forward; OSS: Overall summary score; TSS: Total symptom score</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DAPA-HF	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Tabelle 4-62: Rücklaufquoten für den KCCQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Dapagliflozin+SoC N=2373	Placebo+SoC N=2371
	Rücklaufquote n ^a /N ^b (%)	Rücklaufquote n ^a /N ^b (%)
KCCQ-OSS		
Studienbeginn	2234/2373 (94,1)	2209/2371 (93,2)
4 Monate	2080/2373 (87,7)	2061/2371 (86,9)
8 Monate	1998/2295 (87,1)	1957/2278 (85,9)
12 Monate	1926/2233 (86,3)	1864/2202 (84,7)
24 Monate	1566/2172 (72,1)	1523/2132 (71,4)
Berücksichtigte Patienten in der Analyse	MMRM: 2125/2373 (89,5) Responder-Analyse: 2234/2373 (94,1)	MMRM: 2091/2371 (88,2) Responder-Analyse: 2209/2371 (93,2)
KCCQ-TSS		
Studienbeginn	2234/2373 (94,1)	2209/2371 (93,2)
4 Monate	2080/2373 (87,7)	2061/2371 (86,9)
8 Monate	1998/2295 (87,1)	1957/2278 (85,9)
12 Monate	1926/2233 (86,3)	1864/2202 (84,7)
24 Monate	1566/2172 (72,1)	1523/2132 (71,4)

Zeitpunkt	Dapagliflozin+SoC N=2373	Placebo+SoC N=2371
	Rücklaufquote n ^a /N ^b (%)	Rücklaufquote n ^a /N ^b (%)
Berücksichtigte Patienten in der Analyse	MMRM: 2125/2373 (89,5) Responder-Analyse: 2234/2373 (94,1)	MMRM: 2091/2371 (88,2) Responder-Analyse: 2209/2371 (93,2)
a: Anzahl an Patienten mit gültigem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt b: Anzahl an verfügbaren Patienten = Anzahl an Patienten in der ITT-Population – Verstorbene Patienten ITT: Intention-to-treat; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; SoC: Standard of Care		

Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten waren zu jedem Zeitpunkt der Studie hoch und zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen (siehe Tabelle 4-62). Die für den Zusatznutzen relevanten Gesamtscores OSS und TSS erreichen bis Monat 24 jeweils eine Rücklaufquote >70%. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ist somit niedrig.

Tabelle 4-63: Beobachtungsdauer in Monaten für KCCQ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-HF	Dapagliflozin+SoC	Placebo+SoC
KCCQ		
N ^a	2274	2259
Mittelwert (SD)	16,5 (6,49)	16,2 (6,75)
Median	17,8	17,5
Min-Max	0 – 28	0 – 28
Die Beobachtungsdauer wird als Zeit bis zur letzten nicht-fehlenden Messung berechnet. a: Anzahl an Patienten mit mindestens einem vorhandenem Wert KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care		

Die mittlere Beobachtungsdauer für den KCCQ lag in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe bei 16,5 Monaten und in der Placebo+SoC-Gruppe bei 16,2 Monaten und war somit über beide Behandlungsarme vergleichbar.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-64: Ergebnisse für KCCQ-Summscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin+SoC				Placebo+SoC				Behandlungs- unterschied
		N ^a	Wert MW (SD)	N ^b	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N ^a	Wert MW (SD)	N ^b	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert
KCCQ-OSS										
DAPA-HF	Baseline	2234	67,80 (21,05)	-	- (-)	2209	68,63 (20,33)	-	- (-)	- [-; -]; -
	Monat 4	2080	74,69 (19,11)	2048	5,99 (0,32)	2061	73,51 (19,61)	2023	4,28 (0,32)	1,71 [0,82; 2,61]; 0,0002
	Monat 8	1998	75,08 (19,25)	1965	5,95 (0,34)	1957	73,14 (20,16)	1926	3,62 (0,35)	2,32 [1,37; 3,28]; <0,0001
	Monat 12	1926	75,00 (19,58)	1892	5,49 (0,36)	1864	73,45 (19,74)	1824	3,42 (0,37)	2,06 [1,06; 3,07]; <0,0001
	Monat 24	1566	75,59 (19,38)	1540	5,42 (0,41)	1523	74,13 (19,47)	1492	4,03 (0,41)	1,39 [0,26; 2,53]; 0,0163
	Gesamt ^c	-	- (-)	2125 ^d	5,71 (0,28)	-	- (-)	2091 ^d	3,84 (0,29)	1,87 [1,08; 2,66]; <0,0001
KCCQ-TSS										
DAPA-HF	Baseline	2234	73,15 (22,22)	-	- (-)	2209	74,09 (21,31)	-	- (-)	- [-; -]; -

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Visite	Dapagliflozin+SoC				Placebo+SoC				Behandlungs- unterschied
		N ^a	Wert MW (SD)	N ^b	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N ^a	Wert MW (SD)	N ^b	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert
	Monat 4	2080	79,86 (19,56)	2048	5,77 (0,35)	2061	78,57 (20,11)	2023	3,98 (0,35)	1,79 [0,82; 2,75]; 0,0003
	Monat 8	1998	80,41 (19,72)	1965	5,91 (0,37)	1957	78,12 (20,71)	1926	3,18 (0,37)	2,73 [1,70; 3,75]; <0,0001
	Monat 12	1926	80,15 (20,02)	1892	5,44 (0,38)	1864	78,55 (19,92)	1824	3,14 (0,39)	2,29 [1,23; 3,35]; <0,0001
	Monat 24	1566	80,40 (19,85)	1540	5,19 (0,43)	1523	79,00 (20,18)	1492	3,64 (0,44)	1,55 [0,34; 2,75]; 0,0119
	Gesamt ^c	-	- (-)	2125 ^d	5,57 (0,29)	-	- (-)	2091 ^d	3,49 (0,30)	2,09 [1,27; 2,91]; <0,0001

Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit Behandlungsgruppe, Ausgangswert, Visite und der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als Modellterme. Die adjustierte Veränderung wurde mittels LS Mean berechnet und für jede Visite und beide Behandlungsgruppen ausgegeben.

a: Anzahl an Patienten mit vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt.

b: Anzahl an Patienten mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt

c: Analyse über den kompletten Studienverlauf. Der LS Mean wird pro Behandlungsarm über alle Visiten berechnet.

d: Anzahl an Patienten, die in das Repeated-Measurements-Modell eingeschlossen werden. Ein Patient wird berücksichtigt, wenn für diesen ein Wert zu Studienbeginn sowie mindestens ein Wert zu einem weiteren beliebigen Zeitpunkt vorliegen.

KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; OSS: Overall summary score; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care; TSS: Total symptom score

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-65: Ergebnisse für KCCQ-Einzeldomänen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin+SoC				Placebo+SoC				Behandlungs- unterschied
		N ^a	Wert MW (SD)	N ^b	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N ^a	Wert MW (SD)	N ^b	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert
Körperliche Einschränkung										
DAPA-HF	Baseline	2209	65,59 (24,07)	-	- (-)	2185	66,37 (24,02)	-	- (-)	- [-; -]; -
	Monat 4	2052	70,90 (23,28)	2005	4,35 (0,42)	2031	69,84 (23,70)	1977	2,90 (0,42)	1,44 [0,29; 2,60]; 0,0146
	Monat 8	1972	70,84 (23,56)	1924	3,97 (0,44)	1934	69,28 (24,25)	1886	1,98 (0,44)	1,99 [0,78; 3,21]; 0,0013
	Monat 12	1896	70,82 (23,95)	1847	3,53 (0,45)	1840	69,07 (23,98)	1781	1,29 (0,46)	2,23 [0,97; 3,50]; 0,0005
	Monat 24	1539	70,99 (23,74)	1501	3,04 (0,51)	1502	69,69 (23,58)	1456	1,68 (0,52)	1,35 [-0,07; 2,78]; 0,0623
	Gesamt ^c	-	- (-)	2098 ^d	3,72 (0,35)	-	- (-)	2067 ^d	1,96 (0,35)	1,76 [0,79; 2,72]; 0,0004
Symptom-Häufigkeit										
DAPA-HF	Baseline	2234	72,29 (23,57)	-	- (-)	2209	73,25 (22,73)	-	- (-)	- [-; -]; -

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Visite	Dapagliflozin+SoC				Placebo+SoC				Behandlungs- unterschied
		N ^a	Wert MW (SD)	N ^b	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N ^a	Wert MW (SD)	N ^b	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert
	Monat 4	2080	79,31 (20,73)	2048	6,00 (0,38)	2061	77,69 (21,57)	2023	3,92 (0,38)	2,07 [1,03; 3,12]; 0,0001
	Monat 8	1998	79,96 (20,78)	1965	6,18 (0,39)	1957	77,50 (21,96)	1926	3,31 (0,40)	2,87 [1,78; 3,97]; <0,0001
	Monat 12	1926	79,68 (20,97)	1892	5,75 (0,40)	1864	78,05 (21,06)	1824	3,39 (0,41)	2,36 [1,23; 3,49]; <0,0001
	Monat 24	1566	79,95 (20,78)	1540	5,45 (0,46)	1523	78,06 (21,60)	1492	3,38 (0,46)	2,07 [0,79; 3,35]; 0,0015
	Gesamt ^c	-	- (-)	2125 ^d	5,84 (0,31)	-	- (-)	2091 ^d	3,50 (0,31)	2,34 [1,48; 3,21]; <0,0001
Symptom-Schwere										
DAPA-HF	Baseline	2234	74,02 (22,69)	-	- (-)	2209	74,93 (21,75)	-	- (-)	- [-; -]; -
	Monat 4	2080	80,41 (20,04)	2048	5,50 (0,37)	2061	79,45 (20,29)	2023	4,04 (0,37)	1,46 [0,45; 2,48]; 0,0048
	Monat 8	1998	80,86 (20,30)	1965	5,62 (0,39)	1957	78,75 (21,16)	1926	3,08 (0,40)	2,54 [1,45; 3,63]; <0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Visite	Dapagliflozin+SoC				Placebo+SoC				Behandlungs- unterschied
		N ^a	Wert MW (SD)	N ^b	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N ^a	Wert MW (SD)	N ^b	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert
	Monat 12	1926	80,62 (20,65)	1892	5,13 (0,40)	1864	79,05 (20,48)	1824	2,95 (0,41)	2,18 [1,05; 3,31]; 0,0002
	Monat 24	1566	80,86 (20,38)	1540	4,96 (0,45)	1523	79,94 (20,41)	1492	3,97 (0,46)	0,99 [-0,27; 2,25]; 0,1232
	Gesamt ^c	-	- (-)	2125 ^d	5,30 (0,31)	-	- (-)	2091 ^d	3,51 (0,31)	1,79 [0,94; 2,65]; <0,0001
Symptom-Stabilität										
DAPA-HF	Baseline	2234	54,45 (17,25)	-	- (-)	2209	53,70 (17,13)	-	- (-)	- [-; -]; -
	Monat 4	2080	58,92 (19,89)	2048	4,63 (0,43)	2061	57,23 (19,28)	2023	3,16 (0,43)	1,47 [0,28; 2,67]; 0,0155
	Monat 8	1998	57,86 (20,48)	1965	3,58 (0,45)	1957	56,68 (19,98)	1926	2,47 (0,46)	1,11 [-0,15; 2,37]; 0,0845
	Monat 12	1926	57,11 (20,24)	1892	2,64 (0,46)	1864	56,33 (20,10)	1824	2,14 (0,47)	0,50 [-0,78; 1,79]; 0,4406
	Monat 24	1566	57,07 (19,31)	1540	2,71 (0,49)	1523	56,88 (19,77)	1492	2,60 (0,50)	0,12 [-1,25; 1,49]; 0,8648

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Visite	Dapagliflozin+SoC				Placebo+SoC				Behandlungs- unterschied
		N ^a	Wert MW (SD)	N ^b	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N ^a	Wert MW (SD)	N ^b	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert
	Gesamt ^c	-	- (-)	2125 ^d	3,39 (0,29)	-	- (-)	2091 ^d	2,59 (0,29)	0,80 [0,00; 1,61]; 0,0514
Soziale Einschränkung										
DAPA-HF	Baseline	2177	65,17 (27,72)	-	- (-)	2130	65,77 (27,10)	-	- (-)	- [-; -]; -
	Monat 4	2001	72,71 (25,50)	1933	6,56 (0,48)	2006	71,53 (26,20)	1904	4,89 (0,48)	1,68 [0,35; 3,01]; 0,0135
	Monat 8	1922	72,74 (25,54)	1849	6,15 (0,50)	1878	71,44 (26,75)	1787	4,43 (0,51)	1,73 [0,33; 3,13]; 0,0156
	Monat 12	1843	73,06 (25,78)	1775	5,95 (0,52)	1780	71,44 (26,66)	1689	4,11 (0,53)	1,84 [0,38; 3,30]; 0,0136
	Monat 24	1501	74,16 (25,83)	1445	6,37 (0,59)	1454	72,24 (26,15)	1380	4,80 (0,60)	1,56 [-0,08; 3,21]; 0,0621
	Gesamt ^c	-	- (-)	2068 ^d	6,26 (0,39)	-	- (-)	2012 ^d	4,56 (0,40)	1,70 [0,60; 2,80]; 0,0025
Selbstwirksamkeit										
DAPA-HF	Baseline	2070	75,34 (22,77)	-	- (-)	2031	75,77 (23,20)	-	- (-)	- [-; -]; -

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Visite	Dapagliflozin+SoC				Placebo+SoC				Behandlungs- unterschied
		N ^a	Wert MW (SD)	N ^b	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N ^a	Wert MW (SD)	N ^b	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert
	Monat 4	1919	79,61 (21,03)	1887	3,94 (0,42)	1885	80,19 (20,67)	1848	4,38 (0,42)	-0,44 [-1,60; 0,73]; 0,4621
	Monat 8	1841	80,83 (20,41)	1808	5,01 (0,42)	1791	80,14 (20,28)	1761	4,15 (0,43)	0,86 [-0,32; 2,04]; 0,1514
	Monat 12	1774	81,24 (19,79)	1740	5,41 (0,42)	1708	81,05 (19,46)	1669	5,12 (0,43)	0,29 [-0,88; 1,47]; 0,6284
	Monat 24	1421	80,02 (20,93)	1395	4,21 (0,48)	1376	80,70 (20,27)	1346	4,96 (0,49)	-0,75 [-2,08; 0,58]; 0,2707
	Gesamt ^c	-	- (-)	1964 ^d	4,64 (0,31)	-	- (-)	1916 ^d	4,65 (0,32)	-0,01 [-0,88; 0,86]; 0,9840
Psychische Lebensqualität										
DAPA-HF	Baseline	2234	61,49 (24,56)	-	- (-)	2209	62,35 (23,69)	-	- (-)	- [-; -]; -
	Monat 4	2080	69,72 (22,56)	2048	7,26 (0,41)	2061	68,53 (22,70)	2023	5,70 (0,41)	1,56 [0,43; 2,69]; 0,0070
	Monat 8	1998	70,36 (22,43)	1965	7,55 (0,42)	1957	68,44 (22,92)	1926	5,53 (0,43)	2,02 [0,84; 3,20]; 0,0008

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Visite	Dapagliflozin+SoC				Placebo+SoC				Behandlungs- unterschied
		N ^a	Wert MW (SD)	N ^b	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N ^a	Wert MW (SD)	N ^b	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert
	Monat 12	1926	70,41 (22,46)	1892	7,23 (0,43)	1864	69,09 (22,33)	1824	5,76 (0,44)	1,46 [0,25; 2,68]; 0,0184
	Monat 24	1566	71,39 (22,13)	1540	7,53 (0,48)	1523	70,42 (21,72)	1492	7,11 (0,48)	0,42 [-0,91; 1,75]; 0,5359
	Gesamt ^c	-	- (-)	2125 ^d	7,39 (0,33)	-	- (-)	2091 ^d	6,03 (0,33)	1,37 [0,45; 2,28]; 0,0035

Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit Behandlungsgruppe, Ausgangswert, Visite und der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als Modellterme. Die adjustierte Veränderung wurde mittels LS Mean berechnet und für jede Visite und beide Behandlungsgruppen ausgegeben.

a: Anzahl an Patienten mit vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt.

b: Anzahl an Patienten mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt

c: Analyse über den kompletten Studienverlauf. Der LS Mean wird pro Behandlungsarm über alle Visiten berechnet.

d: Anzahl an Patienten, die in das Repeated-Measurements-Modell eingeschlossen werden. Ein Patient wird berücksichtigt, wenn für diesen ein Wert zu Studienbeginn sowie mindestens ein Wert zu einem weiteren beliebigen Zeitpunkt vorliegen.

KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care

Hinsichtlich des KCCQ-OSS zeigte sich eine Verbesserung um 5,95 Punkte im Mittel von Studienbeginn zu Monat 8 in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und um 3,62 Punkte in der Placebo+SoC-Gruppe. Sowohl zu Monat 8 (MWD [95%-KI]: 2,32 [1,37; 3,28]; p-Wert: <0,0001) als auch bei Betrachtung des gesamten Studienverlaufs (MWD [95%-KI]: 1,87 [1,08; 2,66]; p-Wert: <0,0001) zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC.

Für den KCCQ-TSS zeigte sich eine Verbesserung um 5,91 Punkte im Mittel von Studienbeginn zu Monat 8 in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und um 3,18 Punkte in der Placebo+SoC-Gruppe. Sowohl zu Monat 8 (MWD [95%-KI]: 2,73 [1,70; 3,75]; p-Wert: <0,0001) als auch bei Betrachtung des gesamten Studienverlaufs (MWD [95%-KI]: 2,09 [1,27; 2,91]; p-Wert: <0,0001) zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC.

Hinsichtlich der Einzeldomänen des KCCQ körperliche Einschränkung, Symptom-Häufigkeit, Symptom-Schwere, soziale Einschränkung und psychische Lebensqualität zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC. Für die Einzeldomänen Symptom-Stabilität und Selbstwirksamkeit zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

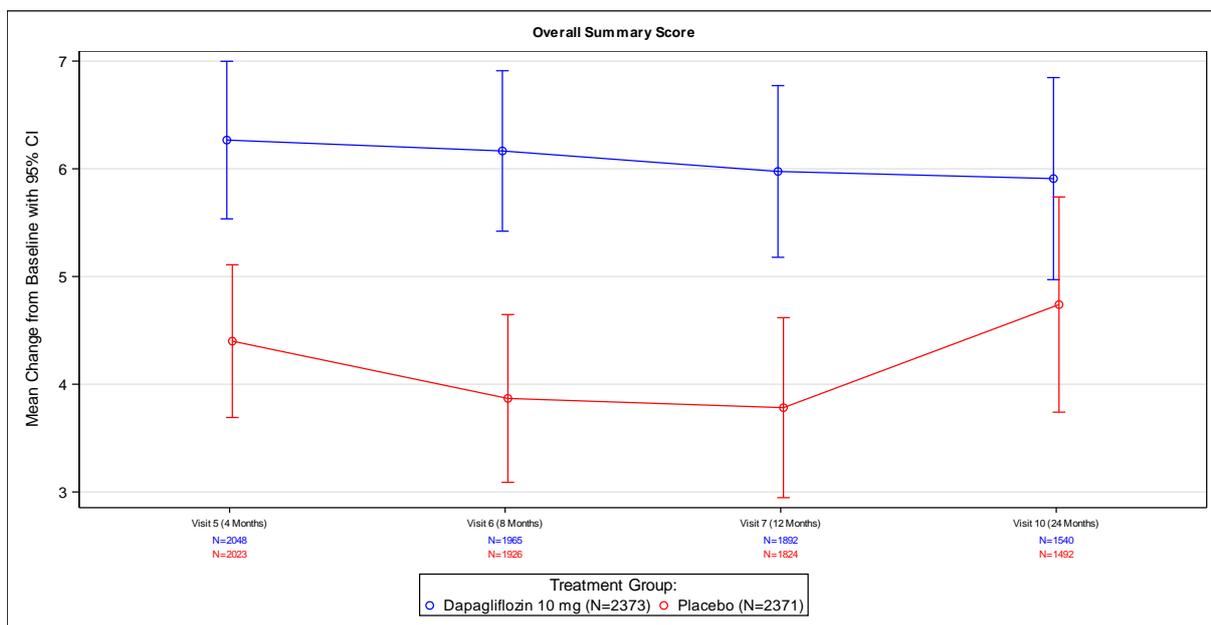


Abbildung 26: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung des KCCQ-OSS

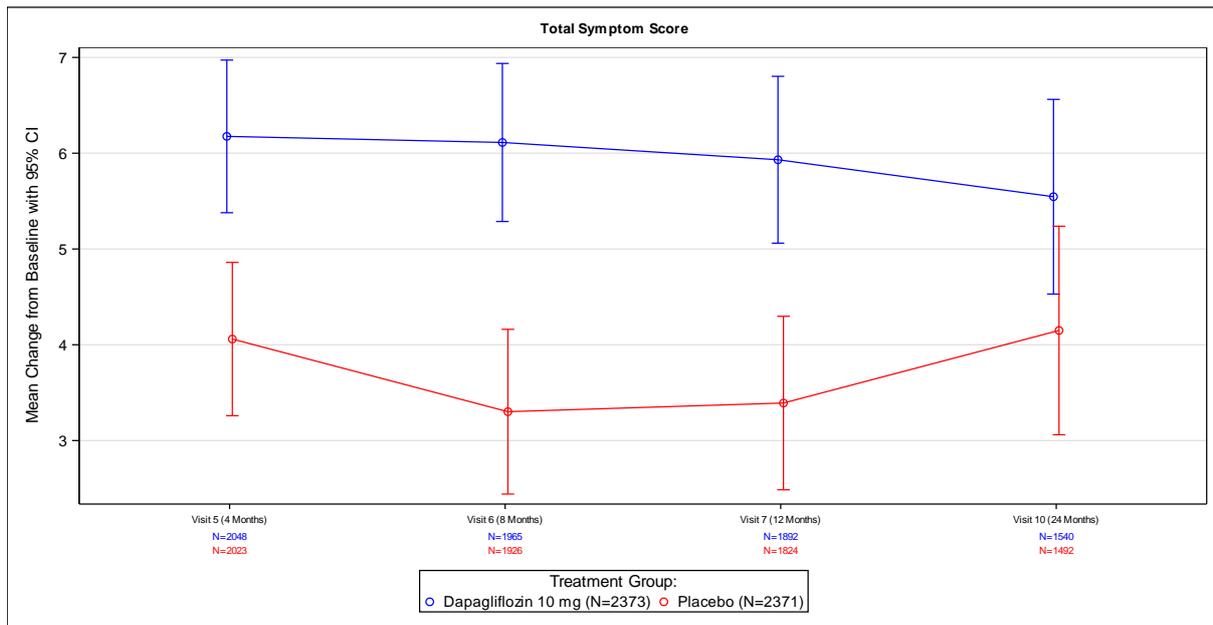


Abbildung 27: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung des KCCQ-TSS

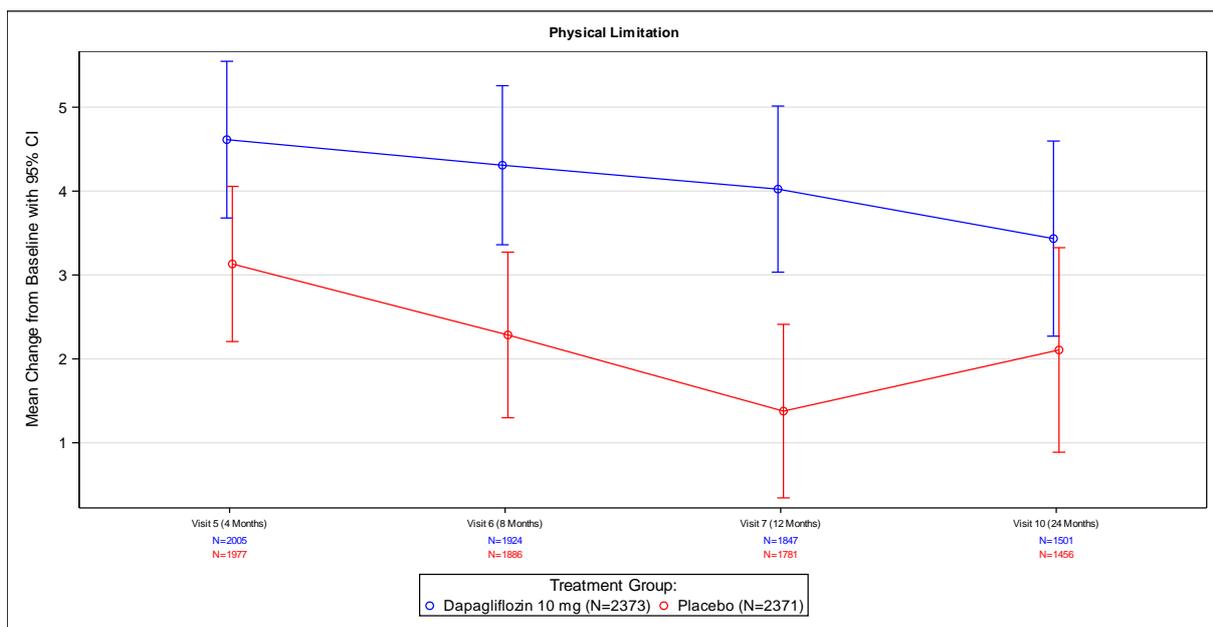


Abbildung 28: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung der KCCQ-Domäne körperliche Einschränkung

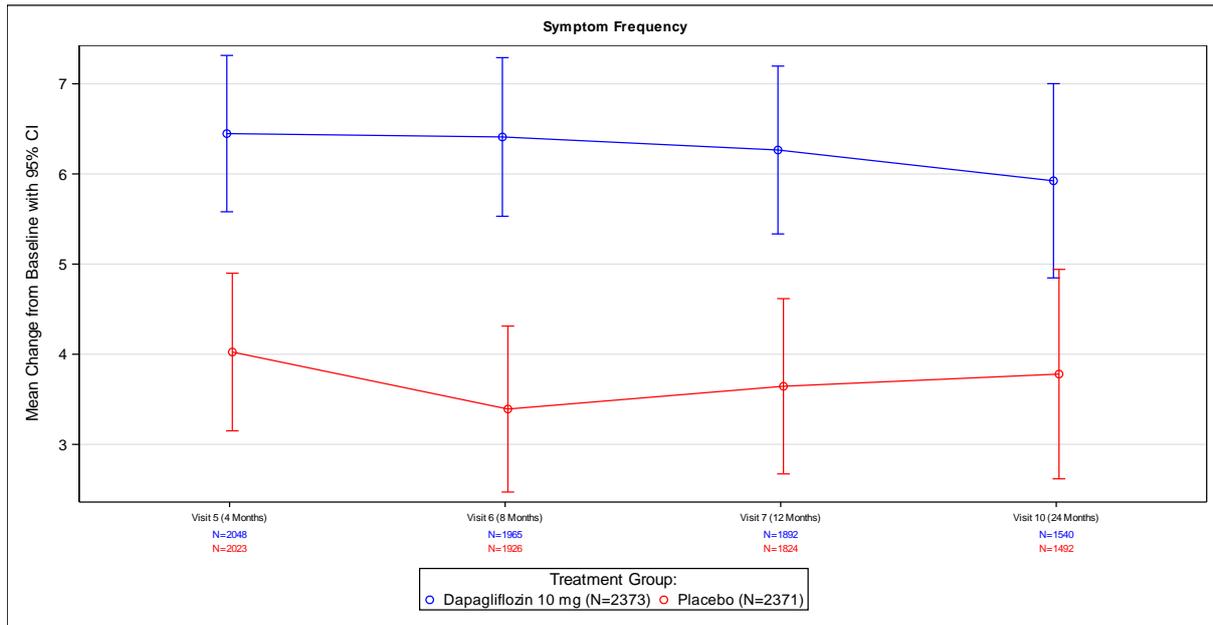


Abbildung 29: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung der KCCQ-Domäne Symptom-Häufigkeit

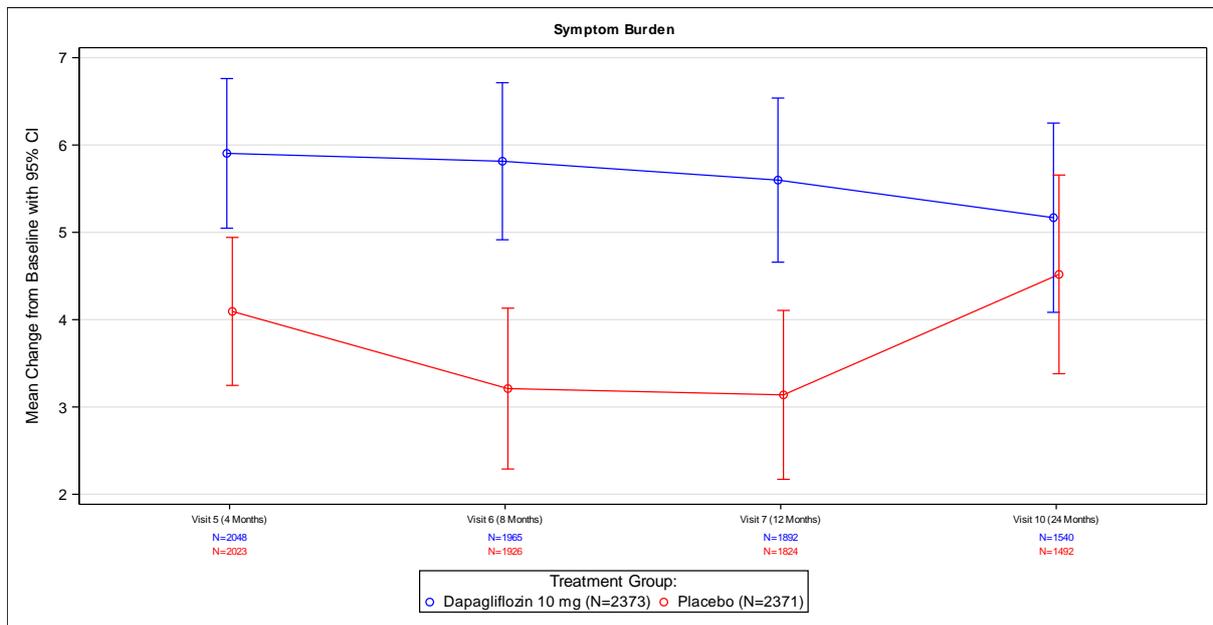


Abbildung 30: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung der KCCQ-Domäne Symptom-Schwere

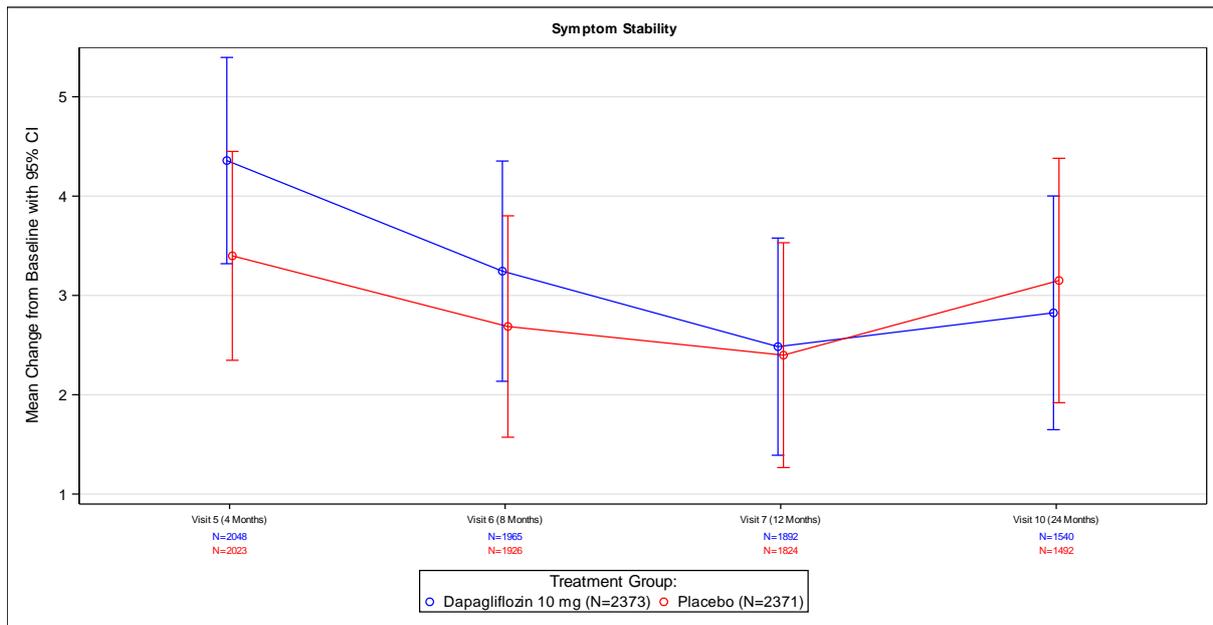


Abbildung 31: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung der KCCQ-Domäne Symptom-Stabilität

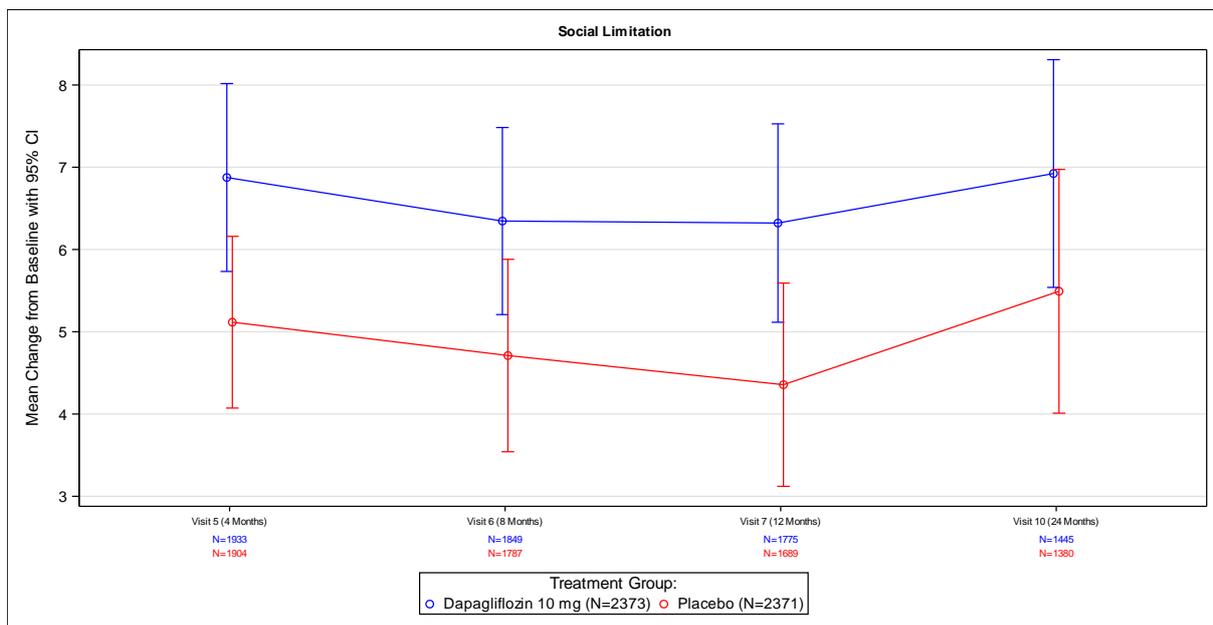


Abbildung 32: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung der KCCQ-Domäne soziale Einschränkungen

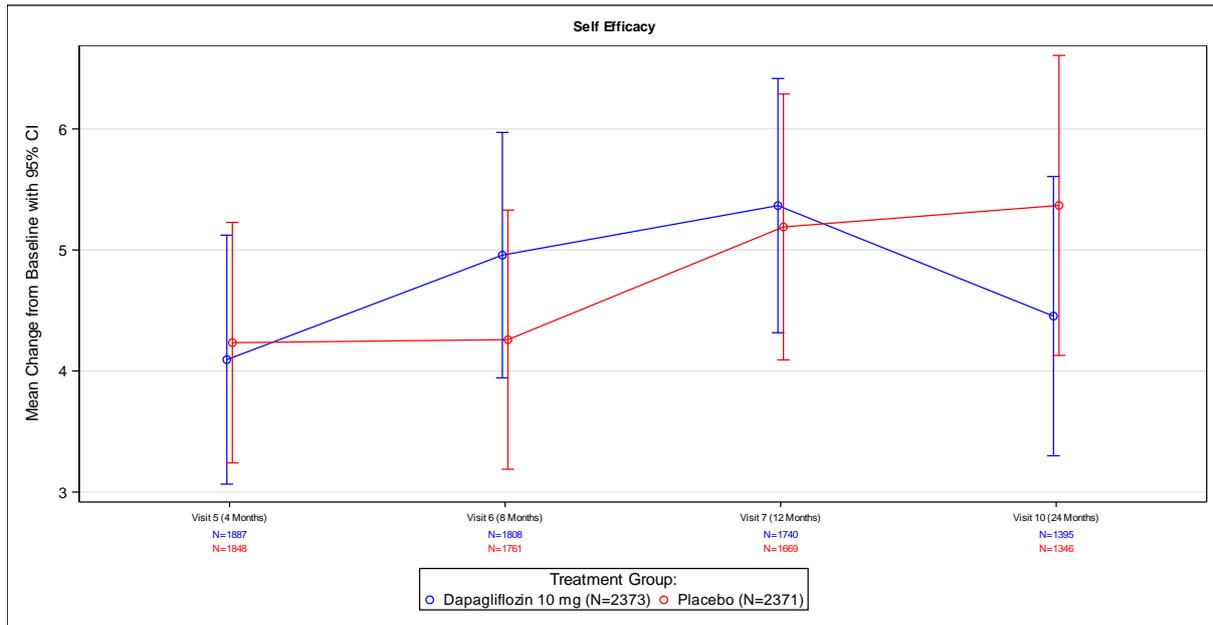


Abbildung 33: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung der KCCQ-Domäne Selbstwirksamkeit

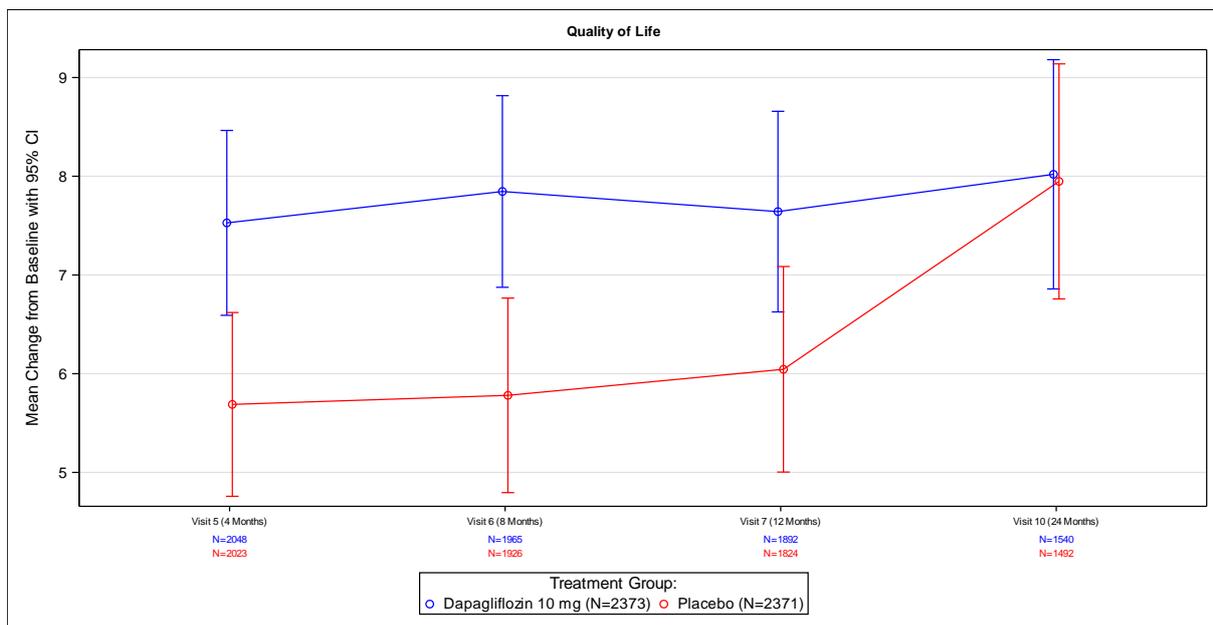


Abbildung 34: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung der KCCQ-Domäne psychische Lebensqualität

Tabelle 4-66: Ergebnisse für KCCQ-Summscores (Responder-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt		
	N ^a	n (%)	N ^a	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
KCCQ-OSS (Verbesserung um 5 Punkte)							
DAPA-HF	2234	1129 (50,5)	2209	1010 (45,7)	1,08 [1,02; 1,14]; 0,0092	1,20 [1,07; 1,36]; 0,0029	0,04 [0,02; 0,07]; 0,0026
KCCQ-OSS (Verschlechterung um 5 Punkte)							
DAPA-HF	2234	507 (22,7)	2209	607 (27,5)	0,83 [0,76; 0,92]; 0,0004	0,78 [0,68; 0,89]; 0,0004	-0,05* [-0,07; -0,02]; 0,0002
KCCQ-TSS (Verbesserung um 5 Punkte)							
DAPA-HF	2234	1245 (55,7)	2209	1119 (50,7)	1,08 [1,03; 1,14]; 0,0033	1,22 [1,08; 1,37]; 0,0013	0,05 [0,02; 0,08]; 0,0014
KCCQ-TSS (Verschlechterung um 5 Punkte)							
DAPA-HF	2234	542 (24,3)	2209	631 (28,6)	0,85 [0,78; 0,94]; 0,0013	0,81 [0,70; 0,93]; 0,0021	-0,03 [-0,05; 0,00]; 0,0191
Die Effektmaße wurden mittels logistischer Regression mit Baseline-Wert und T2DM-Status zu Studienbeginn als Kovariaten mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung des ARR analysiert.							
a: Anzahl an Patienten mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn							
*: Da das vorgesehene Modell nicht konvergiert, wurde der Effekt ohne Modellannahmen berechnet.							
ARR: Absolute Risikoreduktion; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; OSS: Overall summary score; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; TSS: Total symptom score							

Für den KCCQ-OSS zeigen sich sowohl bei der Verbesserung um 5 Punkte (RR [95%-KI]: 1,08 [1,02; 1,14]; p-Wert: 0,0092) als auch für die Verschlechterung um 5 Punkte (RR [95%-KI]: 0,83 [0,76; 0,92]; p-Wert: 0,0004) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC.

Hinsichtlich des KCCQ-TSS zeigen sich ebenfalls sowohl für die Verbesserung um 5 Punkte (RR [95%-KI]: 1,08 [1,03; 1,14]; p-Wert: 0,0033) als auch für die Verschlechterung um 5 Punkte (RR [95%-KI]: 0,85 [0,78; 0,94]; p-Wert: 0,0013) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da für diesen Endpunkt nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit Hilfe des validierten krankheitsspezifischen Fragebogens KCCQ erhoben. Die hierbei herangezogene Operationalisierung sind eindeutig definiert und objektiv erhebbar.

Die Studienergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.9 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-67: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
DAPA-HF	<p>Folgende Endpunkte werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtrate UE^a - Gesamtrate UE^a (unter Ausschluss von Folgekomplikationen^b) - Gesamtrate SUE^c - Gesamtrate SUE^c (unter Ausschluss von Folgekomplikationen^b) - Gesamtrate schwerer UE^a - Gesamtrate schwerer UE^a (unter Ausschluss von Folgekomplikationen^b) - Gesamtrate nicht-schwerer UE^a - Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE - Abbrüche der Studienmedikation aufgrund SUE - UE, die zum Tod führen - Raten an UE von speziellem Interesse (differenziert nach Schweregraden): <ul style="list-style-type: none"> • Volumenmangel

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Renale Ereignisse^d • Schwere Hypoglykämien • Knochenbrüche • Diabetische Ketoazidosen • UE, die zur Amputation führen • UE, die mit der Gefahr der Amputation einer unteren Extremität einhergehen^e • Fournier-Gangrän^f <ul style="list-style-type: none"> - UE^a nach SOC und PT - SUE^c nach SOC und PT - Schwere UE^a nach SOC und PT - Nicht-schwere UE^a nach SOC und PT - Abbrüche der Studienmedikation nach SOC und PT <p>Alle UE wurden auf Basis des SAS ausgewertet, in dem alle UE, die bis Studienende auftraten, enthalten sind.</p>
	<p>a: Bei den nicht-schwerwiegenden UE wurden die Ereignisse erfasst, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, die als UE von speziellem Interesse eingestuft wurden, die potenziell auch als Wirksamkeitsendpunkt erfasst wurden, die zu einer Unterbrechung der Studienmedikation oder zu einer Dosisreduktion führten.</p> <p>b: Folgekomplikationen, die innerhalb der Wirksamkeitsanalysen zu dem primären kardiovaskulären Endpunkt, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder zu den sekundären und explorativen renalen Endpunkten adjudiziert wurden, wurden im Rahmen dieser Analysen ausgeschlossen, um eine sinnhafte Interpretation der UE ohne Doppelzählungen zu ermöglichen.</p> <p>c: Schwerwiegend ist ein UE, wenn es zum Tode führt, lebensbedrohlich ist, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung führt, eine kongenitale Anomalie ist oder einen Geburtsfehler zur Folge hat oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung schwerwiegendes klinisch bedeutendes Ereignis darstellt.</p> <p>d: Renale Ereignisse basieren auf der SMQ „Akutes Nierenversagen“.</p> <p>e: Die Liste an beinhalteten PT, welche durch das PRAC festgelegt wurde, sollte feststellen, ob spezifische Risikofaktoren vorliegen, die mit einem potenziell erhöhten Amputationsrisiko verbunden sind, welches bei einem anderen SGLT-2-Inhibitor beobachtet wurde. Die Liste an PTs ist daher sehr weit gefasst, wodurch die Aussagekraft für die UE, die mit der Gefahr der Amputation einer unteren Extremität einhergehen, eingeschränkt ist.</p> <p>f: Fournier Gangrän ist nicht Teil der präspezifizierten UE von speziellem Interesse, sondern wird als weiteres UE dargestellt.</p> <p>PT: Preferred Term; SAS: Safety Analysis Set; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DAPA-HF	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig/Hoch ^a
<p>a: Einstufung des Verzerrungspotenzials als hoch für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse; Einstufung des Verzerrungspotenzials als niedrig für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse und Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse.</p> <p>ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte in der Studie DAPA-HF fortlaufend ab dem Zeitpunkt, zu dem die Einverständniserklärung unterschrieben wurde, bis zur letzten Visite. Es wurden alle SUE erfasst. Bei den nicht-schwerwiegenden UE wurden die Ereignisse erfasst, die als UE von speziellem Interesse eingestuft wurden, die potenziell auch als Wirksamkeitsendpunkt erfasst wurden, die zum Abbruch/Unterbrechung der Studienmedikation oder zu einer Dosisreduktion führten.

Präspezifizierte UE von speziellem Interesse waren Volumenmangel, renale Ereignisse, schwere Hypoglykämien, Knochenbrüche, diabetische Ketoazidosen, UE, die zur Amputation führen sowie UE, die mit der Gefahr der Amputation einer unteren Extremität einhergehen. Fournier Gangrän waren nicht Teil der präspezifizierten UE von speziellem Interesse in der Studie DAPA-HF, werden aber als weiteres UE dargestellt.

Neben der Darstellung der Gesamtrate aller (schwerwiegenden) UE erfolgt eine Analyse, in der erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Folgekomplikationen, die innerhalb der Wirksamkeitsanalysen zu dem primären kardiovaskulären Endpunkt, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder zu den sekundären und explorativen renalen Endpunkten adjudiziert wurden, wurden im Rahmen dieser Analysen ausgeschlossen, um eine sinnhafte Interpretation der UE ohne Doppelzählungen zu ermöglichen.

Eine Darstellung der UE, SUE, schwerer UE und nicht-schwerer UE nach SOC und PT erfolgt, falls in einem der Studienarme bei $\geq 1\%$ der Patienten Ereignisse auftreten. UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, werden in Anhang 4-G vollumfänglich, aber nur deskriptiv dargestellt.

Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle UE, die bis Studienende aufgetreten sind, berücksichtigt wurden. Nicht-schwerwiegende UE wurden nur unter vordefinierten Bedingungen erfasst,

daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Die Erfassung der SUE, UE von speziellem Interesse und Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE ist hiervon nicht betroffen. Es liegen auch keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-69: Beobachtungsdauer in Monaten für unerwünschte Ereignisse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-HF	Dapagliflozin+SoC	Placebo+SoC
Unerwünschte Ereignisse		
N	2368	2368
Mittelwert (SD)	18,0 (5,19)	17,9 (5,37)
Median	18,7	18,6
Min-Max	0 – 28	0 – 28
Die Beobachtungsdauer wird als Zeit bis zum zuletzt verfügbaren Ereignis aus zurückgezogener Einverständniserklärung, Tod oder letzter Visite berechnet. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care		

Die mittlere Beobachtungsdauer für die unerwünschten Ereignisse lag in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe bei 18,0 Monaten und in der Placebo+SoC-Gruppe bei 17,9 Monaten und war somit über beide Behandlungsarme vergleichbar.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Gesamtrate UE							
DAPA-HF	2368	1393 (58,8)	2368	1464 (61,8)	0,95 [0,91; 0,99]; 0,0281	0,88 [0,78; 0,99]; 0,0346	-0,03 [-0,06; 0,00]; 0,0319

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen^a)							
DAPA-HF	2368	1247 (52,7)	2368	1283 (54,2)	0,97 [0,92; 1,02]; 0,2771	0,94 [0,84; 1,05]; 0,2935	-0,02 [-0,04; 0,01]; 0,2911
Gesamtrate SUE							
DAPA-HF	2368	895 (37,8)	2368	994 (42,0)	0,90 [0,84; 0,96]; 0,0027	0,84 [0,75; 0,94]; 0,0031	-0,04 [-0,07; -0,01]; 0,0034
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen^a)							
DAPA-HF	2368	659 (27,8)	2368	728 (30,7)	0,90 [0,83; 0,99]; 0,0252	0,87 [0,77; 0,98]; 0,0272	-0,03 [-0,05; 0,00]; 0,0306
Gesamtrate schwerer UE							
DAPA-HF	2368	551 (23,3)	2368	633 (26,7)	0,87 [0,79; 0,96]; 0,0050	0,83 [0,73; 0,95]; 0,0057	-0,03 [-0,06; -0,01]; 0,0078
Gesamtrate schwerer UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen^a)							
DAPA-HF	2368	339 (14,3)	2368	391 (16,5)	0,86 [0,76; 0,99]; 0,0327	0,84 [0,72; 0,99]; 0,0360	-0,02 [-0,04; 0,00]; 0,0565
Gesamtrate nicht-schwerer UE							
DAPA-HF	2368	1173 (49,5)	2368	1234 (52,1)	0,95 [0,90; 1,00]; 0,0682	0,90 [0,80; 1,01]; 0,0758	-0,03 [-0,05; 0,00]; 0,0754
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE							
DAPA-HF	2368	111 (4,7)	2368	116 (4,9)	0,96 [0,74; 1,23]; 0,7329	0,95 [0,73; 1,25]; 0,7337	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,7470
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund SUE							
DAPA-HF	2368	51 (2,2)	2368	72 (3,0)	0,71 [0,50; 1,01]; 0,0557	0,70 [0,49; 1,01]; 0,0561	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0761
UE, die zum Tod führen							
DAPA-HF	2368	286 (12,1)	2368	333 (14,1)	0,86 [0,74; 0,99]; 0,0418	0,84 [0,71; 0,99]; 0,0424	-0,02 [-0,04; 0,00]; 0,0481

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
<p>Die Effektmaße wurden mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe und T2DM-Status zu Studienbeginn als Kovariaten mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung des ARR analysiert.</p> <p>a: Folgekomplikationen, die innerhalb der Wirksamkeitsanalysen zu dem primären kardiovaskulären Endpunkt, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder zu den sekundären und explorativen renalen Endpunkten adjudiziert wurden, wurden im Rahmen dieser Analysen ausgeschlossen, um eine sinnhafte Interpretation der UE ohne Doppelzählungen zu ermöglichen.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>							

Bei 58,8% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe trat ein unerwünschtes Ereignis auf im Vergleich zu 61,8% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,95 [0,91; 0,99]; p-Wert: 0,0281). Unter Ausschluss der Folgekomplikationen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,97 [0,92; 1,02]; p-Wert: 0,2771).

Bei der Gesamtrate SUE trat bei 37,8% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe ein Ereignis auf und bei 42,0% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,90 [0,84; 0,96]; p-Wert: 0,0027). Unter Ausschluss der Folgekomplikationen zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,90 [0,83; 0,99]; p-Wert: 0,0252).

Hinsichtlich der schweren UE zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,87 [0,79; 0,96]; p-Wert: 0,0050). Bei 23,3% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe bzw. bei 26,7% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe trat ein Ereignis auf. Unter Ausschluss der Folgekomplikationen zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,86 [0,76; 0,99]; p-Wert: 0,0327).

Bei den nicht-schweren UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,95 [0,90; 1,00]; p-Wert: 0,0682).

Bezüglich der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,96 [0,74; 1,23]; p-Wert: 0,7329). 4,7% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe brachen die Behandlung ab, bzw. 4,9% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe. Bei alleiniger Betrachtung der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund SUE zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,71 [0,50; 1,01]; p-Wert: 0,0557).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten, traten bei 12,1% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe auf und bei 14,1% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,86 [0,74; 0,99]; p-Wert: 0,0418).

Tabelle 4-71: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie DAPA-HF	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Volumenmangel							
UE	2368	178 (7,5)	2368	162 (6,8)	1,10 [0,90; 1,35]; 0,3674	1,11 [0,89; 1,38]; 0,3682	0,01 [-0,01; 0,02]; 0,3785
SUE	2368	29 (1,2)	2368	40 (1,7)	0,72 [0,45; 1,16]; 0,1827	0,72 [0,45; 1,17]; 0,1838	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,2759
Schwere UE	2368	14 (0,6)	2368	19 (0,8)	0,74 [0,37; 1,46]; 0,3827	0,74 [0,37; 1,47]; 0,3840	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,5818
Nicht-schwere UE	2368	166 (7,0)	2368	144 (6,1)	1,15 [0,93; 1,43]; 0,1951	1,16 [0,92; 1,47]; 0,1966	0,01 [-0,01; 0,02]; 0,2186
Renale Ereignisse							
UE	2368	153 (6,5)	2368	170 (7,2)	0,90 [0,73; 1,11]; 0,3286	0,89 [0,71; 1,12]; 0,3256	-0,01 [-0,02; 0,01]; 0,3009
SUE	2368	38 (1,6)	2368	65 (2,7)	0,59 [0,39; 0,87]; 0,0080	0,58 [0,39; 0,87]; 0,0078	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0045
Schwere UE	2368	28 (1,2)	2368	49 (2,1)	0,57 [0,36; 0,91]; 0,0172	0,57 [0,35; 0,90]; 0,0171	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0206
Nicht-schwere UE	2368	135 (5,7)	2368	126 (5,3)	1,07 [0,85; 1,36]; 0,5619	1,08 [0,84; 1,38]; 0,5672	0,00 [-0,01; 0,02]; 0,6605
Schwere Hypoglykämien							
UE	2368	4 (0,2)	2368	4 (0,2)	1,00 [0,25; 3,98]; 0,9989	- [-; -]; -	- [-; -]; -
SUE	2368	0 (0,0)	2368	1 (0,0)	- [-; -]; -	- [-; -]; -	- [-; -]; -
Schwere UE	2368	1 (0,0)	2368	0 (0,0)	- [-; -]; -	- [-; -]; -	- [-; -]; -

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
DAPA-HF							
Nicht-schwere UE	2368	3 (0,1)	2368	4 (0,2)	0,75 [0,17; 3,34]; 0,7050	- [-; -]; -	- [-; -]; -
Knochenbrüche							
UE	2368	49 (2,1)	2368	50 (2,1)	0,98 [0,66; 1,45]; 0,9182	0,98 [0,66; 1,46]; 0,9188	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9429
SUE	2368	29 (1,2)	2368	26 (1,1)	1,12 [0,66; 1,89]; 0,6846	1,12 [0,66; 1,90]; 0,6848	0,00 [0,00; 0,01]; 0,7110
Schwere UE	2368	13 (0,5)	2368	11 (0,5)	1,18 [0,53; 2,63]; 0,6830	1,18 [0,53; 2,65]; 0,6830	0,00 [0,00; 0,00]; 0,6838
Nicht-schwere UE	2368	36 (1,5)	2368	40 (1,7)	0,90 [0,58; 1,41]; 0,6432	0,90 [0,57; 1,41]; 0,6436	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,6706
Diabetische Ketoazidosen							
UE	2368	3 (0,1)	2368	0 (0,0)	- [-; -]; -	- [-; -]; -	- [-; -]; -
SUE	2368	3 (0,1)	2368	0 (0,0)	- [-; -]; -	- [-; -]; -	- [-; -]; -
Schwere UE	2368	2 (0,1)	2368	0 (0,0)	- [-; -]; -	- [-; -]; -	- [-; -]; -
Nicht-schwere UE	2368	1 (0,0)	2368	0 (0,0)	- [-; -]; -	- [-; -]; -	- [-; -]; -
UE, die zur Amputation führen							
UE	2368	13 (0,5)	2368	12 (0,5)	1,08 [0,50; 2,37]; 0,8392	1,08 [0,49; 2,38]; 0,8422	0,00 [0,00; 0,00]; 0,4324
SUE	2368	12 (0,5)	2368	11 (0,5)	1,09 [0,48; 2,47]; 0,8328	1,09 [0,48; 2,48]; 0,8355	0,00 [0,00; 0,00]; 0,4465
Schwere UE	2368	12 (0,5)	2368	7 (0,3)	1,72 [0,68; 4,34]; 0,2551	1,72 [0,67; 4,38]; 0,2561	0,00 [0,00; 0,00]; 0,9397
Nicht-schwere UE	2368	3 (0,1)	2368	5 (0,2)	0,60 [0,14; 2,51]; 0,4835	0,60 [0,14; 2,51]; 0,4829	- [-; -]; -

Studie DAPA-HF	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
UE, die mit der Gefahr der Amputation einer unteren Extremität einhergehen							
UE	2368	155 (6,5)	2368	120 (5,1)	1,29 [1,03; 1,63]; 0,0297	1,31 [1,03; 1,68]; 0,0300	0,01 [0,00; 0,03]; 0,0392
SUE	2368	63 (2,7)	2368	46 (1,9)	1,37 [0,94; 1,99]; 0,1022	1,38 [0,94; 2,03]; 0,1007	0,01 [0,00; 0,02]; 0,0662
Schwere UE	2368	35 (1,5)	2368	21 (0,9)	1,67 [0,97; 2,85]; 0,0628	1,68 [0,97; 2,89]; 0,0626	0,01 [0,00; 0,01]; 0,0705
Nicht-schwere UE	2368	128 (5,4)	2368	102 (4,3)	1,26 [0,97; 1,62]; 0,0791	1,27 [0,97; 1,66]; 0,0794	0,01 [0,00; 0,02]; 0,0919
Fournier-Gangrän							
UE	2368	3 (0,1)	2368	3 (0,1)	1,00 [0,20; 4,95]; 0,9998	1,00 [0,20; 4,96]; 0,9999	0,00 [0,00; 0,00]; 0,9119
SUE	2368	2 (0,1)	2368	3 (0,1)	0,67 [0,11; 3,98]; 0,6564	0,67 [0,11; 3,99]; 0,6565	0,00 [0,00; 0,00]; 0,7569
Schwere UE	2368	0 (0,0)	2368	2 (0,1)	0,00 [0,00; -]; 0,9999	- [-; -]; -	- [-; -]; -
Nicht-schwere UE	2368	3 (0,1)	2368	1 (0,0)	3,00 [0,31; 28,81]; 0,3413	3,00 [0,31; 28,87]; 0,3413	- [-; -]; -
Die Effektmaße wurden mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe und T2DM-Status zu Studienbeginn als Kovariaten mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung des ARR analysiert. ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; UE: Unerwünschtes Ereignis							

Hinsichtlich Volumenmangel trat bei 7,5% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 6,8% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,10 [0,90; 1,35]; p-Wert: 0,3674).

Für die renalen Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,90 [0,73; 1,11]; p-Wert: 0,3286). Bei 6,5% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe, bzw. bei 7,2% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe trat ein Ereignis auf. Bei den schwerwiegenden (RR [95%-KI]: 0,59 [0,39; 0,87]; p-Wert: 0,0080) sowie schweren renalen Ereignissen (RR [95%-KI]: 0,57 [0,36; 0,91];

p-Wert: 0,0172) zeigen sich dagegen statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC.

Schwere Hypoglykämien traten bei jeweils 0,2% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,00 [0,25; 3,98]; p-Wert: 0,9989).

Für Knochenbrüche zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,98 [0,66; 1,45]; p-Wert: 0,9182). Bei 2,1% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe, bzw. bei 2,1% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe trat ein Ereignis auf.

Diabetische Ketoazidosen traten bei 3 Patienten (0,1%) der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei keinem Patienten der Placebo+SoC-Gruppe auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

UE, die mit der Gefahr der Amputation einer unteren Extremität einhergehen, traten bei 6,5% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 5,1% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 1,29 [1,03; 1,63]; p-Wert: 0,0297). Differenziert nach Schweregraden zeigen sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (SUE: RR [95%-KI]: 1,37 [0,94; 1,99]; p-Wert: 0,1022 / Schwere UE: RR [95%-KI]: 1,67 [0,97; 2,85]; p-Wert: 0,0628 / Nicht-schwere UE: RR [95%-KI]: 1,26 [0,97; 1,62]; p-Wert: 0,0791).

Für UE, die zur Amputation führten, zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,08 [0,50; 2,37]; p-Wert: 0,8392). Bei 0,5% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe, bzw. bei 0,5% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe trat ein Ereignis auf.

Fournier-Gangrän traten bei jeweils 3 Patienten der Behandlungsgruppen auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,00 [0,20; 4,95]; p-Wert: 0,9998).

Tabelle 4-72: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Auswertung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR ^a [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
SOC: Herzerkrankungen							
Jeglicher PT	2368	638 (26,9)	2368	777 (32,8)	0,82 [0,75; 0,89]; <0,0001	0,75 [0,66; 0,85]; <0,0001	-0,06 [-0,08; -0,03]; <0,0001

Auswertung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR ^a [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
Herz- insuffizienz	2368	318 (13,4)	2368	436 (18,4)	0,73 [0,64; 0,83]; <0,0001	0,69 [0,59; 0,80]; <0,0001	-0,05 [-0,07; -0,03]; <0,0001
Vorhof- flimmern	2368	82 (3,5)	2368	90 (3,8)	0,91 [0,68; 1,22]; 0,5338	0,91 [0,67; 1,23]; 0,5343	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,5498
Stauungs- insuffizienz	2368	73 (3,1)	2368	75 (3,2)	0,97 [0,71; 1,33]; 0,8606	0,97 [0,70; 1,35]; 0,8667	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9501
Tachykardie ventrikulär	2368	45 (1,9)	2368	65 (2,7)	0,69 [0,48; 1,01]; 0,0553	0,69 [0,47; 1,01]; 0,0550	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0469
Herz- insuffizienz akut	2368	44 (1,9)	2368	61 (2,6)	0,72 [0,49; 1,06]; 0,0954	0,72 [0,48; 1,06]; 0,0945	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0685
Akuter Myokard- infarkt	2368	38 (1,6)	2368	38 (1,6)	1,00 [0,64; 1,56]; 0,9969	1,00 [0,64; 1,57]; 0,9990	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,8784
Herz- insuffizienz chronisch	2368	30 (1,3)	2368	42 (1,8)	0,71 [0,45; 1,14]; 0,1559	0,71 [0,44; 1,14]; 0,1557	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,1571
Angina pectoris instabil	2368	22 (0,9)	2368	32 (1,4)	0,69 [0,40; 1,18]; 0,1738	0,68 [0,40; 1,18]; 0,1737	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,1639
Angina pectoris	2368	20 (0,8)	2368	28 (1,2)	0,71 [0,40; 1,26]; 0,2481	0,71 [0,40; 1,27]; 0,2480	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,2360
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jeglicher PT	2368	412 (17,4)	2368	422 (17,8)	0,98 [0,86; 1,10]; 0,6983	0,97 [0,84; 1,13]; 0,7018	0,00 [-0,03; 0,02]; 0,7154
Pneumonie	2368	102 (4,3)	2368	109 (4,6)	0,94 [0,72; 1,22]; 0,6214	0,93 [0,71; 1,23]; 0,6217	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,6279
Naso- pharyngitis	2368	63 (2,7)	2368	77 (3,3)	0,82 [0,59; 1,14]; 0,2313	0,81 [0,58; 1,14]; 0,2306	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,2109
Harnwegs- infektion	2368	44 (1,9)	2368	47 (2,0)	0,94 [0,62; 1,41]; 0,7502	0,93 [0,62; 1,42]; 0,7506	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,7698
Bronchitis	2368	33 (1,4)	2368	29 (1,2)	1,14 [0,69; 1,87]; 0,6077	1,14 [0,69; 1,88]; 0,6096	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,7464

Auswertung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR ^a [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
Grippe	2368	24 (1,0)	2368	21 (0,9)	1,14 [0,64; 2,05]; 0,6551	1,14 [0,64; 2,06]; 0,6537	0,00 [0,00; 0,01]; 0,5093
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Jeglicher PT	2368	237 (10,0)	2368	270 (11,4)	0,88 [0,74; 1,04]; 0,1226	0,86 [0,72; 1,04]; 0,1204	-0,01 [-0,03; 0,00]; 0,1084
Diabetes mellitus Typ 2	2368	37 (1,6)	2368	50 (2,1)	0,74 [0,49; 1,13]; 0,1605	0,74 [0,48; 1,13]; 0,1610	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,2419
Diabetes mellitus	2368	27 (1,1)	2368	44 (1,9)	0,61 [0,38; 0,99]; 0,0434	0,61 [0,37; 0,99]; 0,0435	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,1091
Hyperkaliämie	2368	32 (1,4)	2368	39 (1,6)	0,82 [0,52; 1,30]; 0,4031	0,82 [0,51; 1,31]; 0,4024	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,3822
Dehydratation	2368	35 (1,5)	2368	29 (1,2)	1,21 [0,74; 1,97]; 0,4506	1,21 [0,74; 1,99]; 0,4509	0,00 [0,00; 0,01]; 0,4695
Hypovolämie	2368	34 (1,4)	2368	23 (1,0)	1,48 [0,87; 2,50]; 0,1453	1,49 [0,87; 2,53]; 0,1453	0,00 [0,00; 0,01]; 0,1457
Hypoglykämie	2368	14 (0,6)	2368	28 (1,2)	0,50 [0,26; 0,94]; 0,0322	0,49 [0,26; 0,94]; 0,0324	0,00 [0,00; 0,00]; 0,9554
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Jeglicher PT	2368	212 (9,0)	2368	222 (9,4)	0,95 [0,80; 1,14]; 0,6102	0,95 [0,78; 1,16]; 0,6127	0,00 [-0,02; 0,01]; 0,6398
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	2368	68 (2,9)	2368	68 (2,9)	1,00 [0,72; 1,39]; 0,9971	1,00 [0,71; 1,41]; 0,9993	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,8850
Akute Nierenschädigung	2368	49 (2,1)	2368	69 (2,9)	0,71 [0,49; 1,02]; 0,0636	0,70 [0,49; 1,02]; 0,0631	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0555
Nierenversagen	2368	45 (1,9)	2368	39 (1,6)	1,15 [0,75; 1,76]; 0,5107	1,16 [0,75; 1,78]; 0,5097	0,00 [0,00; 0,01]; 0,4712
Chronische Nierenerkrankung	2368	19 (0,8)	2368	25 (1,1)	0,76 [0,42; 1,38]; 0,3651	0,76 [0,42; 1,38]; 0,3650	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,3472

Auswertung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR ^a [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Jeglicher PT	2368	171 (7,2)	2368	197 (8,3)	0,87 [0,71; 1,06]; 0,1567	0,86 [0,69; 1,06]; 0,1582	-0,01 [-0,03; 0,00]; 0,1773
Tod	2368	48 (2,0)	2368	48 (2,0)	1,00 [0,67; 1,49]; 0,9986	1,00 [0,67; 1,50]; 0,9998	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9463
Plötzlicher Herztod	2368	18 (0,8)	2368	27 (1,1)	0,67 [0,37; 1,21]; 0,1821	0,66 [0,36; 1,21]; 0,1801	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0436
Ödem peripher	2368	13 (0,5)	2368	29 (1,2)	0,45 [0,23; 0,86]; 0,0158	0,45 [0,23; 0,86]; 0,0157	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0188
SOC: Gefäßerkrankungen							
Jeglicher PT	2368	185 (7,8)	2368	180 (7,6)	1,03 [0,84; 1,25]; 0,7907	1,03 [0,83; 1,28]; 0,7859	0,00 [-0,01; 0,02]; 0,7355
Hypotonie	2368	94 (4,0)	2368	84 (3,5)	1,12 [0,84; 1,49]; 0,4448	1,12 [0,83; 1,52]; 0,4453	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,4583
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jeglicher PT	2368	180 (7,6)	2368	175 (7,4)	1,03 [0,84; 1,26]; 0,7847	1,03 [0,83; 1,28]; 0,7830	0,00 [-0,01; 0,02]; 0,7649
Diarrhoe	2368	29 (1,2)	2368	36 (1,5)	0,81 [0,50; 1,31]; 0,3831	0,80 [0,49; 1,31]; 0,3829	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,3662
Obstipation	2368	9 (0,4)	2368	28 (1,2)	0,32 [0,15; 0,68]; 0,0030	0,32 [0,15; 0,68]; 0,0029	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0024
SOC: Erkrankungen des Nervensystems							
Jeglicher PT	2368	174 (7,3)	2368	153 (6,5)	1,14 [0,92; 1,40]; 0,2320	1,15 [0,92; 1,44]; 0,2292	0,01 [0,00; 0,02]; 0,1959
Schwindel- gefühl	2368	44 (1,9)	2368	29 (1,2)	1,52 [0,95; 2,42]; 0,0785	1,53 [0,95; 2,45]; 0,0787	0,01 [0,00; 0,01]; 0,1098
Ischämischer Schlaganfall	2368	24 (1,0)	2368	27 (1,1)	0,89 [0,51; 1,54]; 0,6717	0,89 [0,51; 1,54]; 0,6726	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,7505
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jeglicher PT	2368	122 (5,2)	2368	183 (7,7)	0,67 [0,54; 0,83]; 0,0004	0,65 [0,51; 0,82]; 0,0003	-0,03 [-0,04; -0,01]; 0,0001

Auswertung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR ^a [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
Dyspnoe	2368	24 (1,0)	2368	38 (1,6)	0,63 [0,38; 1,05]; 0,0766	0,63 [0,38; 1,05]; 0,0757	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0372
Chronisch- obstruktive Lungen- erkrankung	2368	18 (0,8)	2368	30 (1,3)	0,60 [0,34; 1,07]; 0,0853	0,60 [0,33; 1,07]; 0,0850	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0569
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen							
Jeglicher PT	2368	112 (4,7)	2368	128 (5,4)	0,87 [0,68; 1,12]; 0,2892	0,87 [0,67; 1,13]; 0,2896	-0,01 [-0,02; 0,01]; 0,3005
Rücken- schmerzen	2368	21 (0,9)	2368	32 (1,4)	0,66 [0,38; 1,13]; 0,1318	0,65 [0,38; 1,14]; 0,1315	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,1212
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jeglicher PT	2368	104 (4,4)	2368	104 (4,4)	1,00 [0,77; 1,30]; 0,9981	1,00 [0,76; 1,32]; 0,9997	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9662
SOC: Untersuchungen							
Jeglicher PT	2368	94 (4,0)	2368	110 (4,6)	0,85 [0,65; 1,12]; 0,2521	0,85 [0,64; 1,12]; 0,2520	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,2558
Kreatinin im Blut erhöht	2368	27 (1,1)	2368	28 (1,2)	0,96 [0,57; 1,63]; 0,8909	0,96 [0,57; 1,64]; 0,8912	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9252
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Jeglicher PT	2368	77 (3,3)	2368	63 (2,7)	1,22 [0,88; 1,70]; 0,2297	1,23 [0,88; 1,72]; 0,2306	0,01 [0,00; 0,02]; 0,2606
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Jeglicher PT	2368	67 (2,8)	2368	63 (2,7)	1,06 [0,76; 1,49]; 0,7220	1,07 [0,75; 1,51]; 0,7221	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,7265
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Jeglicher PT	2368	34 (1,4)	2368	45 (1,9)	0,75 [0,49; 1,17]; 0,2120	0,75 [0,48; 1,18]; 0,2131	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,2923
Anämie	2368	13 (0,5)	2368	24 (1,0)	0,54 [0,28; 1,06]; 0,0737	0,54 [0,27; 1,06]; 0,0738	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,1000
SOC: Augenerkrankungen							
Jeglicher PT	2368	22 (0,9)	2368	49 (2,1)	0,45 [0,27; 0,74]; 0,0017	0,44 [0,27; 0,74]; 0,0017	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0013

Auswertung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR ^a [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen							
Jeglicher PT	2368	33 (1,4)	2368	38 (1,6)	0,87 [0,55; 1,38]; 0,5503	0,87 [0,54; 1,39]; 0,5499	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,5260
SOC: Psychiatrische Erkrankungen							
Jeglicher PT	2368	26 (1,1)	2368	44 (1,9)	0,59 [0,37; 0,96]; 0,0324	0,59 [0,36; 0,96]; 0,0321	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0183
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Jeglicher PT	2368	33 (1,4)	2368	33 (1,4)	1,00 [0,62; 1,62]; 0,9992	1,00 [0,62; 1,63]; 0,9997	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9230
Die Effektmaße wurden mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe und T2DM-Status zu Studienbeginn als Kovariaten mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung des ARR analysiert.							
a: Bei einer zu geringen Anzahl an Ereignissen kann es bei der adjustierten logistischen Regression für die Berechnung des ARR dazu führen, dass das Modell nicht richtig konvergiert. Somit kann es teilweise zu Abweichungen zwischen ARR und RR sowie OR kommen.							
MedDRA Version 22.0							
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SOC: System Organ Class; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Hinsichtlich der UE nach SOC und PT zeigt sich für die SOC Herzerkrankungen ein statistisch signifikanter Vorteil für Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,82 [0,75; 0,89]; p-Wert: <0,0001). Für das PT Herzinsuffizienz zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,73 [0,64; 0,83]; p-Wert: <0,0001).

Auf SOC-Ebene zeigen sich außerdem statistisch signifikante Vorteile für Dapagliflozin+SoC hinsichtlich Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (RR [95%-KI]: 0,67 [0,54; 0,83]; p-Wert: 0,0004), Augenerkrankungen (RR [95%-KI]: 0,45 [0,27; 0,74]; p-Wert: 0,0017) und psychiatrische Erkrankungen (RR [95%-KI]: 0,59 [0,37; 0,96]; p-Wert: 0,0324).

Auf PT-Ebene zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für Dapagliflozin+SoC hinsichtlich Diabetes mellitus (RR [95%-KI]: 0,61 [0,38; 0,99]; p-Wert: 0,0434), Hypoglykämie (RR [95%-KI]: 0,50 [0,26; 0,94]; p-Wert: 0,0322), Ödem peripher (RR [95%-KI]: 0,45 [0,23; 0,86]; p-Wert: 0,0158) und Obstipation (RR [95%-KI]: 0,32 [0,15; 0,68]; p-Wert: 0,0030).

Für die restlichen UE nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Auswertung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR ^a [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
SOC: Herzerkrankungen							
Jeglicher PT	2368	520 (22,0)	2368	634 (26,8)	0,82 [0,74; 0,91]; <0,0001	0,77 [0,67; 0,88]; 0,0001	-0,05 [-0,07; -0,02]; 0,0002
Herz- insuffizienz	2368	262 (11,1)	2368	351 (14,8)	0,75 [0,64; 0,87]; 0,0001	0,71 [0,60; 0,85]; 0,0001	-0,04 [-0,06; -0,02]; 0,0001
Stauungs- insuffizienz	2368	65 (2,7)	2368	70 (3,0)	0,93 [0,67; 1,29]; 0,6581	0,93 [0,66; 1,30]; 0,6618	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,7875
Herz- insuffizienz akut	2368	42 (1,8)	2368	59 (2,5)	0,71 [0,48; 1,05]; 0,0894	0,71 [0,47; 1,05]; 0,0885	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0592
Tachykardie ventrikulär	2368	34 (1,4)	2368	54 (2,3)	0,63 [0,41; 0,96]; 0,0334	0,62 [0,40; 0,96]; 0,0329	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0125
Akuter Myokard- infarkt	2368	37 (1,6)	2368	38 (1,6)	0,97 [0,62; 1,52]; 0,9039	0,97 [0,62; 1,54]; 0,9063	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9455
Vorhof- flimmern	2368	26 (1,1)	2368	39 (1,6)	0,67 [0,41; 1,09]; 0,1069	0,66 [0,40; 1,09]; 0,1068	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,1056
Herz- insuffizienz chronisch	2368	27 (1,1)	2368	33 (1,4)	0,82 [0,49; 1,36]; 0,4360	0,82 [0,49; 1,36]; 0,4358	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,4371
Angina pectoris instabil	2368	21 (0,9)	2368	30 (1,3)	0,70 [0,40; 1,22]; 0,2077	0,70 [0,40; 1,22]; 0,2076	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,1985
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jeglicher PT	2368	185 (7,8)	2368	199 (8,4)	0,93 [0,77; 1,13]; 0,4517	0,92 [0,75; 1,14]; 0,4550	-0,01 [-0,02; 0,01]; 0,4937
Pneumonie	2368	76 (3,2)	2368	82 (3,5)	0,93 [0,68; 1,26]; 0,6276	0,92 [0,67; 1,27]; 0,6272	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,6173
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Jeglicher PT	2368	102 (4,3)	2368	115 (4,9)	0,89 [0,68; 1,15]; 0,3644	0,88 [0,67; 1,16]; 0,3660	-0,01 [-0,02; 0,01]; 0,4012
Tod	2368	48 (2,0)	2368	48 (2,0)	1,00 [0,67; 1,49]; 0,9986	1,00 [0,67; 1,50]; 0,9998	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9463

Auswertung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR ^a [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
Plötzlicher Herztod	2368	18 (0,8)	2368	27 (1,1)	0,67 [0,37; 1,21]; 0,1821	0,66 [0,36; 1,21]; 0,1801	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0436
SOC: Erkrankungen des Nervensystems							
Jeglicher PT	2368	81 (3,4)	2368	87 (3,7)	0,93 [0,69; 1,25]; 0,6303	0,93 [0,68; 1,26]; 0,6365	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,8069
Ischämischer Schlaganfall	2368	24 (1,0)	2368	26 (1,1)	0,92 [0,53; 1,60]; 0,7746	0,92 [0,53; 1,61]; 0,7758	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,8867
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jeglicher PT	2368	57 (2,4)	2368	88 (3,7)	0,65 [0,47; 0,90]; 0,0096	0,64 [0,46; 0,90]; 0,0094	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0053
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Jeglicher PT	2368	54 (2,3)	2368	82 (3,5)	0,66 [0,47; 0,92]; 0,0155	0,65 [0,46; 0,92]; 0,0155	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0170
Akute Nierenschädigung	2368	23 (1,0)	2368	46 (1,9)	0,50 [0,30; 0,82]; 0,0063	0,49 [0,30; 0,82]; 0,0062	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0036
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jeglicher PT	2368	65 (2,7)	2368	65 (2,7)	1,00 [0,71; 1,40]; 0,9989	1,00 [0,71; 1,42]; 0,9997	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9534
SOC: Gefäßerkrankungen							
Jeglicher PT	2368	47 (2,0)	2368	60 (2,5)	0,78 [0,54; 1,14]; 0,2029	0,78 [0,53; 1,15]; 0,2045	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,2804
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Jeglicher PT	2368	55 (2,3)	2368	52 (2,2)	1,06 [0,73; 1,54]; 0,7691	1,06 [0,72; 1,55]; 0,7694	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,7793
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jeglicher PT	2368	52 (2,2)	2368	44 (1,9)	1,18 [0,79; 1,76]; 0,4099	1,19 [0,79; 1,78]; 0,4102	0,00 [0,00; 0,01]; 0,4345
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Jeglicher PT	2368	44 (1,9)	2368	43 (1,8)	1,02 [0,67; 1,55]; 0,9203	1,02 [0,67; 1,57]; 0,9154	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,6692

Auswertung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR ^a [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen							
Jeglicher PT	2368	28 (1,2)	2368	32 (1,4)	0,87 [0,53; 1,45]; 0,6032	0,87 [0,52; 1,46]; 0,6036	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,6322
Die Effektmaße wurden mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe und T2DM-Status zu Studienbeginn als Kovariaten mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung des ARR analysiert.							
a: Bei einer zu geringen Anzahl an Ereignissen kann es bei der adjustierten logistischen Regression für die Berechnung des ARR dazu führen, dass das Modell nicht richtig konvergiert. Somit kann es teilweise zu Abweichungen zwischen ARR und RR sowie OR kommen.							
MedDRA Version 22.0							
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SOC: System Organ Class; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Hinsichtlich der SUE nach SOC und PT zeigt sich für die SOC Herzerkrankungen ein statistisch signifikanter Vorteil für Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,82 [0,74; 0,91]; p-Wert: <0,0001). Für die PT Herzinsuffizienz (RR [95%-KI]: 0,75 [0,64; 0,87]; p-Wert: 0,0001) und Tachykardie ventrikulär (RR [95%-KI]: 0,63 [0,41; 0,96]; p-Wert: 0,0334) zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC.

Für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (RR [95%-KI]: 0,66 [0,47; 0,92]; p-Wert: 0,0155) sowie das PT akute Nierenschädigung (RR [95%-KI]: 0,50 [0,30; 0,82]; p-Wert: 0,0063) zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC.

Außerdem zeigt sich hinsichtlich der Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,65 [0,47; 0,90]; p-Wert: 0,0096).

Für die restlichen SUE nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Auswertung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR ^a [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
SOC: Herzerkrankungen							
Jeglicher PT	2368	302 (12,8)	2368	392 (16,6)	0,77 [0,67; 0,88]; 0,0002	0,74 [0,63; 0,87]; 0,0002	-0,04 [-0,06; -0,02]; 0,0003

Auswertung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR ^a [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
Herz- insuffizienz	2368	141 (6,0)	2368	211 (8,9)	0,67 [0,54; 0,82]; 0,0001	0,65 [0,52; 0,81]; 0,0001	-0,03 [-0,04; -0,01]; 0,0001
Stauungs- insuffizienz	2368	32 (1,4)	2368	35 (1,5)	0,91 [0,57; 1,47]; 0,7119	0,91 [0,56; 1,48]; 0,7121	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,7232
Herz- insuffizienz akut	2368	28 (1,2)	2368	36 (1,5)	0,78 [0,48; 1,27]; 0,3153	0,77 [0,47; 1,27]; 0,3149	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,2986
Tachykardie ventrikulär	2368	21 (0,9)	2368	33 (1,4)	0,64 [0,37; 1,10]; 0,1036	0,63 [0,37; 1,10]; 0,1034	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0973
Akuter Myokard- infarkt	2368	25 (1,1)	2368	28 (1,2)	0,89 [0,52; 1,52]; 0,6756	0,89 [0,52; 1,53]; 0,6779	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,8913
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Jeglicher PT	2368	94 (4,0)	2368	101 (4,3)	0,93 [0,71; 1,22]; 0,6062	0,93 [0,70; 1,24]; 0,6079	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,6493
Tod	2368	48 (2,0)	2368	46 (1,9)	1,04 [0,70; 1,56]; 0,8357	1,04 [0,69; 1,57]; 0,8351	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,8071
Plötzlicher Herztod	2368	18 (0,8)	2368	27 (1,1)	0,67 [0,37; 1,21]; 0,1821	0,66 [0,36; 1,21]; 0,1801	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0436
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jeglicher PT	2368	88 (3,7)	2368	90 (3,8)	0,98 [0,73; 1,30]; 0,8686	0,98 [0,72; 1,32]; 0,8775	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9055
Pneumonie	2368	40 (1,7)	2368	35 (1,5)	1,14 [0,73; 1,79]; 0,5612	1,15 [0,72; 1,81]; 0,5611	0,00 [0,00; 0,01]; 0,5566
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Jeglicher PT	2368	33 (1,4)	2368	60 (2,5)	0,55 [0,36; 0,84]; 0,0053	0,54 [0,35; 0,83]; 0,0053	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0075
Akute Nieren- schädigung	2368	16 (0,7)	2368	36 (1,5)	0,44 [0,25; 0,80]; 0,0067	0,44 [0,24; 0,80]; 0,0066	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0070
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jeglicher PT	2368	29 (1,2)	2368	57 (2,4)	0,51 [0,33; 0,79]; 0,0028	0,50 [0,32; 0,79]; 0,0028	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0023

Auswertung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR ^a [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
SOC: Erkrankungen des Nervensystems							
Jeglicher PT	2368	39 (1,6)	2368	46 (1,9)	0,85 [0,55; 1,29]; 0,4370	0,84 [0,55; 1,30]; 0,4433	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,8419
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Jeglicher PT	2368	38 (1,6)	2368	28 (1,2)	1,36 [0,84; 2,20]; 0,2166	1,36 [0,83; 2,23]; 0,2168	0,00 [0,00; 0,01]; 0,2319
SOC: Gefäßerkrankungen							
Jeglicher PT	2368	30 (1,3)	2368	27 (1,1)	1,11 [0,66; 1,86]; 0,6947	1,11 [0,66; 1,88]; 0,6899	0,00 [0,00; 0,01]; 0,3532
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jeglicher PT	2368	28 (1,2)	2368	27 (1,1)	1,04 [0,61; 1,75]; 0,8914	1,04 [0,61; 1,77]; 0,8926	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9892
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jeglicher PT	2368	25 (1,1)	2368	23 (1,0)	1,09 [0,62; 1,91]; 0,7721	1,09 [0,62; 1,92]; 0,7721	0,00 [0,00; 0,01]; 0,7733
Die Effektmaße wurden mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe und T2DM-Status zu Studienbeginn als Kovariaten mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung des ARR analysiert.							
a: Bei einer zu geringen Anzahl an Ereignissen kann es bei der adjustierten logistischen Regression für die Berechnung des ARR dazu führen, dass das Modell nicht richtig konvergiert. Somit kann es teilweise zu Abweichungen zwischen ARR und RR sowie OR kommen.							
MedDRA Version 22.0							
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SOC: System Organ Class; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Hinsichtlich der schweren UE nach SOC und PT zeigt sich für die SOC Herzerkrankungen ein statistisch signifikanter Vorteil für Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,77 [0,67; 0,88]; p-Wert: 0,0002). Für das PT Herzinsuffizienz zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,67 [0,54; 0,82]; p-Wert: 0,0001).

Für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (RR [95%-KI]: 0,55 [0,36; 0,84]; p-Wert: 0,0053) sowie das PT akute Nierenschädigung (RR [95%-KI]: 0,44 [0,25; 0,80]; p-Wert: 0,0067) zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC.

Außerdem zeigt sich hinsichtlich der Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,51 [0,33; 0,79]; p-Wert: 0,0028).

Für die restlichen schweren UE nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Auswertung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR ^a [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
SOC: Herzerkrankungen							
Jeglicher PT	2368	445 (18,8)	2368	554 (23,4)	0,80 [0,72; 0,90]; <0,0001	0,76 [0,66; 0,87]; 0,0001	-0,04 [-0,07; -0,02]; 0,0002
Herz- insuffizienz	2368	209 (8,8)	2368	285 (12,0)	0,73 [0,62; 0,87]; 0,0003	0,71 [0,58; 0,85]; 0,0003	-0,03 [-0,05; -0,01]; 0,0007
Vorhof- flimmern	2368	74 (3,1)	2368	74 (3,1)	1,00 [0,73; 1,37]; 0,9994	1,00 [0,72; 1,39]; 0,9999	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9866
Stauungs- insuffizienz	2368	51 (2,2)	2368	50 (2,1)	1,02 [0,69; 1,50]; 0,9296	1,02 [0,69; 1,51]; 0,9207	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,5500
Tachykardie ventrikulär	2368	28 (1,2)	2368	38 (1,6)	0,74 [0,45; 1,20]; 0,2176	0,73 [0,45; 1,20]; 0,2170	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,1818
Herz- insuffizienz chronisch	2368	20 (0,8)	2368	30 (1,3)	0,67 [0,38; 1,17]; 0,1585	0,66 [0,38; 1,17]; 0,1575	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,0987
Herz- insuffizienz akut	2368	18 (0,8)	2368	28 (1,2)	0,64 [0,36; 1,16]; 0,1422	0,64 [0,35; 1,16]; 0,1413	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,0823
Angina pectoris	2368	15 (0,6)	2368	26 (1,1)	0,58 [0,31; 1,09]; 0,0885	0,57 [0,30; 1,09]; 0,0884	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,0795
Angina pectoris instabil	2368	14 (0,6)	2368	26 (1,1)	0,54 [0,28; 1,03]; 0,0609	0,54 [0,28; 1,03]; 0,0607	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0534
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Jeglicher PT	2368	350 (14,8)	2368	352 (14,9)	0,99 [0,87; 1,14]; 0,9341	0,99 [0,85; 1,17]; 0,9343	0,00 [-0,02; 0,02]; 0,9350
Pneumonie	2368	66 (2,8)	2368	76 (3,2)	0,87 [0,63; 1,20]; 0,3944	0,86 [0,62; 1,21]; 0,3944	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,3963

Auswertung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR ^a [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
Naso-pharyngitis	2368	63 (2,7)	2368	77 (3,3)	0,82 [0,59; 1,14]; 0,2313	0,81 [0,58; 1,14]; 0,2306	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,2109
Harnwegsinfektion	2368	39 (1,6)	2368	42 (1,8)	0,93 [0,60; 1,43]; 0,7367	0,93 [0,60; 1,44]; 0,7367	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,7387
Bronchitis	2368	32 (1,4)	2368	28 (1,2)	1,14 [0,69; 1,89]; 0,6017	1,14 [0,69; 1,91]; 0,6037	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,7571
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Jeglicher PT	2368	223 (9,4)	2368	258 (10,9)	0,86 [0,73; 1,02]; 0,0935	0,85 [0,70; 1,03]; 0,0920	-0,02 [-0,03; 0,00]; 0,0833
Diabetes mellitus Typ 2	2368	36 (1,5)	2368	48 (2,0)	0,75 [0,49; 1,15]; 0,1870	0,75 [0,48; 1,15]; 0,1878	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,3275
Diabetes mellitus	2368	27 (1,1)	2368	43 (1,8)	0,63 [0,39; 1,01]; 0,0554	0,62 [0,38; 1,01]; 0,0555	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,1207
Hyperkaliämie	2368	29 (1,2)	2368	39 (1,6)	0,74 [0,46; 1,20]; 0,2237	0,74 [0,46; 1,20]; 0,2228	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,1918
Dehydratation	2368	30 (1,3)	2368	27 (1,1)	1,11 [0,66; 1,86]; 0,6886	1,11 [0,66; 1,88]; 0,6896	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,7703
Hypovolämie	2368	33 (1,4)	2368	21 (0,9)	1,57 [0,91; 2,71]; 0,1035	1,58 [0,91; 2,74]; 0,1034	0,01 [0,00; 0,01]; 0,1011
Hypoglykämie	2368	13 (0,5)	2368	26 (1,1)	0,50 [0,26; 0,97]; 0,0391	0,49 [0,25; 0,97]; 0,0394	0,00 [0,00; 0,00]; 0,9596
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Jeglicher PT	2368	193 (8,2)	2368	172 (7,3)	1,12 [0,92; 1,37]; 0,2516	1,13 [0,91; 1,40]; 0,2529	0,01 [-0,01; 0,02]; 0,2722
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	2368	64 (2,7)	2368	61 (2,6)	1,05 [0,74; 1,48]; 0,7822	1,05 [0,74; 1,50]; 0,7863	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9373
Nierenversagen	2368	41 (1,7)	2368	33 (1,4)	1,24 [0,79; 1,96]; 0,3502	1,25 [0,79; 1,98]; 0,3497	0,00 [0,00; 0,01]; 0,3303
Akute Nierenschädigung	2368	36 (1,5)	2368	36 (1,5)	1,00 [0,63; 1,58]; 0,9987	1,00 [0,63; 1,59]; 0,9994	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,8830

Auswertung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR ^a [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
SOC: Gefäßerkrankungen							
Jeglicher PT	2368	159 (6,7)	2368	158 (6,7)	1,01 [0,81; 1,24]; 0,9552	1,01 [0,80; 1,26]; 0,9542	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9419
Hypotonie	2368	90 (3,8)	2368	78 (3,3)	1,15 [0,86; 1,55]; 0,3453	1,16 [0,85; 1,58]; 0,3464	0,00 [-0,01; 0,02]; 0,3758
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Jeglicher PT	2368	158 (6,7)	2368	154 (6,5)	1,03 [0,83; 1,27]; 0,8171	1,03 [0,82; 1,29]; 0,8151	0,00 [-0,01; 0,02]; 0,7892
Diarrhoe	2368	27 (1,1)	2368	35 (1,5)	0,77 [0,47; 1,27]; 0,3078	0,77 [0,46; 1,27]; 0,3078	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,3011
Obstipation	2368	9 (0,4)	2368	27 (1,1)	0,33 [0,16; 0,71]; 0,0042	0,33 [0,16; 0,70]; 0,0042	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0033
SOC: Erkrankungen des Nervensystems							
Jeglicher PT	2368	141 (6,0)	2368	113 (4,8)	1,25 [0,98; 1,59]; 0,0716	1,26 [0,98; 1,63]; 0,0715	0,01 [0,00; 0,02]; 0,0706
Schwindel- gefühl	2368	44 (1,9)	2368	27 (1,1)	1,63 [1,01; 2,62]; 0,0439	1,64 [1,01; 2,66]; 0,0439	0,01 [0,00; 0,01]; 0,0619
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jeglicher PT	2368	97 (4,1)	2368	135 (5,7)	0,72 [0,56; 0,93]; 0,0113	0,71 [0,54; 0,92]; 0,0108	-0,02 [-0,03; -0,01]; 0,0045
Dyspnoe	2368	24 (1,0)	2368	35 (1,5)	0,69 [0,41; 1,15]; 0,1529	0,68 [0,40; 1,15]; 0,1516	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0783
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Jeglicher PT	2368	101 (4,3)	2368	117 (4,9)	0,86 [0,67; 1,12]; 0,2684	0,86 [0,65; 1,13]; 0,2678	-0,01 [-0,02; 0,01]; 0,2571
Rücken- schmerzen	2368	21 (0,9)	2368	31 (1,3)	0,68 [0,39; 1,18]; 0,1662	0,67 [0,39; 1,18]; 0,1659	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,1502
SOC: Untersuchungen							
Jeglicher PT	2368	88 (3,7)	2368	101 (4,3)	0,87 [0,66; 1,15]; 0,3350	0,87 [0,65; 1,16]; 0,3344	-0,01 [-0,02; 0,01]; 0,3262

Auswertung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR ^a [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
Kreatinin im Blut erhöht	2368	25 (1,1)	2368	24 (1,0)	1,04 [0,60; 1,82]; 0,8862	1,04 [0,59; 1,83]; 0,8865	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9194
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Jeglicher PT	2368	80 (3,4)	2368	101 (4,3)	0,79 [0,59; 1,06]; 0,1125	0,78 [0,58; 1,06]; 0,1123	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,1082
Ödem peripher	2368	13 (0,5)	2368	28 (1,2)	0,46 [0,24; 0,89]; 0,0216	0,46 [0,24; 0,89]; 0,0216	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0293
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Jeglicher PT	2368	83 (3,5)	2368	83 (3,5)	1,00 [0,74; 1,35]; 0,9991	1,00 [0,73; 1,36]; 0,9999	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9801
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Jeglicher PT	2368	75 (3,2)	2368	62 (2,6)	1,21 [0,87; 1,69]; 0,2599	1,22 [0,86; 1,71]; 0,2605	0,01 [0,00; 0,01]; 0,2771
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Jeglicher PT	2368	34 (1,4)	2368	36 (1,5)	0,94 [0,59; 1,50]; 0,8104	0,94 [0,59; 1,51]; 0,8096	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,7506
SOC: Augenerkrankungen							
Jeglicher PT	2368	20 (0,8)	2368	48 (2,0)	0,42 [0,25; 0,70]; 0,0009	0,41 [0,24; 0,70]; 0,0009	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0007
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Jeglicher PT	2368	28 (1,2)	2368	40 (1,7)	0,70 [0,43; 1,13]; 0,1443	0,70 [0,43; 1,13]; 0,1446	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,1793
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Jeglicher PT	2368	31 (1,3)	2368	31 (1,3)	1,00 [0,61; 1,64]; 0,9996	1,00 [0,61; 1,65]; 0,9998	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9609
SOC: Psychiatrische Erkrankungen							
Jeglicher PT	2368	24 (1,0)	2368	38 (1,6)	0,63 [0,38; 1,05]; 0,0765	0,63 [0,38; 1,05]; 0,0761	-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0556
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen							
Jeglicher PT	2368	25 (1,1)	2368	27 (1,1)	0,93 [0,54; 1,59]; 0,7806	0,93 [0,54; 1,60]; 0,7803	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,7470

Auswertung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR ^a [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
Die Effektmaße wurden mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe und T2DM-Status zu Studienbeginn als Kovariaten mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung des ARR analysiert.							
a: Bei einer zu geringen Anzahl an Ereignissen kann es bei der adjustierten logistischen Regression für die Berechnung des ARR dazu führen, dass das Modell nicht richtig konvergiert. Somit kann es teilweise zu Abweichungen zwischen ARR und RR sowie OR kommen.							
MedDRA Version 22.0							
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SOC: System Organ Class; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Hinsichtlich der nicht-schweren UE nach SOC und PT zeigt sich für die SOC Herzerkrankungen ein statistisch signifikanter Vorteil für Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,80 [0,72; 0,90]; p-Wert: <0,0001). Für das PT Herzinsuffizienz zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,73 [0,62; 0,87]; p-Wert: 0,0003).

Auf SOC-Ebene zeigen sich außerdem statistisch signifikante Vorteile für Dapagliflozin+SoC hinsichtlich Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (RR [95%-KI]: 0,72 [0,56; 0,93]; p-Wert: 0,0113) und Augenerkrankungen (RR [95%-KI]: 0,42 [0,25; 0,70]; p-Wert: 0,0009).

Auf PT-Ebene zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für Dapagliflozin+SoC hinsichtlich Hypoglykämie (RR [95%-KI]: 0,50 [0,26; 0,97]; p-Wert: 0,0391), Obstipation (RR [95%-KI]: 0,33 [0,16; 0,71]; p-Wert: 0,0042) und Ödem peripher (RR [95%-KI]: 0,46 [0,24; 0,89]; p-Wert: 0,0216)

Lediglich für Schwindelgefühl zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 1,63 [1,01; 2,62]; p-Wert: 0,0439).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da für diesen Endpunkt nur Daten aus einer Studie vorliegen, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Gemäß IQWiG zählt die Vermeidung von Nebenwirkungen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und ist aus diesem Grund als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen (IQWiG, 2020). Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse ist international standardisiert (International Conference on Harmonisation (ICH), 1996) und wird einheitlich dokumentiert.

Die Studienergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen sind deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁷

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

¹⁶ unbesetzt

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-76: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen I

Endpunkt	Merkmal							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geographische Region	BMI	NYHA-Klasse	T2DM zu Baseline	eGFR
Mortalität								
Gesamtmortalität (Zeit bis zum Ereignis)	•	•	•	•	•	•	•	•
Kardiovaskulärer Tod (Zeit bis zum Ereignis)	•	•	•	•	•	•	•	•
Renaler Tod (Zeit bis zum Ereignis)	○	○	○	○	○	○	○	○
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität								
Zeit bis zum ersten Erreichen des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz	•	•	•	•	•	•	•	•
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Merkmal							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geographische Region	BMI	NYHA-Klasse	T2DM zu Baseline	eGFR
Zeit bis zum ersten notfallmäßigen Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	●	●	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik, die eine anhaltende Therapieintensivierung zur Folge hat	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil an Patienten mit einer Neudiagnose von Vorhofflimmern bei Patienten ohne Vorhofflimmern zu Studienbeginn	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten tödlichen Myokardinfarkt	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten Schlaganfall	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten tödlichen Schlaganfall	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Merkmal							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geographische Region	BMI	NYHA-Klasse	T2DM zu Baseline	eGFR
Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall	<input type="checkbox"/>							
Zeit bis zum ersten ischämischen Schlaganfall	<input type="checkbox"/>							
Zeit bis zum ersten hämorrhagischen Schlaganfall	<input type="checkbox"/>							
Zeit bis zum ersten unbestimmten Schlaganfall	<input type="checkbox"/>							
Renale Morbidität								
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts	<input type="checkbox"/>							
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR	<input type="checkbox"/>							
Zeit bis zur ersten ESRD	<input type="checkbox"/>							
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels	<input type="checkbox"/>							
Hospitalisierung								
Anteil an Patienten mit Hospitalisierung aus jeglichem Grund	<input type="checkbox"/>							
Neudiagnose von Typ-2-Diabetes								
Anteil an Patienten mit einer Neudiagnose von Typ-2-Diabetes bei Patienten ohne Typ-2-Diabetes zu Studienbeginn	<input type="checkbox"/>							
PGIC und PGIS								
Anteil an Patienten ohne Verschlechterung im PGIC	<input type="checkbox"/>							
Anteil an Patienten ohne Verschlechterung im PGIS	<input type="checkbox"/>							
EQ-VAS								
EQ-VAS	<input type="checkbox"/>							

Endpunkt	Merkmal							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geographische Region	BMI	NYHA-Klasse	T2DM zu Baseline	eGFR
KCCQ								
KCCQ-Analysen ^a	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse								
Unerwünschte Ereignisse ^b	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse</p> <p>a: Für den KCCQ werden Subgruppenanalysen posthoc für die stetigen Analysen und den Responder-Analysen durchgeführt.</p> <p>b: Subgruppenanalysen werden für alle Gesamtraten sowie für diejenigen SOC und PT durchgeführt bei denen das Ergebnis der Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse differenziert nach Schweregraden werden ausschließlich in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>BMI: Body Mass Index; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; EQ-VAS: Euro Quality of Life - visuelle Analogskala; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; NYHA: New York Heart Association; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>								

Tabelle 4-77: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen I

Endpunkt	Merkmal						
	LVEF	NT-proBNP	Frühere Hospitalisierung aufgrund HF	Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund	Ätiologie der HF	MRA zu Baseline	Vortherapie mit ARNI
Mortalität							
Gesamtmortalität (Zeit bis zum Ereignis)	●	●	●	●	●	●	○
Kardiovaskulärer Tod (Zeit bis zum Ereignis)	●	●	●	●	●	●	○
Renaler Tod (Zeit bis zum Ereignis)	○	○	○	○	○	○	○
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität							
Zeit bis zum ersten Erreichen des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz	●	●	●	●	●	●	○

Endpunkt	Merkmal						
	LVEF	NT-proBNP	Frühere Hospitalisierung aufgrund HF	Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund	Ätiologie der HF	MRA zu Baseline	Vortherapie mit ARNI
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten notfallmäßigen Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	●	●	●	●	●	●	○
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik, die eine anhaltende Therapieintensivierung zur Folge hat	○	○	○	○	○	○	○
Anteil an Patienten mit einer Neudiagnose von Vorhofflimmern bei Patienten ohne Vorhofflimmern zu Studienbeginn	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten tödlichen Myokardinfarkt	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten Schlaganfall	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Merkmal						
	LVEF	NT-proBNP	Frühere Hospitalisierung aufgrund HF	Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund	Ätiologie der HF	MRA zu Baseline	Vortherapie mit ARNI
Zeit bis zum ersten tödlichen Schlaganfall	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten ischämischen Schlaganfall	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten hämorrhagischen Schlaganfall	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten unbestimmten Schlaganfall	○	○	○	○	○	○	○
Renale Morbidität							
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur ersten ESRD	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels	○	○	○	○	○	○	○
Hospitalisierung							
Anteil an Patienten mit Hospitalisierung aus jeglichem Grund	○	○	○	○	○	○	○
Neudiagnose von Typ-2-Diabetes							
Anteil an Patienten mit einer Neudiagnose von Typ-2-Diabetes bei Patienten ohne Typ-2-Diabetes zu Studienbeginn	○	○	○	○	○	○	○
PGIC und PGIS							
Anteil an Patienten ohne Verschlechterung im PGIC	○	○	○	○	○	○	○
Anteil an Patienten ohne Verschlechterung im PGIS	○	○	○	○	○	○	○
EQ-VAS							
EQ-VAS	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	Merkmal						
	LVEF	NT-proBNP	Frühere Hospitalisierung aufgrund HF	Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund	Ätiologie der HF	MRA zu Baseline	Vortherapie mit ARNI
KCCQ							
KCCQ-Analysen ^a	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse							
Unerwünschte Ereignisse ^b	○	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse</p> <p>a: Für den KCCQ werden Subgruppenanalysen posthoc für die stetigen Analysen und den Responder-Analysen durchgeführt.</p> <p>b: Subgruppenanalysen werden für alle Gesamtraten sowie für diejenigen SOC und PT durchgeführt bei denen das Ergebnis der Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse differenziert nach Schweregraden werden ausschließlich in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor; EKG: Elektrokardiogramm; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; EQ-VAS: Euro Quality of Life - visuelle Analogskala; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>							

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-78 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-78: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere

dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionstest nicht statistisch signifikant ist, werden in Anhang 4-G dargestellt. Ergebnisse zu UE nach SOC und PT werden lediglich dargestellt, wenn der Behandlungsunterschied für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

Bei Vorliegen einer Effektmodifikation werden die Ergebnisse der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte entsprechend der vorliegenden Operationalisierung gegenübergestellt und vergleichend beschrieben.

Für die Studie DAPA-HF werden für alle Endpunkte Subgruppenanalysen für die folgenden präspezifizierten Merkmale, die zu Studienbeginn erhoben worden sind, dargestellt:

- Alter (≤ 65 Jahre vs. >65 Jahre)
- Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
- Ethnie (Kaukasisch vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere)
- Region (Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Südamerika)
- BMI (<30 kg/m² vs. ≥ 30 kg/m²)
- NYHA-Klasse (II vs. III/IV)
- T2DM (Ja vs. Nein)
- eGFR (<60 mL/min/1,73m² vs. ≥ 60 mL/min/1,73m²)
- LVEF (\leq Median vs. $>$ Median)

- NT-proBNP (\leq Median vs. $>$ Median)
- Frühere Hospitalisierung aufgrund HF (Ja vs. Nein)
- Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund (Ja vs. Nein)
- Ätiologie der HF (Ischämisch vs. Nicht-Ischämisch / Unbekannt)
- MRA zu Baseline (Ja vs. Nein)

Für das folgende nicht-präspezifizierte Merkmal werden ebenfalls Subgruppenanalysen dargestellt:

- ARNI zu Baseline (Ja vs. Nein)

Aufgrund der geringen Patientenzahlen (in der Regel <10 Patienten pro Zentrum) werden keine Subgruppenanalysen nach Zentrum durchgeführt. Eine Subgruppenanalyse nach Ländern wird aufgrund der zu geringen Patientenanzahl in manchen Ländern durch eine Subgruppenanalyse nach geographischer Region ersetzt.

4.3.1.3.2.1 Mortalität – RCT

Tabelle 4-79: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Mortalität - I

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geographische Region	BMI	NYHA-Klasse	T2DM zu Baseline	eGFR
Mortalität								
Gesamtmortalität (Zeit bis zum Ereignis)	0,7367	0,8442	0,9462	0,3675	0,4470	0,0006	0,4454	0,7562
Kardiovaskulärer Tod (Zeit bis zum Ereignis)	0,7660	0,6830	0,9974	0,1698	0,1787	0,0023	0,6997	0,4084
Renaler Tod (Zeit bis zum Ereignis)	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
a: Die Subgruppenanalyse wird nicht dargestellt, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. BMI: Body Mass Index; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; NYHA: New York Heart Association; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus								

Tabelle 4-80: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Mortalität - II

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...						
	LVEF	NT-proBNP	Frühere Hospitalisierung aufgrund HF	Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund	Ätiologie der HF	MRA zu Baseline	Vorthherapie mit ARNI
Mortalität							
Gesamt mortalität (Zeit bis zum Ereignis)	0,6737	0,1157	0,1572	0,0536	0,1050	0,6170	0,7417
Kardiovaskulärer Tod (Zeit bis zum Ereignis)	0,9236	0,0247	0,2642	0,0630	0,1272	0,6860	0,8290
Renaler Tod (Zeit bis zum Ereignis)	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
a: Die Subgruppenanalyse wird nicht dargestellt, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; EKG: Elektrokardiogramm; HF: Herzinsuffizienz; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist							

Für die Gesamtmortalität ergibt sich eine Effektmodifikation durch die NYHA-Klasse. Hinsichtlich kardiovaskulärem Tod ergeben sich Effektmodifikationen durch die NYHA-Klasse und NT-proBNP. Für die restlichen Subgruppen ergeben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+SoC			Placebo+SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/100 PJ	N	n (%)	Eventrate/100 PJ	HR [95%-KI] p-Wert
Gesamt mortalität (Zeit bis zum Ereignis)							
NYHA-Klasse							
II	1606	125 (7,8)	5,21	1597	192 (12,0)	8,26	0,64 [0,51; 0,80] <0,0001
III/IV	767	151 (19,7)	13,80	774	137 (17,7)	12,13	1,12 [0,89; 1,42] 0,3259

Ausprägung	Dapagliflozin+SoC			Placebo+SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	HR [95%-KI] p-Wert
Kardiovaskulärer Tod (Zeit bis zum Ereignis)							
NYHA-Klasse							
II	1606	100 (6,2)	4,18	1597	155 (9,7)	6,67	0,63 [0,49; 0,81] 0,0003
III/IV	767	127 (16,6)	11,61	774	118 (15,2)	10,46	1,09 [0,85; 1,41] 0,4848
NT-proBNP							
≤ Median	1193	53 (4,4)	2,95	1179	87 (7,4)	4,96	0,60 [0,42; 0,84] 0,0027
> Median	1179	174 (14,8)	10,28	1191	186 (15,6)	10,96	0,94 [0,76; 1,15] 0,5411
Das HR sowie das zugehörige KI wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell (Score-Test) berechnet, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung mit Faktor für Behandlungsgruppe. Der Interaktions-p-Wert wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung mit Faktoren für die relevante Subgruppe, Behandlungsgruppe und der Interaktion aus Behandlungsgruppe und der relevanten Subgruppe. Für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod wurde frühere Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz zusätzlich als Faktor in das Modell aufgenommen							
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NYHA: New York Heart Association; PJ: Patientenjahre; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Für Patienten mit NYHA-Klasse II ergibt sich bezüglich der Gesamtmortalität (Zeit bis zum Ereignis) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,64 [0,51; 0,80]; p-Wert: <0,0001). Für Patienten mit NYHA-Klasse III/IV zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,12 [0,89; 1,42]; p-Wert: 0,3259).

Für Patienten mit NYHA-Klasse II ergibt sich hinsichtlich kardiovaskulärer Tod ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,63 [0,49; 0,81]; p-Wert: 0,0003). Für Patienten mit NYHA-Klasse III/IV zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,09 [0,85; 1,41]; p-Wert: 0,4848).

Unterschiede in Bezug auf die Effekte hinsichtlich der NYHA-Klassen werden als nicht belastbar angesehen und in der Gesamtschlussfolgerung im Dossier als nicht fazitrelevant bewertet. Die Effekte wurden im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA untersucht, und die Daten wurden als ausreichend belastbar bewertet, um eine Unterteilung in eigenständige Subgruppen auszuschließen.

Für Patienten mit NT-proBNP \leq Median ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,60 [0,42; 0,84]; p-Wert: 0,0027). Für Patienten mit NT-proBNP $>$ Median zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,94 [0,76; 1,15]; p-Wert: 0,5411). Die Effektmodifikation wird als nicht fazitrelevant eingestuft.

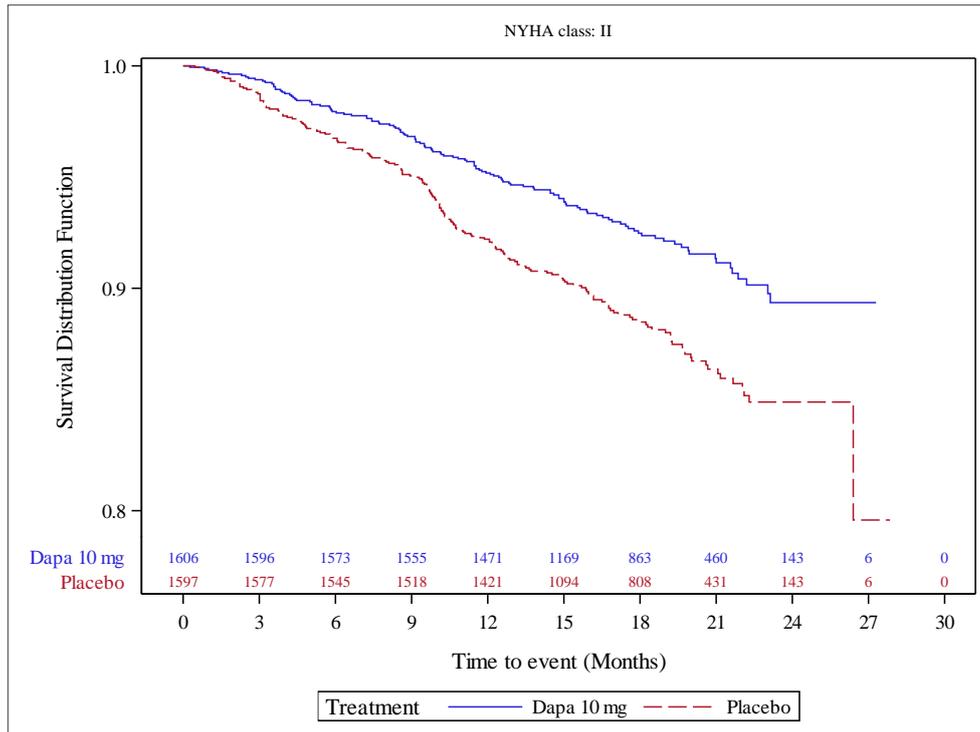


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für Gesamt mortalität (NYHA-Klasse: II)

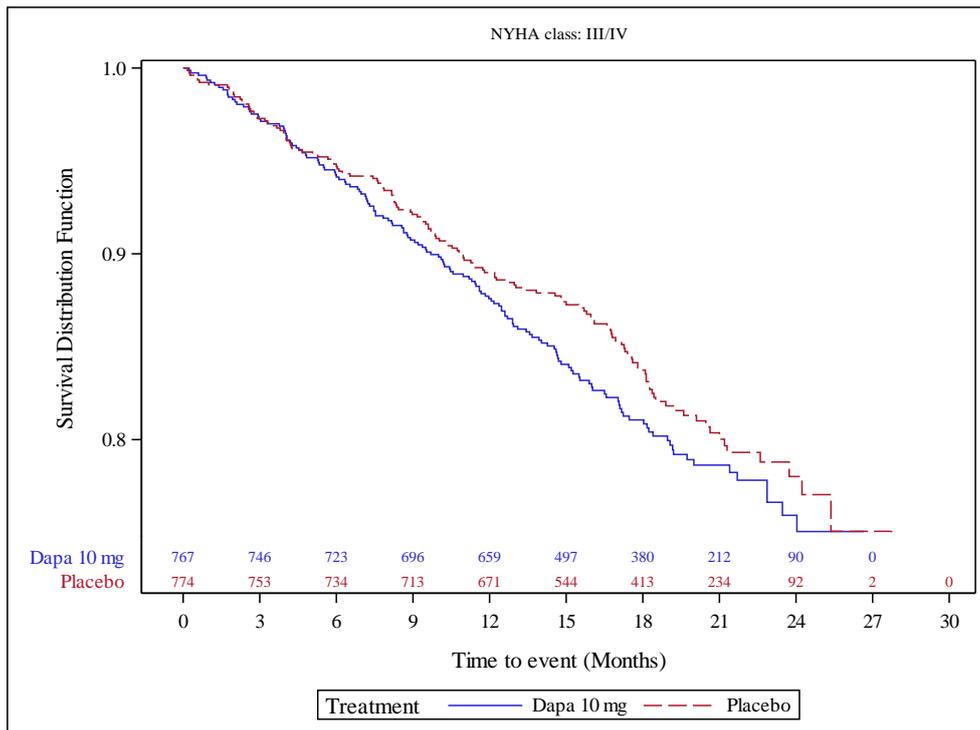


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtmortalität (NYHA-Klasse: III/IV)

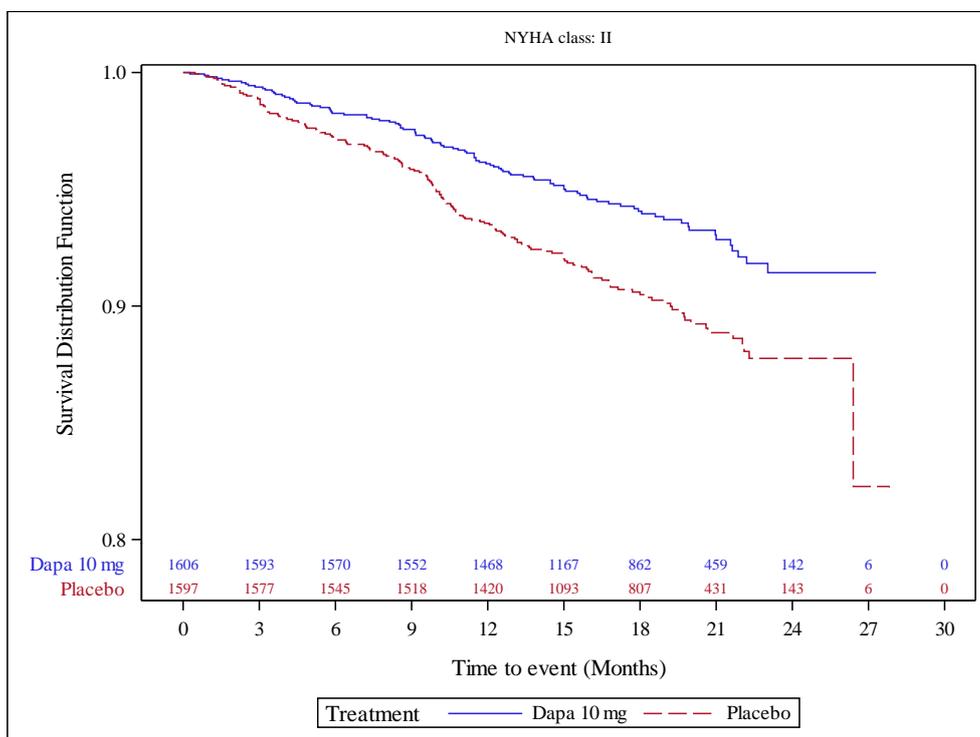


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot für kardiovaskulärer Tod (NYHA-Klasse: II)

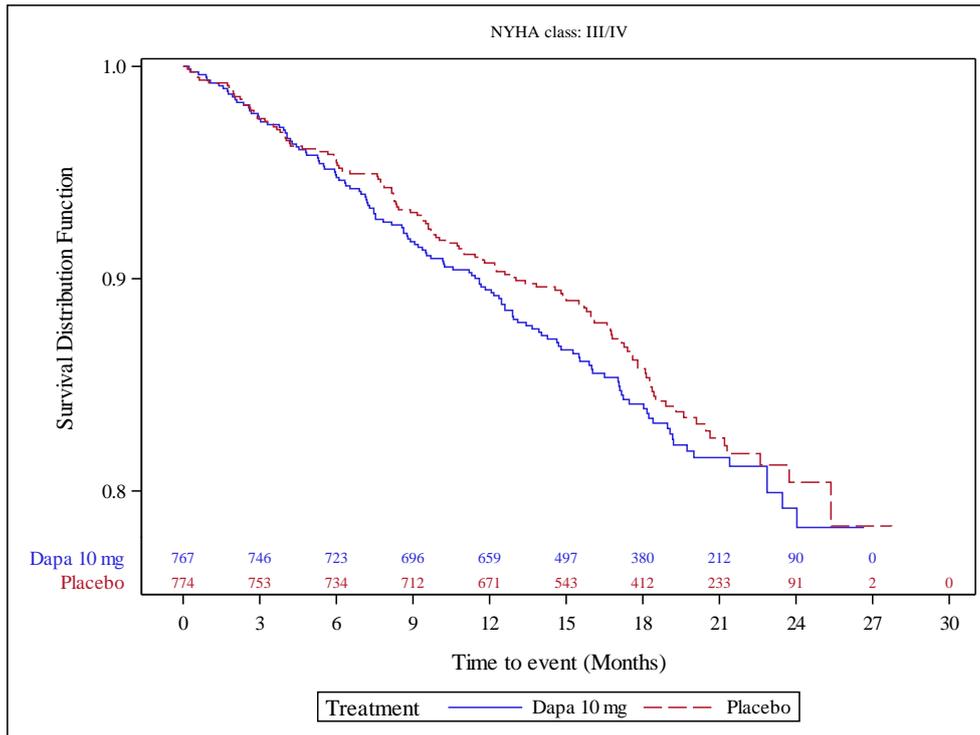


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Plot für kardiovaskulärer Tod (NYHA-Klasse: III/IV)

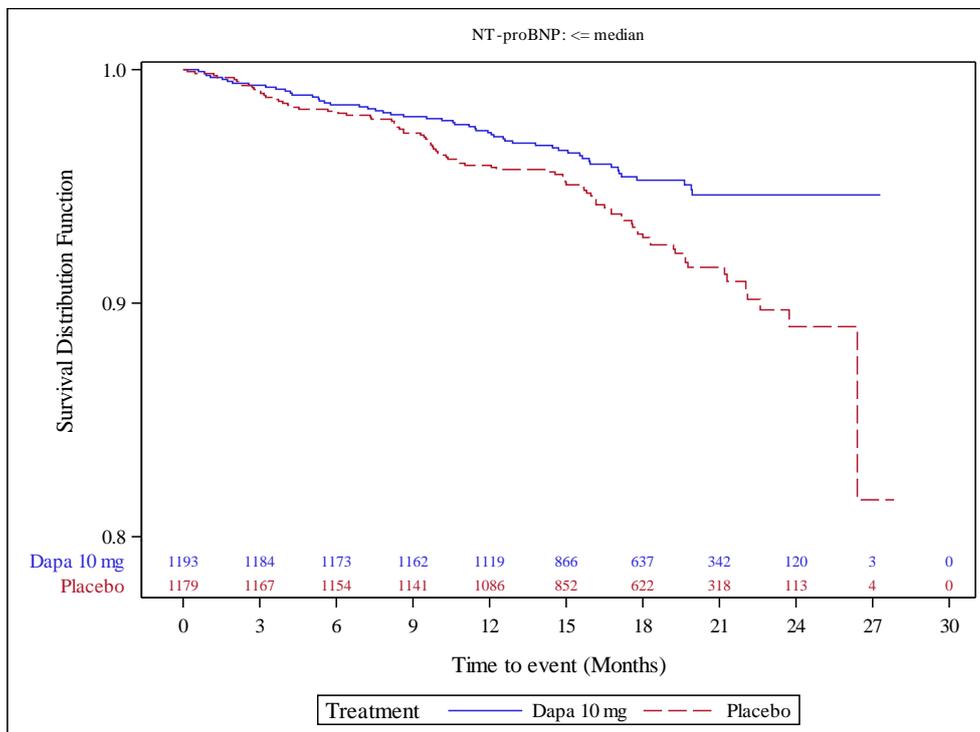


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Plot für kardiovaskulärer Tod (NT-proBNP: ≤ Median)

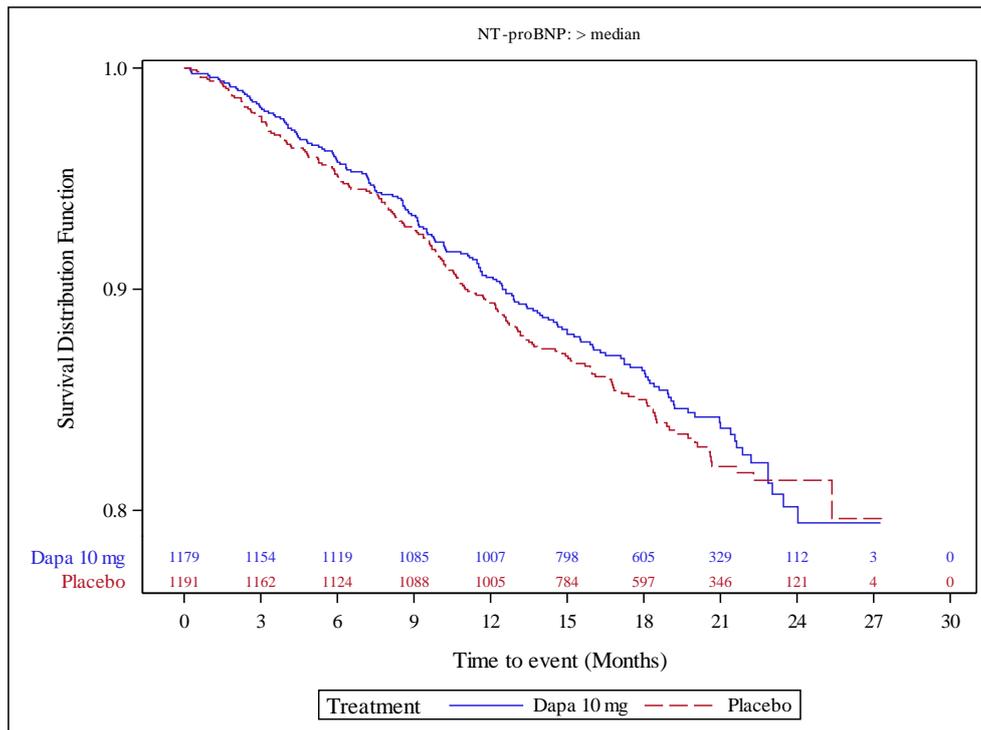


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Plot für kardiovaskulärer Tod (NT-proBNP: > Median)

4.3.1.3.2.2 Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität – RCT

Tabelle 4-82: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität - I

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geographische Region	BMI	NYHA-Klasse	T2DM zu Baseline	eGFR
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität								
Zeit bis zum ersten Erreichen des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz	0,5681	0,6714	0,3795	0,3818	0,3650	0,0087	0,7965	0,6402
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	0,9151	0,8257	0,0368	0,3421	0,8370	0,0773	0,2624	0,5656
Zeit bis zum ersten notfallmäßigen Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz	0,4465	0,5815	0,2710	0,5530	0,5481	0,2535	0,2562	0,7230

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geographische Region	BMI	NYHA-Klasse	T2DM zu Baseline	eGFR
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz	0,6055	0,4498	0,3797	0,4995	0,3502	0,0040	0,8139	0,5009
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	0,6359	0,6363	0,2068	0,3807	0,3053	0,0078	0,8333	0,8284
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	0,6550	0,4132	0,2254	0,4935	0,3042	0,0039	0,7555	0,6423
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik, die eine anhaltende Therapieintensivierung zur Folge hat	0,8548	0,6466	0,6434	0,6711	0,7743	0,5400	0,2026	0,8843
Anteil an Patienten mit einer Neudiagnose von Vorhofflimmern bei Patienten ohne Vorhofflimmern zu Studienbeginn	0,7757	0,5004	0,3753	0,7551	0,3212	0,1100	0,6357	0,0958
Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt	0,8972	0,5524	0,4461	0,6715	0,5088	0,7061	0,5259	0,7980
Zeit bis zum ersten tödlichen Myokardinfarkt	0,1159	0,1282	0,7218	0,3400	0,2933	0,9784	_ ^a	_ ^a
Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt	0,3861	0,2666	0,6033	0,8819	0,7076	0,6669	0,6319	0,9430
Zeit bis zum ersten Schlaganfall	0,3954	0,7974	0,7508	0,9829	0,8727	0,1385	0,8270	0,7940
Zeit bis zum ersten tödlichen Schlaganfall	0,7304	0,7117	0,3603	_ ^a	0,8013	0,0238	0,8344	0,8634
Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall	0,3296	0,8180	0,9357	0,9776	0,8896	0,3782	0,7588	0,5347
Zeit bis zum ersten ischämischen Schlaganfall	0,4577	0,9251	0,6554	0,8120	0,8687	0,3198	0,8944	0,7040

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geographische Region	BMI	NYHA-Klasse	T2DM zu Baseline	eGFR
Zeit bis zum ersten hämorrhagischen Schlaganfall	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a
Zeit bis zum ersten unbestimmten Schlaganfall	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a
a: Die Subgruppenanalyse wird nicht dargestellt, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. BMI: Body Mass Index; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; NYHA: New York Heart Association; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus								

Tabelle 4-83: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität - II

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...						
	LVEF	NT-proBNP	Frühere Hospitalisierung aufgrund HF	Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund	Ätiologie der HF	MRA zu Baseline	Vortherapie mit ARNI
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität							
Zeit bis zum ersten Erreichen des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz	0,3306	0,1238	0,0981	0,4041	0,5498	0,9743	0,9967
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	0,1293	0,9131	0,9100	0,4483	0,7340	0,7617	0,6938
Zeit bis zum ersten notfallmäßigen Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz	0,7558	0,1717	0,9644	0,4309	0,3223	0,2593	0,2258
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz	0,4367	0,2088	0,0499	0,2974	0,3689	0,6537	0,8843

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...						
	LVEF	NT-proBNP	Frühere Hospitalisierung aufgrund HF	Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund	Ätiologie der HF	MRA zu Baseline	Vortherapie mit ARNI
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	0,3815	0,0846	0,0916	0,5035	0,4527	0,8423	0,9701
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	0,4796	0,1580	0,0436	0,4062	0,3073	0,5122	0,8505
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik, die eine anhaltende Therapieintensivierung zur Folge hat	0,5694	0,4168	0,0550	0,5895	0,5681	0,6122	0,7905
Anteil an Patienten mit einer Neudiagnose von Vorhofflimmern bei Patienten ohne Vorhofflimmern zu Studienbeginn	0,5737	0,8927	0,0252	NB ^b	0,7802	0,4653	0,7340
Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt	0,4698	0,4801	0,6723	0,4751	0,2062	0,9974	0,6300
Zeit bis zum ersten tödlichen Myokardinfarkt	0,6069	0,5761	- ^a	0,1381	0,2852	0,2900	0,2874
Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt	0,5990	0,5810	0,6222	0,9287	0,1111	0,7460	0,3324
Zeit bis zum ersten Schlaganfall	0,9419	0,2419	0,7091	0,7889	0,4746	0,0883	0,5814
Zeit bis zum ersten tödlichen Schlaganfall	- ^a	0,2389	0,4074	0,0117	0,1722	0,7551	0,9975
Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall	0,6114	0,4373	0,5677	0,4131	0,9318	0,1086	0,5134
Zeit bis zum ersten ischämischen Schlaganfall	0,9839	0,3658	0,7793	0,7562	0,5650	0,1715	0,5615
Zeit bis zum ersten hämorrhagischen Schlaganfall	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
Zeit bis zum ersten unbestimmten Schlaganfall	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...						
	LVEF	NT-proBNP	Frühere Hospitalisierung aufgrund HF	Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund	Ätiologie der HF	MRA zu Baseline	Vortherapie mit ARNI
a: Die Subgruppenanalyse wird nicht dargestellt, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.							
b: Nicht berechenbar, da in der Subgruppe ausschließlich Patienten enthalten sind, die Vorhofflimmern zu Studienbeginn aufwiesen							
ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; EKG: Elektrokardiogramm; HF: Herzinsuffizienz; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; NB: Nicht berechenbar							

Für die kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität ergeben sich Effektmodifikationen hinsichtlich der Ethnie, NYHA-Klasse, früherer Hospitalisierung aufgrund HF und Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund. Für die restlichen Subgruppen ergeben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+SoC			Placebo+SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/100 PJ	N	n (%)	Eventrate/100 PJ	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten Erreichen des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz							
NYHA-Klasse							
II	1606	190 (11,8)	8,19	1597	289 (18,1)	13,13	0,63 [0,52; 0,75] <0,0001
III/IV	767	196 (25,6)	19,27	774	213 (27,5)	20,80	0,90 [0,74; 1,09] 0,2841
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz							
Ethnie							
Kaukasisch	1662	169 (10,2)	7,04	1671	215 (12,9)	9,11	0,77 [0,63; 0,94] 0,0118

Ausprägung	Dapagliflozin+SoC			Placebo+SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	HR [95%-KI] p-Wert
Schwarz oder afroameri- kanisch	122	15 (12,3)	8,58	104	26 (25,0)	19,49	0,45 [0,24; 0,85] 0,0112
Asiatisch	552	42 (7,6)	5,91	564	76 (13,5)	11,02	0,54 [0,37; 0,78] 0,0010
Andere	37	5 (13,5)	8,92	32	1 (3,1)	1,97	3,86 [0,44; 33,65] 0,1890

Das HR sowie das zugehörige KI wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell (Score-Test) berechnet, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung mit Faktoren für Behandlungsgruppe und frühere Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz. Der Interaktions-p-Wert wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung mit Faktoren für frühere Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz, der relevanten Subgruppe, Behandlungsgruppe und der Interaktion aus Behandlungsgruppe und der relevanten Subgruppe.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NYHA: New York Heart Association; PJ: Patientenjahre; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus

Für Patienten mit NYHA-Klasse II ergibt sich bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,63 [0,52; 0,75]; p-Wert: <0,0001). Für Patienten mit NYHA-Klasse III/IV zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,90 [0,74; 1,09]; p-Wert: 0,2841). Die Effektmodifikation wird als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für kaukasische Patienten (HR [95%-KI]: 0,77 [0,63; 0,94]; p-Wert: 0,0118), schwarze oder afroamerikanische Patienten (HR [95%-KI]: 0,45 [0,24; 0,85]; p-Wert: 0,0112) und asiatische Patienten (HR [95%-KI]: 0,54 [0,37; 0,78]; p-Wert: 0,0010) ergeben sich bezüglich der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC. Der statistisch signifikante Interaktions-p-Wert beruht auf den Patienten mit anderer Ethnie als kaukasisch, schwarz/afroamerikanisch oder asiatisch. Bei diesen Patienten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 3,86 [0,44; 33,65]; p-Wert: 0,1890).

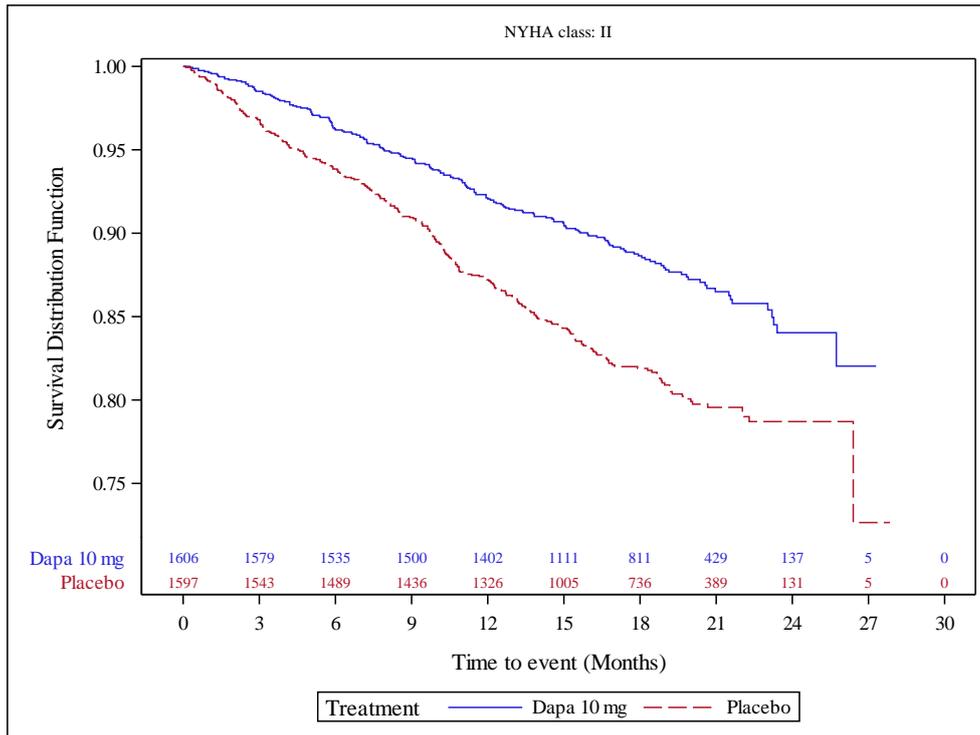


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Plot für den primären kombinierten Endpunkt (NYHA-Klasse: II)

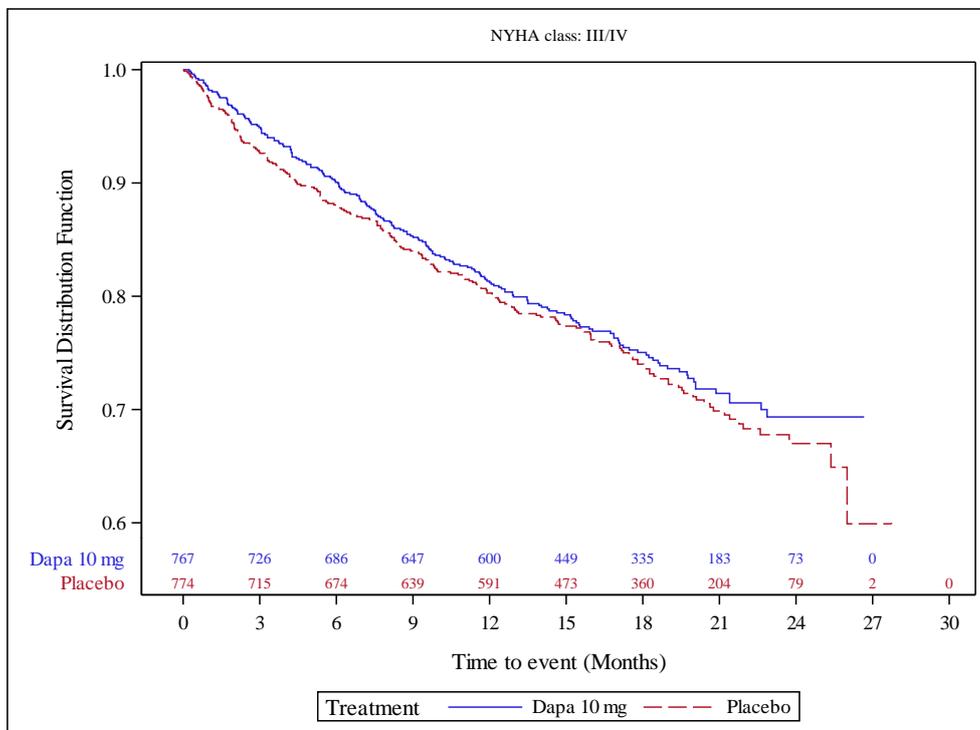


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Plot für den primären kombinierten Endpunkt (NYHA-Klasse: III/IV)

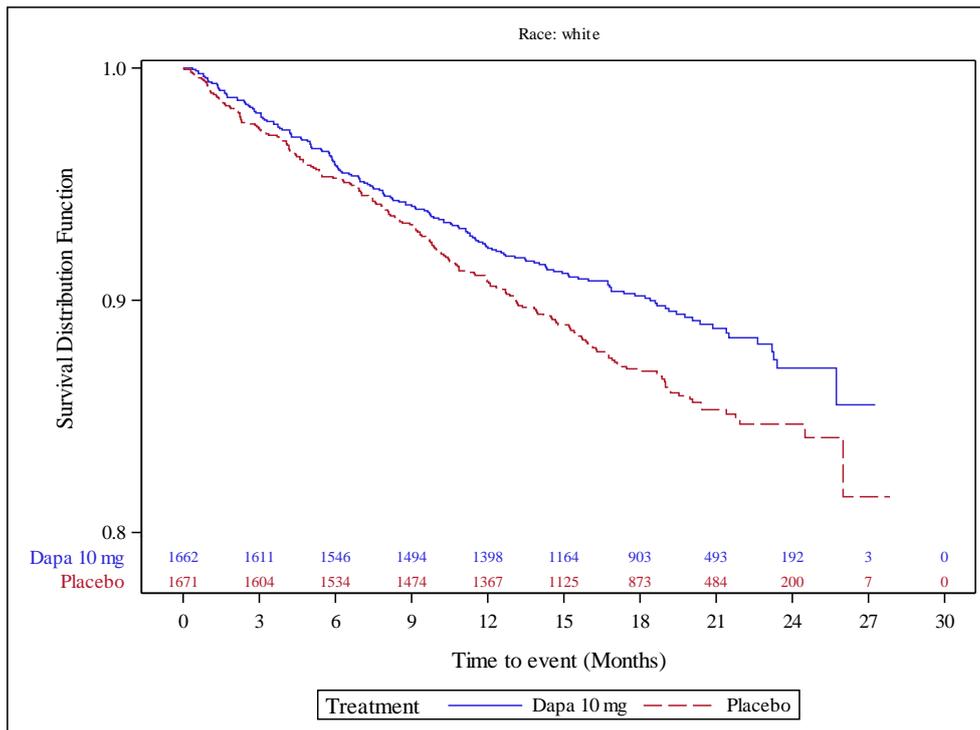


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Plot für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Ethnie: Kaukasisch)

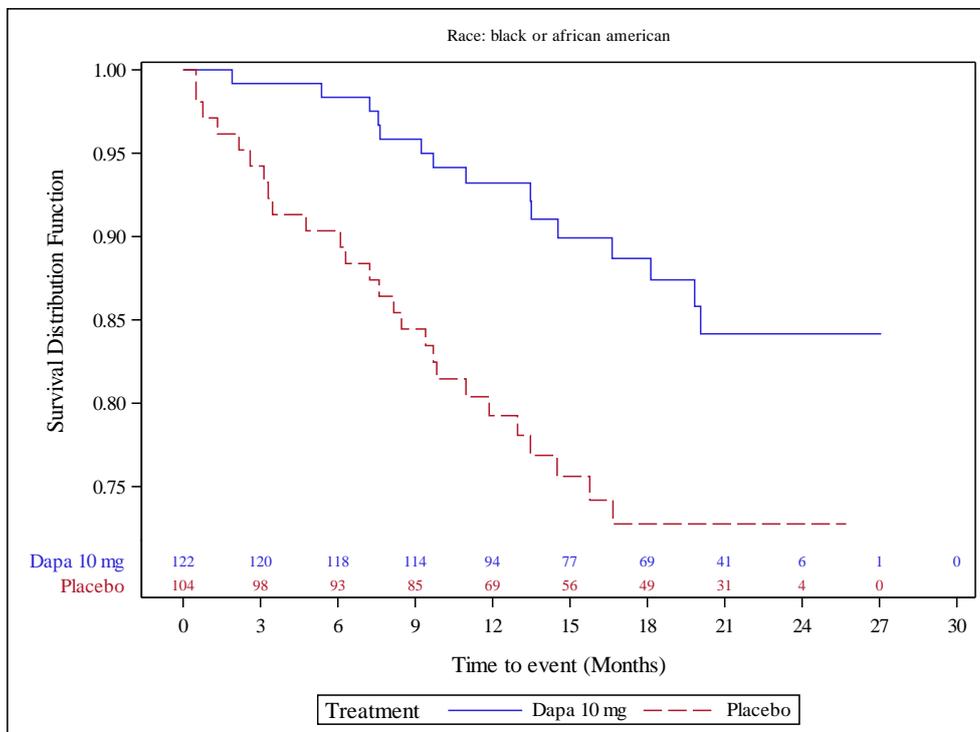


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Plot für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Ethnie: Schwarz oder afroamerikanisch)

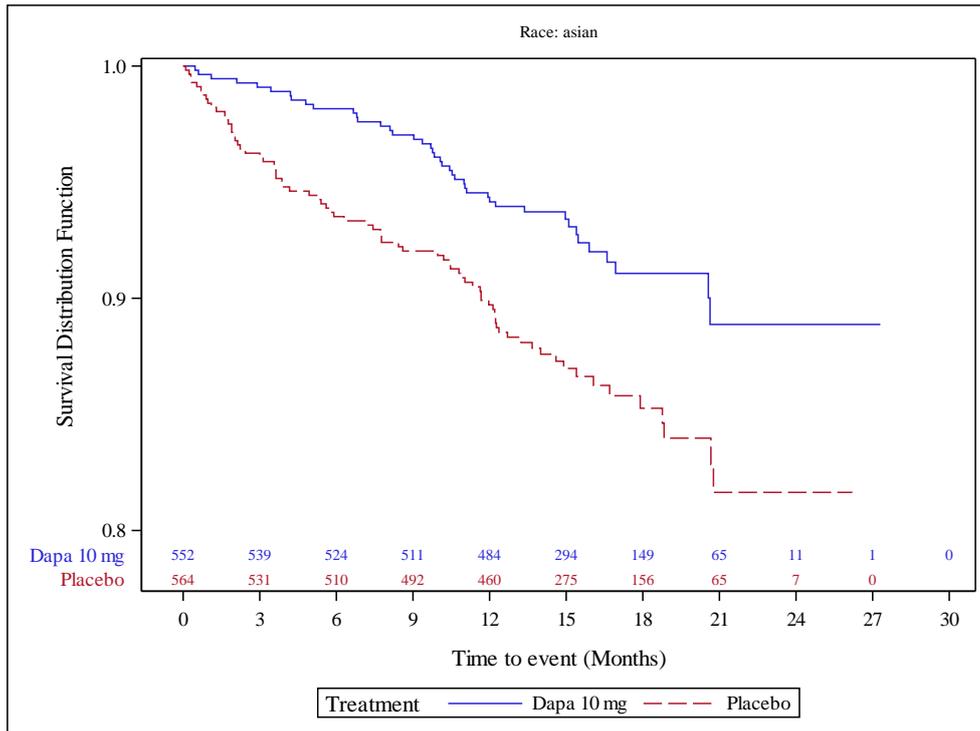


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Plot für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Ethnie: Asiatisch)

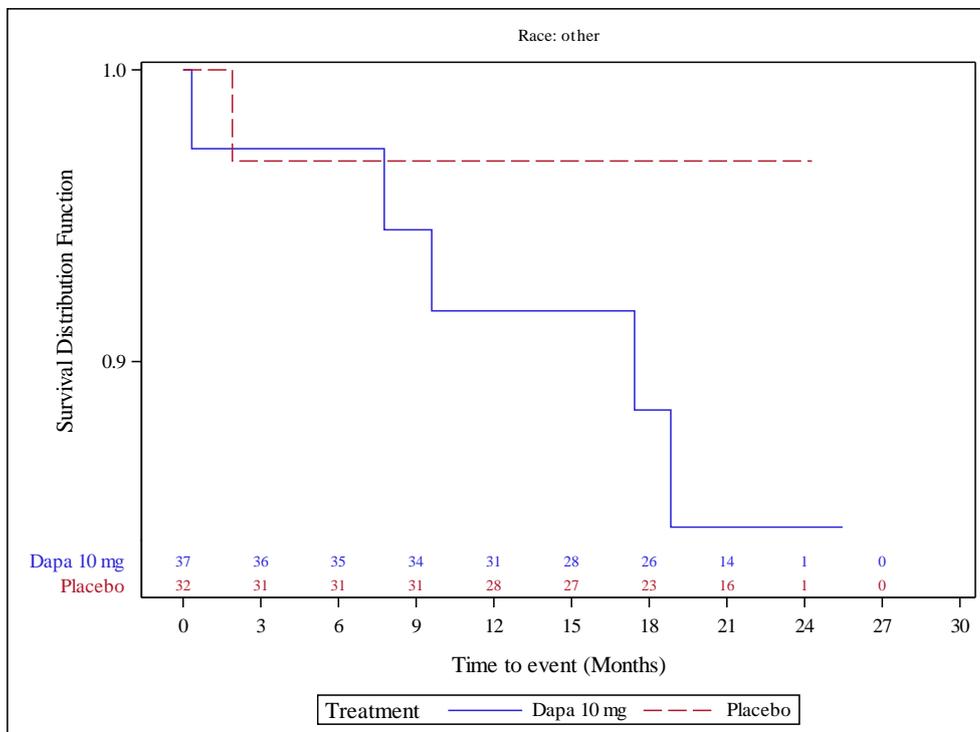


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Plot für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Ethnie: Andere)

Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität II aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus- prägung	Dapagliflozin+SoC			Placebo+SoC			Behandlungs- effekt
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz							
NYHA-Klasse							
II	1606	212 (13,2)	9,14	1597	321 (20,1)	14,59	0,63 [0,53; 0,75] <0,0001
III/IV	767	215 (28,0)	21,14	774	229 (29,6)	22,36	0,92 [0,76; 1,11] 0,3784
Frühere Hospitalisierung aufgrund HF							
Ja	1124	209 (18,6)	13,30	1127	301 (26,7)	20,04	0,66 [0,56; 0,79] <0,0001
Nein	1249	218 (17,5)	12,36	1244	249 (20,0)	14,45	0,85 [0,71; 1,03] 0,0899
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz							
NYHA-Klasse							
II	1606	188 (11,7)	8,10	1597	286 (17,9)	12,96	0,63 [0,52; 0,76] <0,0001
III/IV	767	194 (25,3)	19,01	774	209 (27,0)	20,33	0,91 [0,75; 1,10] 0,3350
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz							
NYHA-Klasse							
II	1606	210 (13,1)	9,05	1597	318 (19,9)	14,41	0,63 [0,53; 0,75] <0,0001
III/IV	767	213 (27,8)	20,87	774	226 (29,2)	21,99	0,92 [0,77; 1,11] 0,4087

Ausprägung	Dapagliflozin+SoC			Placebo+SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	HR [95%-KI] p-Wert
Frühere Hospitalisierung aufgrund HF							
Ja	1124	207 (18,4)	13,16	1127	299 (26,5)	19,85	0,66 [0,56; 0,79] <0,0001
Nein	1249	216 (17,3)	12,22	1244	245 (19,7)	14,17	0,86 [0,72; 1,03] 0,1088
Das HR sowie das zugehörige KI wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell (Score-Test) berechnet, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung mit Faktoren für Behandlungsgruppe und frühere Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz. Der Interaktions-p-Wert wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung mit Faktoren für frühere Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz, der relevanten Subgruppe, Behandlungsgruppe und der Interaktion aus Behandlungsgruppe und der relevanten Subgruppe. HF: Herzinsuffizienz; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NYHA: New York Heart Association; PJ: Patientenjahre; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Für Patienten mit NYHA-Klasse II ergibt sich bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,63 [0,53; 0,75]; p-Wert: <0,0001). Für Patienten mit NYHA-Klasse III/IV zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,92 [0,76; 1,11]; p-Wert: 0,3784).

Bei Patienten mit früherer Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,66 [0,56; 0,79]; p-Wert: <0,0001). Für Patienten ohne frühere Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,85 [0,71; 1,03]; p-Wert: 0,0899).

Für Patienten mit NYHA-Klasse II ergibt sich bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,63 [0,52; 0,76]; p-Wert: <0,0001). Für Patienten mit NYHA-Klasse III/IV zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,91 [0,75; 1,10]; p-Wert: 0,3350).

Bei Patienten mit NYHA-Klasse II ergibt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,63 [0,53; 0,75]; p-Wert: <0,0001). Für Patienten NYHA-Klasse III/IV zeigt

sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,92 [0,77; 1,11]; p-Wert: 0,4087).

Für Patienten mit früherer Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,66 [0,56; 0,79]; p-Wert: <0,0001). Für Patienten ohne frühere Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,86 [0,72; 1,03]; p-Wert: 0,1088).

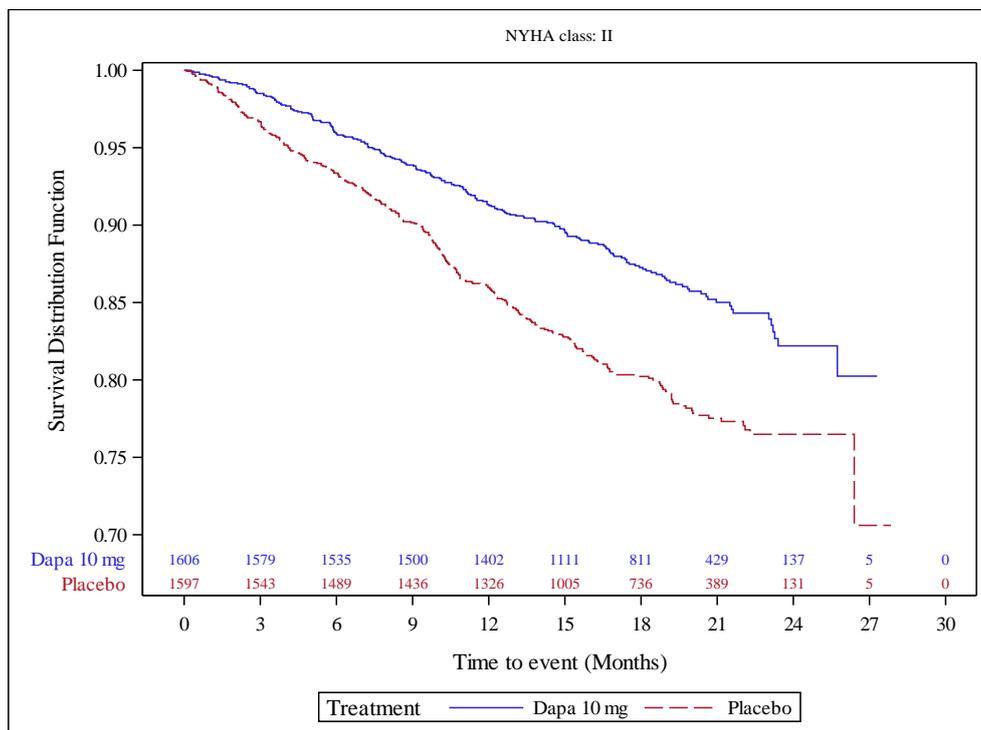


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten Endpunkt aus Tod aus jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse: II)

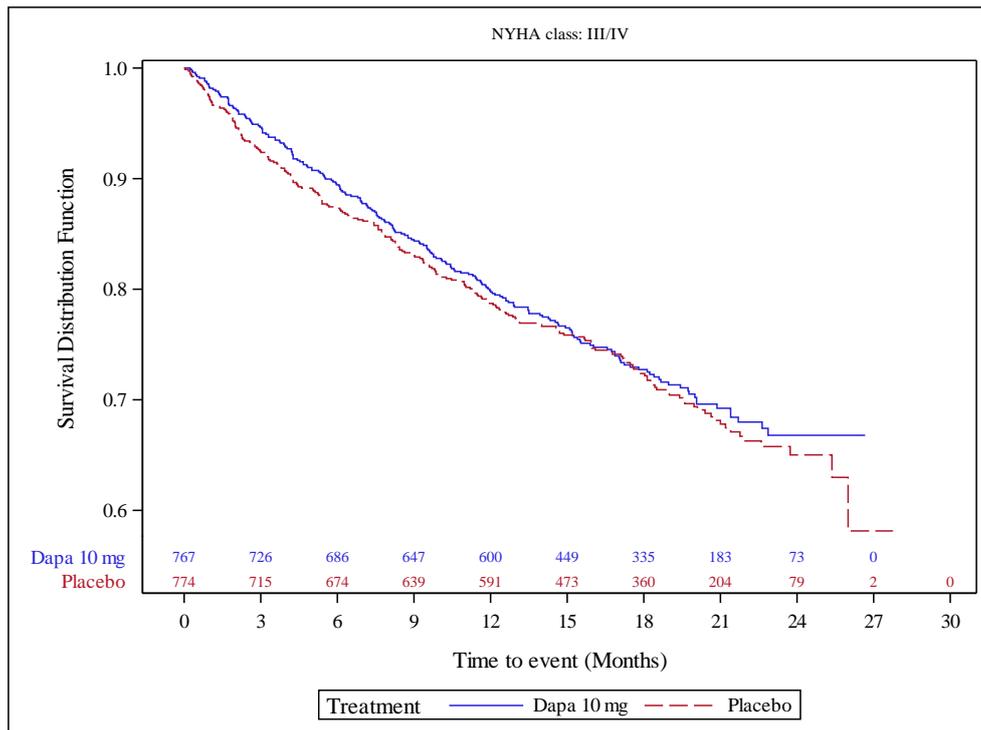


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten Endpunkt aus Tod aus jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse: III/IV)

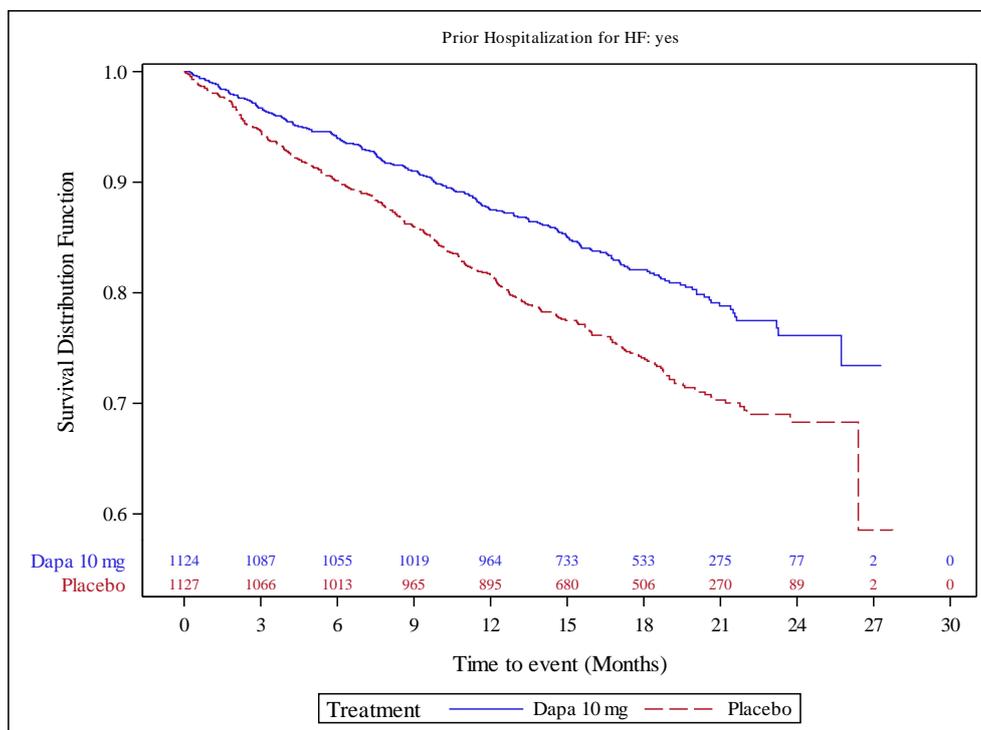


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten Endpunkt aus Tod aus jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz (Frühere Hospitalisierung aufgrund HF: Ja)

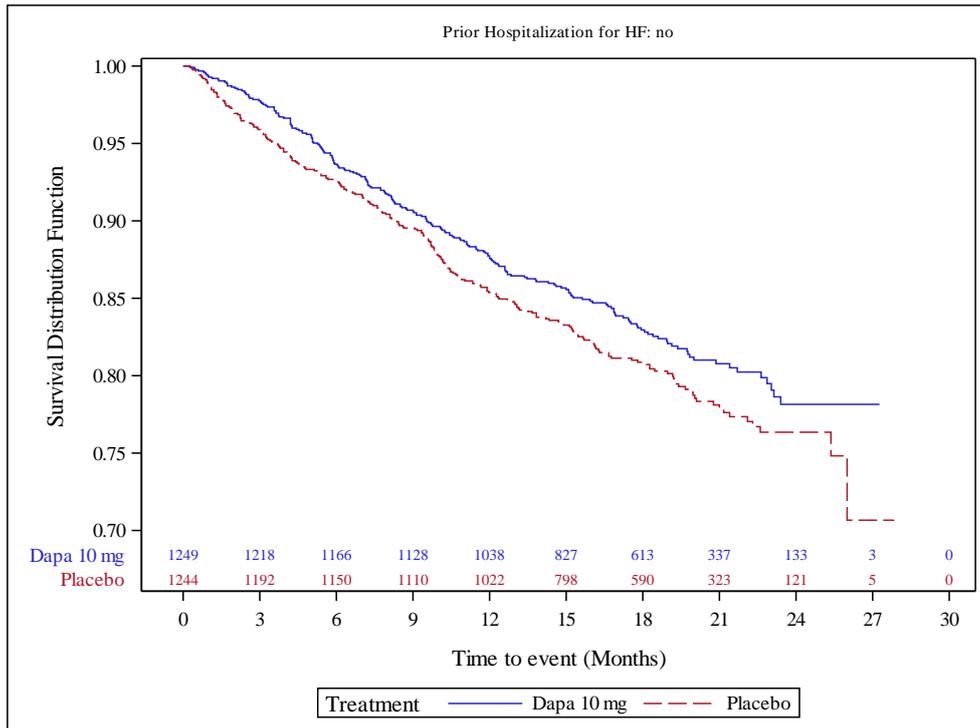


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten Endpunkt aus Tod aus jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder Notfallmässigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz (Frühere Hospitalisierung aufgrund HF: Nein)

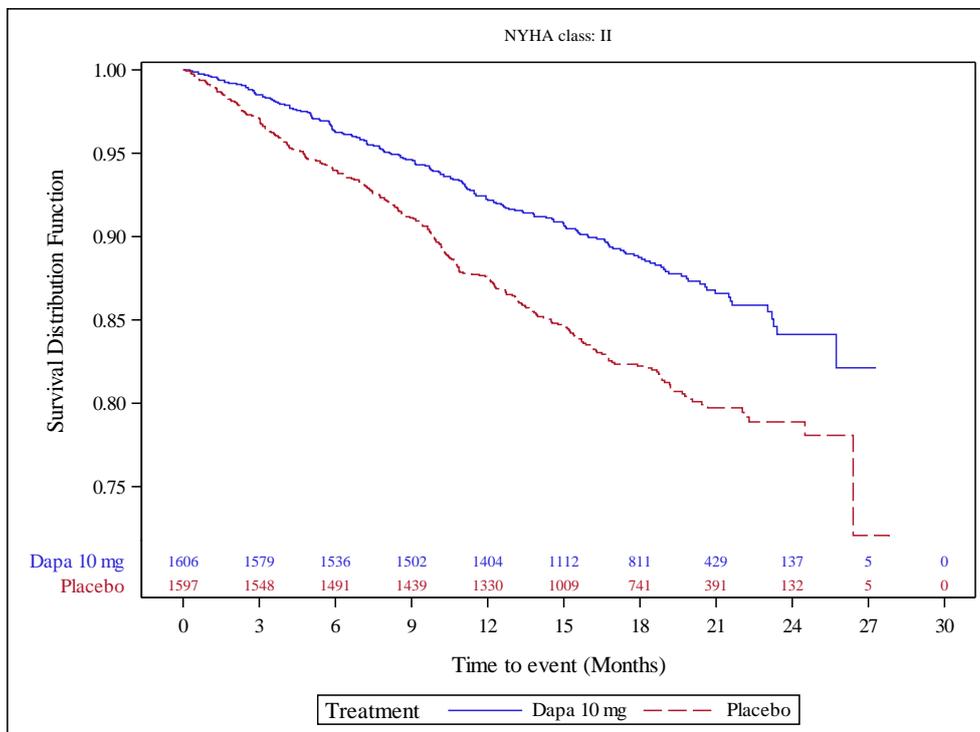


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse: II)

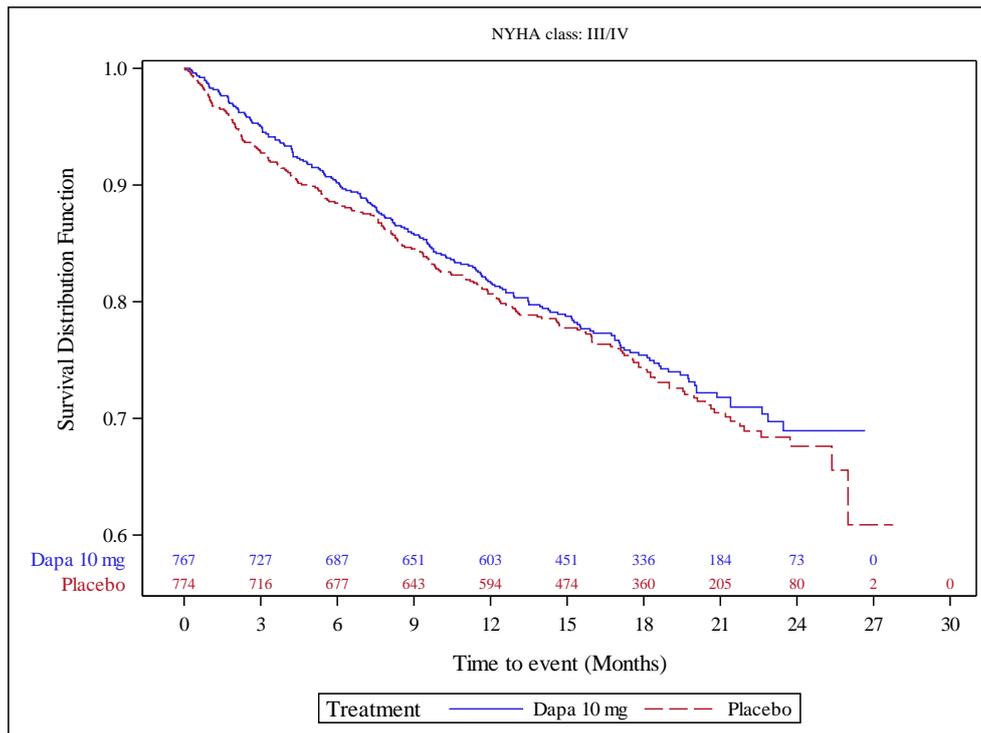


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse: III/IV)

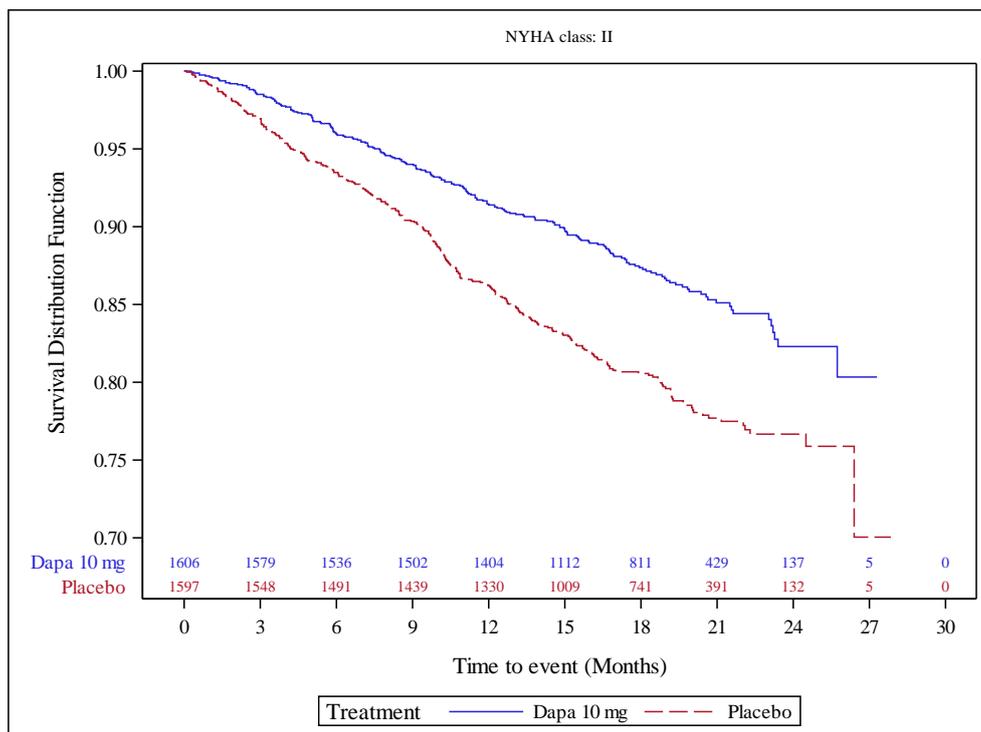


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten Endpunkt aus Tod aus jeglicher Ursache oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse: II)

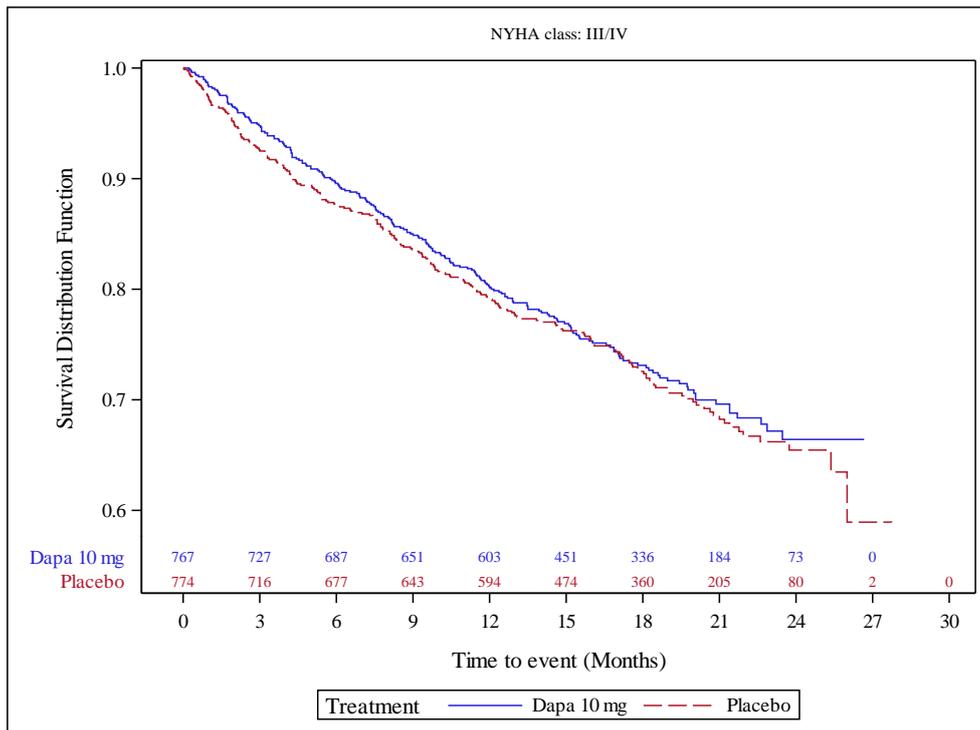


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten Endpunkt aus Tod aus jeglicher Ursache oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse: III/IV)

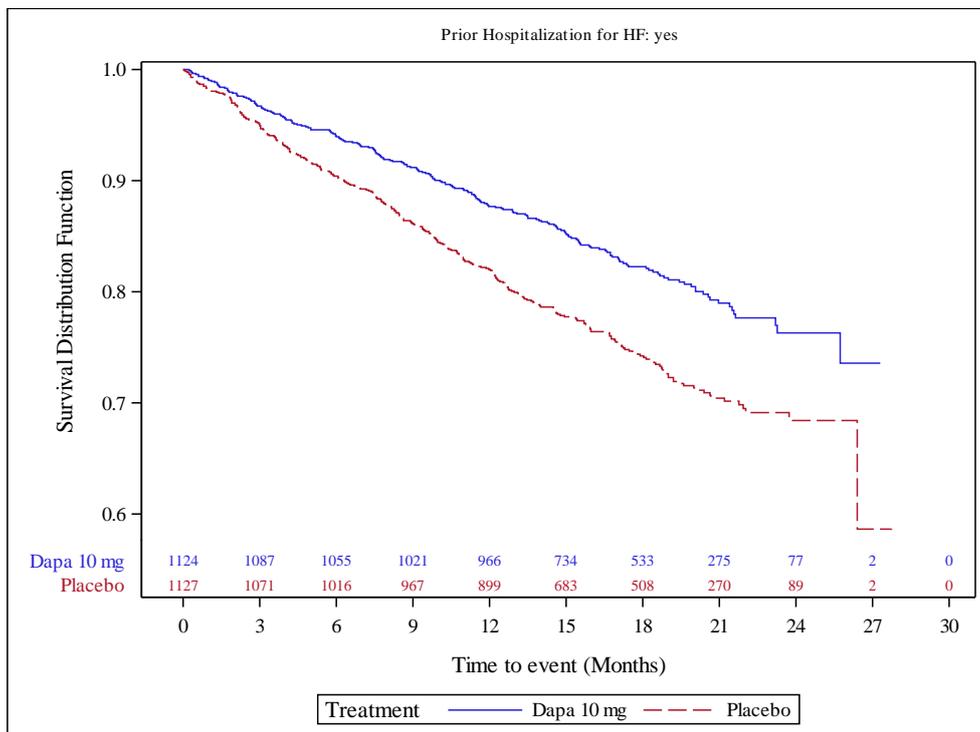


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten Endpunkt aus Tod aus jeglicher Ursache oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Frühere Hospitalisierung aufgrund HF: Ja)

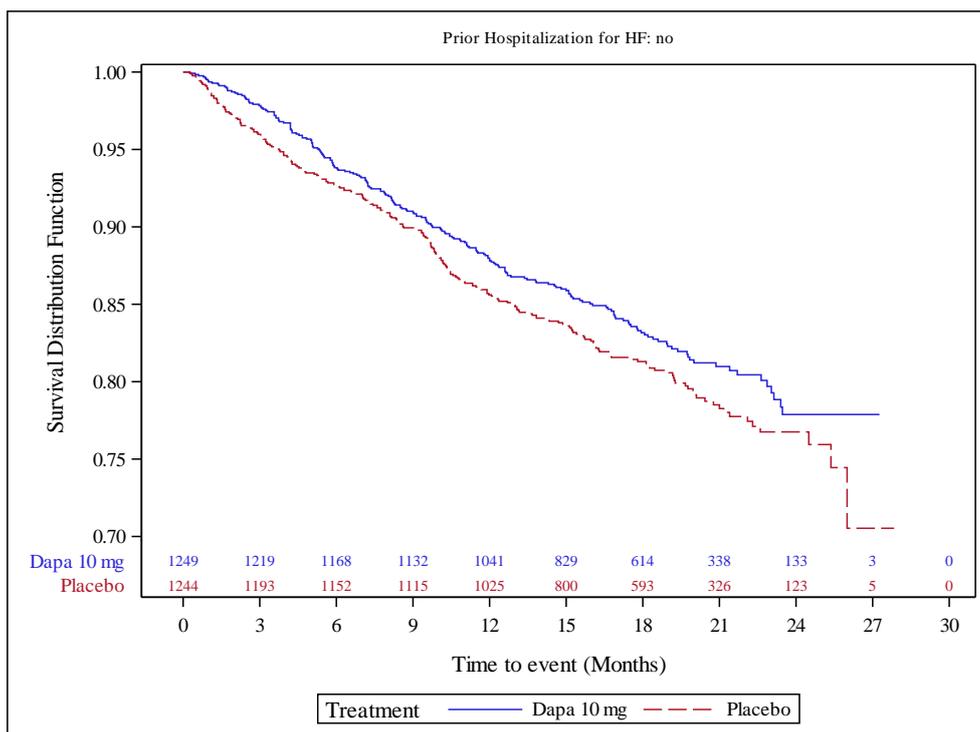


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten Endpunkt aus Tod aus jeglicher Ursache oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Frühere Hospitalisierung aufgrund HF: Nein)

Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für Neudiagnose von Vorhofflimmern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Anteil an Patienten mit einer Neudiagnose von Vorhofflimmern bei Patienten ohne Vorhofflimmern zu Studienbeginn							
Frühere Hospitalisierung aufgrund HF							
Ja	651	18 (2,8)	684	35 (5,1)	0,54 [0,31; 0,95]; 0,0310	0,53 [0,30; 0,94]; 0,0305	-0,02 [-0,04; 0,00]; 0,0263
Nein	784	39 (5,0)	761	31 (4,1)	1,22 [0,77; 1,94]; 0,3961	1,23 [0,76; 2,00]; 0,3962	0,01 [-0,01; 0,03]; 0,3991
Die Effektmaße wurden mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe und T2DM-Status zu Studienbeginn als Kovariaten mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung des ARR analysiert. Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression (Log-Link) mit Faktoren für T2DM-Status zu Studienbeginn, der relevanten Subgruppe, Behandlungsgruppe und der Interaktion aus Behandlungsgruppe und der relevanten Subgruppe berechnet.							
ARR: Absolute Risikoreduktion; HF: Herzinsuffizienz; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Für Patienten mit früherer Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz ergibt sich bezüglich dem Anteil an Patienten mit einer Neudiagnose von Vorhofflimmern bei Patienten ohne Vorhofflimmern zu Studienbeginn ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,54 [0,31; 0,95]; p-Wert: 0,0310). Für Patienten ohne frühere Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,22 [0,77; 1,94]; p-Wert: 0,3961).

Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für Schlaganfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+SoC			Placebo+SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/100 PJ	N	n (%)	Eventrate/100 PJ	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten tödlichen Schlaganfall							
NYHA-Klasse							
II	1606	1 (0,1)	0,04	1597	6 (0,4)	0,26	0,16 [0,02; 1,34] 0,0537
III/IV	767	7 (0,9)	0,64	774	3 (0,4)	0,27	2,26 [0,58; 8,74] 0,2259
Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund							
Ja	569	0 (0,0)	0,00	559	5 (0,9)	0,60	- [-; -] -
Nein	1804	8 (0,4)	0,31	1812	4 (0,2)	0,15	2,00 [0,60; 6,63] 0,2498
Das HR sowie das zugehörige KI wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell (Score-Test) berechnet, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung mit Faktor für Behandlungsgruppe. Der Interaktions-p-Wert wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung mit Faktoren für die relevante Subgruppe, Behandlungsgruppe und der Interaktion aus Behandlungsgruppe und der relevanten Subgruppe. EKG: Elektrokardiogramm; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NYHA: New York Heart Association; PJ: Patientenjahre; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Für die Zeit bis zum ersten tödlichen Schlaganfall ergeben sich bezüglich der Subgruppen NYHA-Klasse und Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund in keiner der Subgruppenkategorien statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Daher wird die jeweilige Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

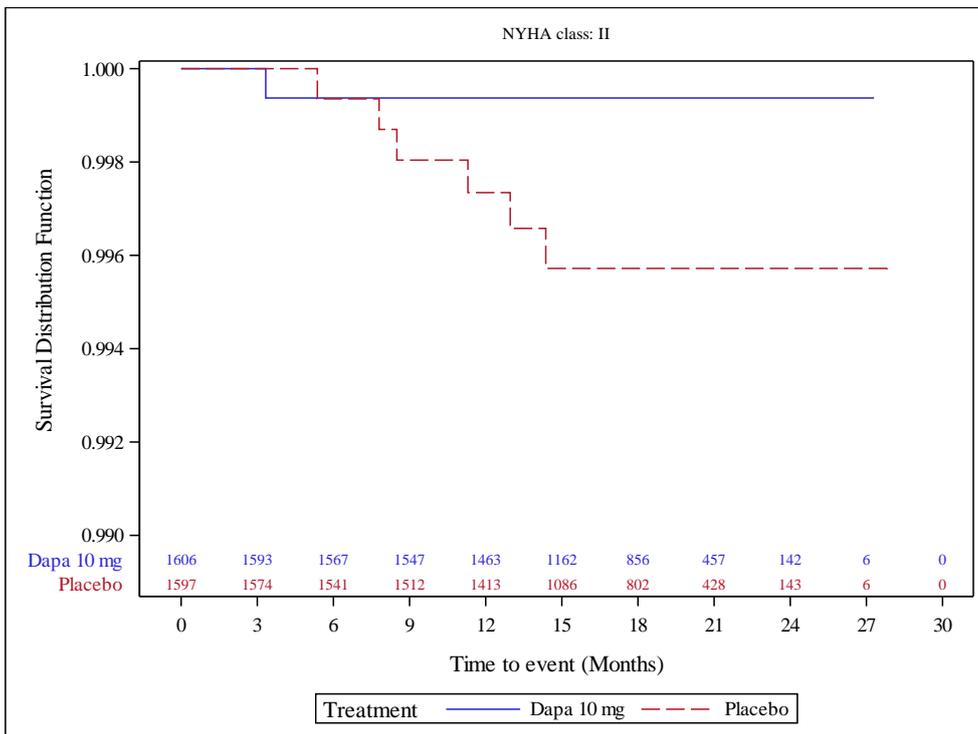


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Plot für tödlichen Schlaganfall (NYHA-Klasse: II)

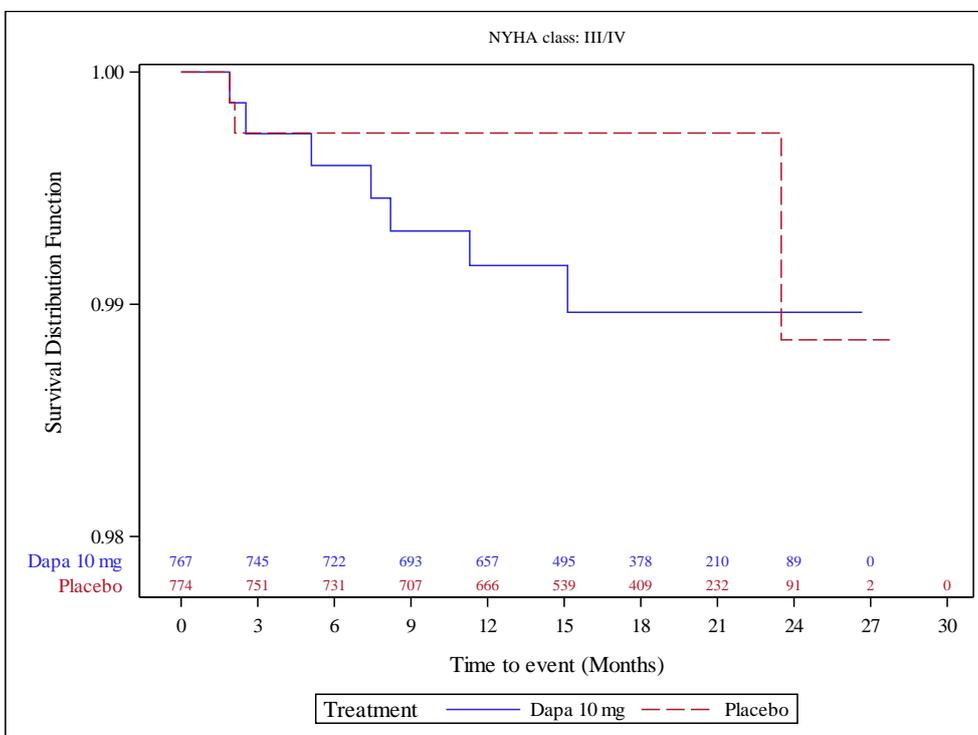


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Plot für tödlichen Schlaganfall (NYHA-Klasse: III/IV)

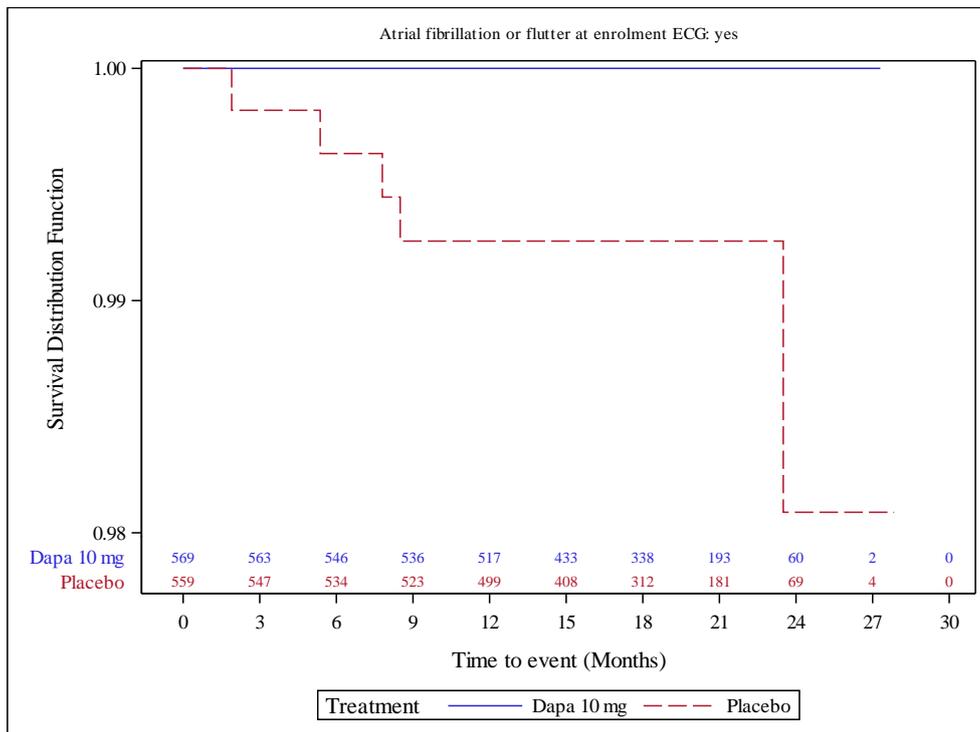


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Plot für tödlichen Schlaganfall (Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund: Ja)

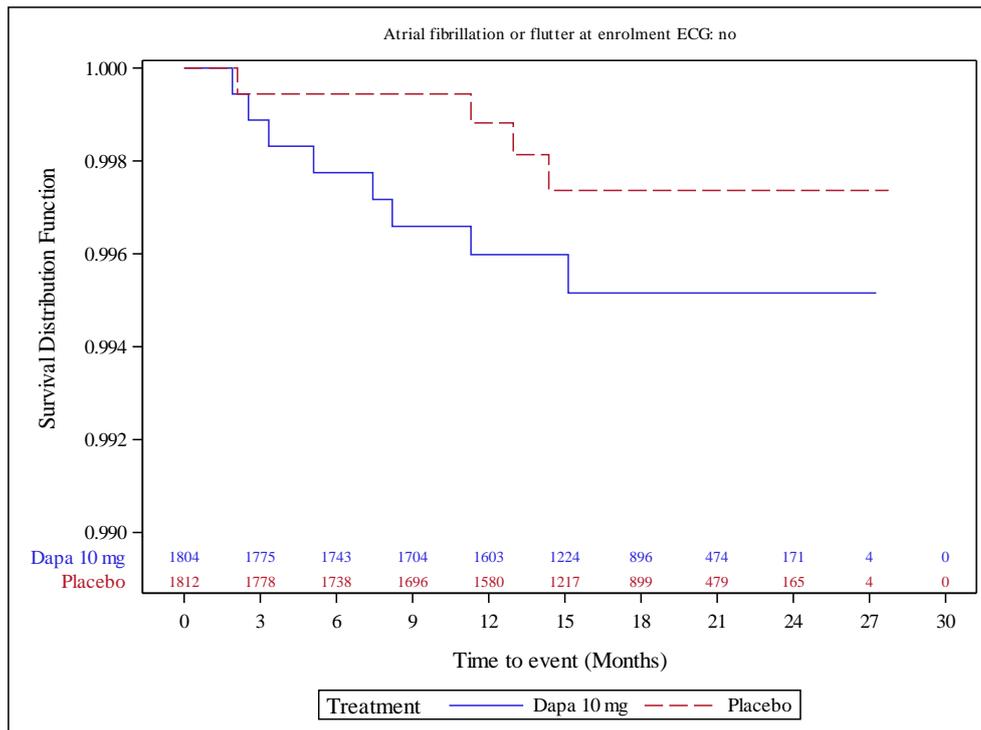


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Plot für tödlichen Schlaganfall (Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund: Nein)

4.3.1.3.2.3 Renale Morbidität – RCT

Tabelle 4-88: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt renale Morbidität - I

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geographische Region	BMI	NYHA-Klasse	T2DM zu Baseline	eGFR
Renale Morbidität								
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts	0,6523	0,6372	0,2817	0,1250	0,4120	0,9645	0,8584	0,1864
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR	0,8933	0,8497	0,2341	0,1087	0,3592	0,7502	0,4150	0,6513
Zeit bis zur ersten ESRD	0,4797	0,4758	0,9207	0,8949	0,7601	0,9222	0,9829	0,0629

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geographische Region	BMI	NYHA-Klasse	T2DM zu Baseline	eGFR
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels	0,1645	0,3901	0,4408	0,7513	0,2275	0,0863	0,5896	0,4604
BMI: Body Mass Index; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; NYHA: New York Heart Association; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus								

Tabelle 4-89: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt renale Morbidität - II

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...						
	LVEF	NT-proBNP	Frühere Hospitalisierung aufgrund HF	Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund	Ätiologie der HF	MRA zu Baseline	Vortherapie mit ARNI
Renale Morbidität							
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts	0,9854	0,6030	0,3118	0,0074	0,6554	0,3417	0,3628
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR	0,3967	0,3866	0,8796	0,0062	0,4654	0,8999	0,7377
Zeit bis zur ersten ESRD	0,6310	0,7062	0,0519	0,0767	0,3696	0,1414	0,6511
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels	0,7627	0,6548	0,1340	0,7416	0,4226	0,5500	0,0573
ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; HF: Herzinsuffizienz; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist							

Für die Subgruppe Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund ergeben sich Effektmodifikationen hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts und der Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR. Für die restlichen Subgruppen ergeben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für renale Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+SoC			Placebo+SoC			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	N	n (%)	Eventrate/ 100 PJ	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts							
Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund							
Ja	569	12 (2,1)	1,45	559	5 (0,9)	0,63	2,26 [0,79; 6,41] 0,1164
Nein	1804	16 (0,9)	0,64	1812	34 (1,9)	1,36	0,48 [0,26; 0,86] 0,0120
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 50\%$igen Reduzierung der eGFR							
Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund							
Ja	569	8 (1,4)	0,97	559	3 (0,5)	0,38	2,50 [0,66; 9,43] 0,1614
Nein	1804	6 (0,3)	0,24	1812	20 (1,1)	0,80	0,30 [0,12; 0,75] 0,0064
Das HR sowie das zugehörige KI wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell (Score-Test) berechnet, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung mit Faktoren für Behandlungsgruppe und eGFR zu Studienbeginn. Der Interaktions-p-Wert wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung mit Faktoren für eGFR zu Studienbeginn, der relevanten Subgruppe, Behandlungsgruppe und der Interaktion aus Behandlungsgruppe und der relevanten Subgruppe. eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Für Patienten ohne Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund ergibt sich bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,48 [0,26; 0,86]; p-Wert: 0,0120). Für Patienten mit Vorhofflimmern oder –Flattern im EKG zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 2,26 [0,79; 6,41]; p-Wert: 0,1164).

Bei Patienten ohne Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund ergibt sich bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,30 [0,12; 0,75]; p-Wert: 0,0064). Für Patienten mit Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 2,50 [0,66; 9,43]; p-Wert: 0,1614).

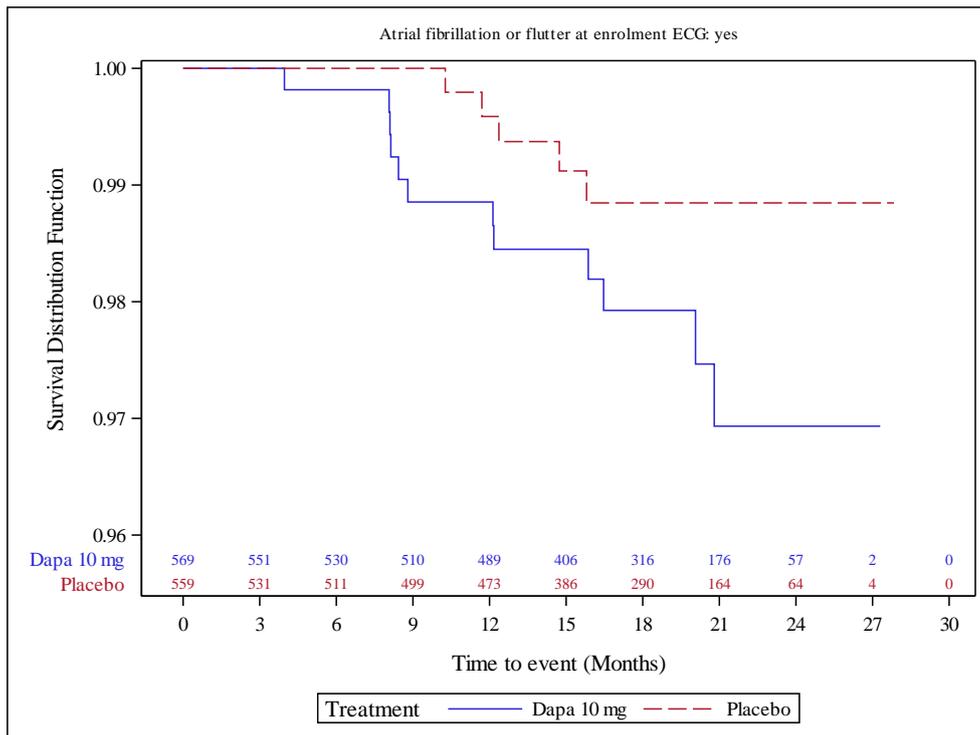


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten renalen Endpunkt (Vorhofflimmern oder – Flattern gemäß EKG-Befund: Ja)

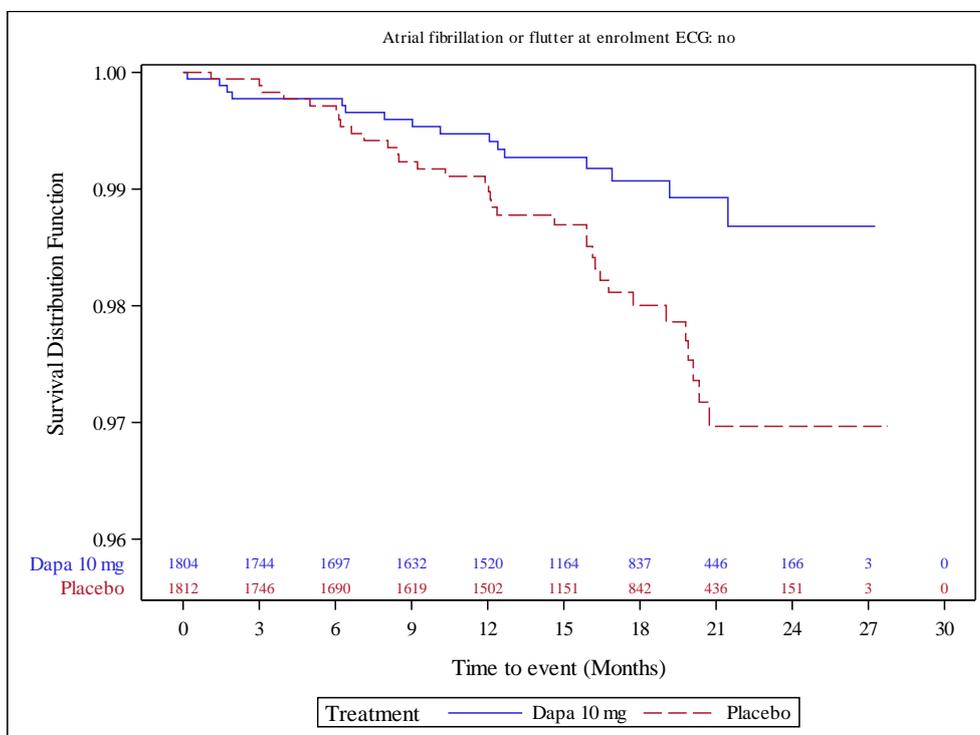


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Plot für kombinierten renalen Endpunkt (Vorhofflimmern oder – Flattern gemäß EKG-Befund: Nein)

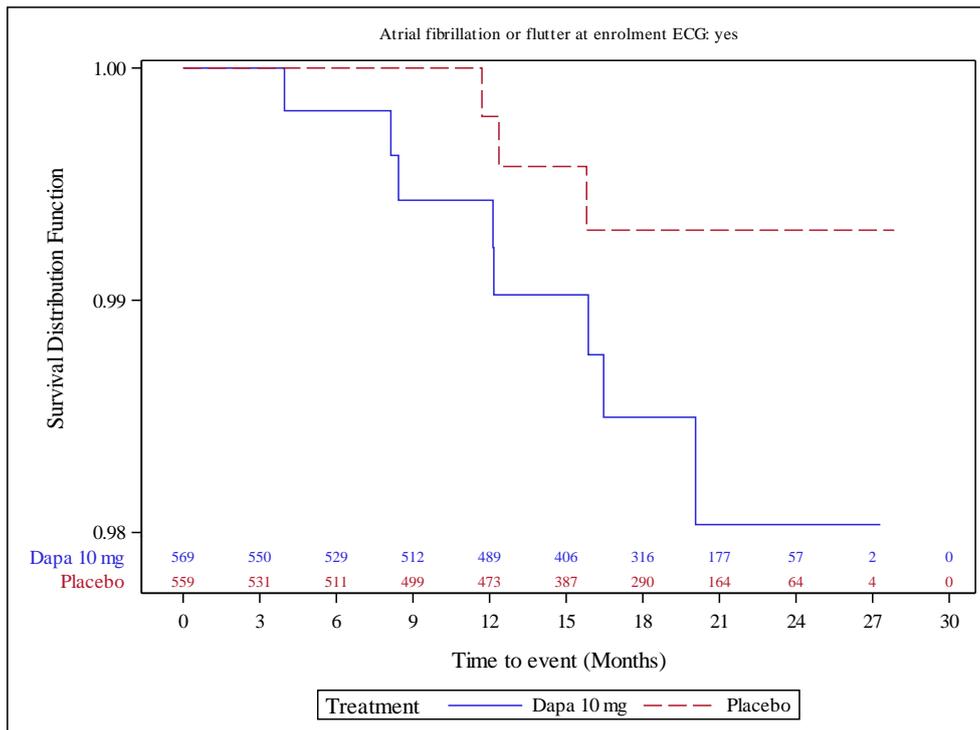


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Plot für Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR (Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund: Ja)

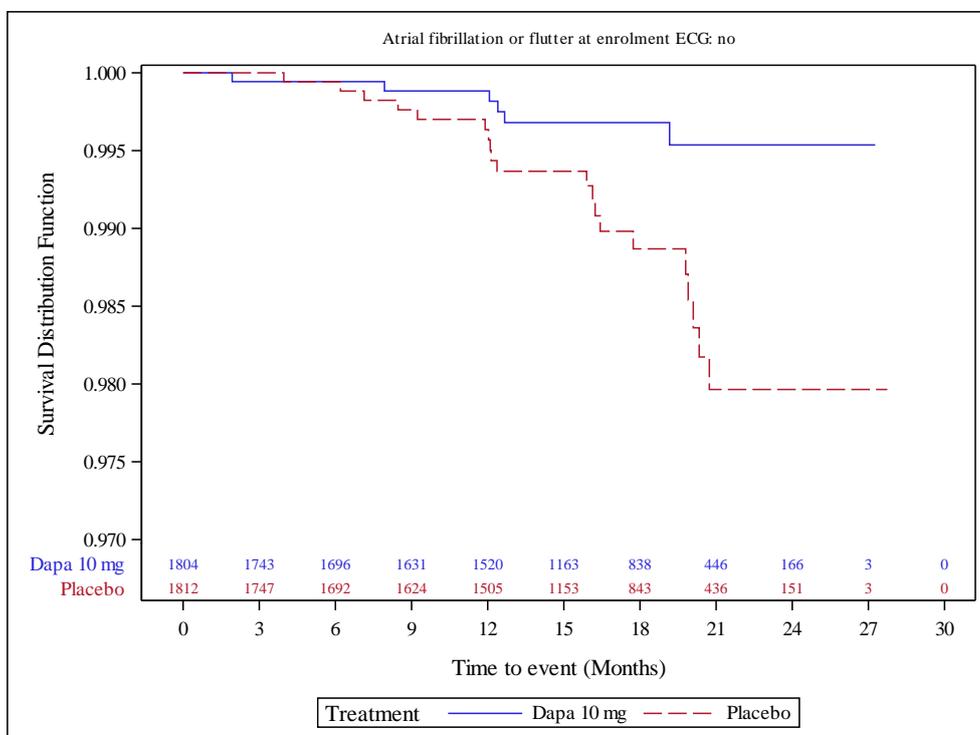


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Plot für Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR (Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund: Nein)

4.3.1.3.2.4 Hospitalisierung – RCT

Tabelle 4-91: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Hospitalisierung - I

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geographische Region	BMI	NYHA-Klasse	T2DM zu Baseline	eGFR
Hospitalisierung								
Anteil an Patienten mit Hospitalisierung aus jeglichem Grund	0,9282	0,5822	0,4885	0,8608	0,1292	0,1904	0,4228	0,1771
BMI: Body Mass Index; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; NYHA: New York Heart Association; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus								

Tabelle 4-92: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Hospitalisierung - II

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...						
	LVEF	NT-proBNP	Frühere Hospitalisierung aufgrund HF	Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund	Ätiologie der HF	MRA zu Baseline	Vortherapie mit ARNI
Anteil an Patienten mit Hospitalisierung aus jeglichem Grund	0,8166	0,9730	0,1411	0,2423	0,8843	0,2773	0,5469
ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor; EKG: Elektrokardiogramm; HF: Herzinsuffizienz; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist							

Für den Endpunkt Hospitalisierung zeigt sich in keiner der betrachteten Subgruppen eine Effektmodifikation. Daher wird auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.

4.3.1.3.2.5 Neudiagnose von Typ-2-Diabetes – RCT

Tabelle 4-93: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Neudiagnose von Typ-2-Diabetes - I

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geographische Region	BMI	NYHA-Klasse	T2DM zu Baseline	eGFR
Neudiagnose von Typ-2-Diabetes								
Anteil an Patienten mit einer Neudiagnose von Typ-2-Diabetes bei Patienten ohne Typ-2-Diabetes zu Studienbeginn	0,0475	0,5791	0,8474	0,4737	0,3004	0,3381	NB ^a	0,2524
a: Nicht berechenbar, da in der Subgruppe ausschließlich Patienten enthalten sind, die T2DM zu Studienbeginn aufwiesen BMI: Body Mass Index; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; NB: Nicht berechenbar; NYHA: New York Heart Association; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus								

Tabelle 4-94: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Neudiagnose von Typ-2-Diabetes - II

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...						
	LVEF	NT-proBNP	Frühere Hospitalisierung aufgrund HF	Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund	Ätiologie der HF	MRA zu Baseline	Vortherapie mit ARNI
Neudiagnose von Typ-2-Diabetes							
Anteil an Patienten mit einer Neudiagnose von Typ-2-Diabetes bei Patienten ohne Typ-2-Diabetes zu Studienbeginn	0,9218	0,0097	0,5699	0,5430	0,3030	0,1570	0,4534
ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor; EKG: Elektrokardiogramm; HF: Herzinsuffizienz; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist							

Für den Anteil an Patienten mit einer Neudiagnose von Typ-2-Diabetes bei Patienten ohne Typ-2-Diabetes zu Studienbeginn ergeben sich Effektmodifikationen hinsichtlich Alter und NT-proBNP. Für die restlichen Subgruppen ergeben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse für Neudiagnose von Typ-2-Diabetes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Anteil an Patienten mit einer Neudiagnose von Typ-2-Diabetes bei Patienten ohne Typ-2-Diabetes zu Studienbeginn							
Alter							
≤65 Jahre	552	20 (3,6)	550	43 (7,8)	0,46* [0,28; 0,78]; 0,0036	0,49 [0,27; 0,87]; 0,0152	-0,04* [-0,07; -0,01]; 0,0026
>65 Jahre	746	44 (5,9)	757	50 (6,6)	0,89* [0,60; 1,32]; 0,5717	0,91 [0,58; 1,43]; 0,6920	-0,01* [-0,03; 0,02]; 0,5713
NT-proBNP							
≤ Median	662	22 (3,3)	666	51 (7,7)	0,43* [0,27; 0,71]; 0,0008	0,45 [0,26; 0,77]; 0,0036	-0,04* [-0,07; -0,02]; 0,0005
> Median	635	42 (6,6)	640	42 (6,6)	1,01* [0,67; 1,52]; 0,9703	1,07 [0,66; 1,72]; 0,7903	0,00* [-0,03; 0,03]; 0,9703
Die Effektmaße wurden mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe und HbA1c zu Studienbeginn als Kovariaten mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung des ARR analysiert. Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression (Log-Link) mit Faktoren für HbA1c zu Studienbeginn, der relevanten Subgruppe, Behandlungsgruppe und der Interaktion aus Behandlungsgruppe und der relevanten Subgruppe berechnet.							
*: Da das vorgesehene Modell nicht konvergiert, wurde der Effekt ohne Modellannahmen berechnet.							
ARR: Absolute Risikoreduktion; HF: Herzinsuffizienz; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Für Patienten ≤65 Jahre ergibt sich bezüglich des Anteiles an Patienten mit einer Neudiagnose von Typ-2-Diabetes bei Patienten ohne Typ-2-Diabetes zu Studienbeginn ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,46 [0,28; 0,78]; p-Wert: 0,0036). Für Patienten >65 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,89 [0,60; 1,32]; p-Wert: 0,5717).

Für Patienten mit NT-proBNP ≤ Median ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,43 [0,27; 0,71]; p-Wert: 0,0008). Für Patienten mit NT-proBNP > Median zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,01 [0,67; 1,52]; p-Wert: 0,9703).

4.3.1.3.2.6 PGIC und PGIS – RCT

Tabelle 4-96: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt PGIC und PGIS - I

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geographische Region	BMI	NYHA-Klasse	T2DM zu Baseline	eGFR
PGIC und PGIS								
Anteil an Patienten ohne Verschlechterung im PGIC	0,3662	0,9831	0,3733	0,7783	0,1972	0,3023	0,6411	0,5426
Anteil an Patienten ohne Verschlechterung im PGIS	0,5420	0,6199	0,6659	0,4992	0,7992	0,1446	0,0795	0,3784
BMI: Body Mass Index; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; NYHA: New York Heart Association; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus								

Tabelle 4-97: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt PGIC und PGIS - II

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...						
	LVEF	NT-proBNP	Frühere Hospitalisierung aufgrund HF	Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund	Ätiologie der HF	MRA zu Baseline	Vortherapie mit ARNI
PGIC und PGIS							
Anteil an Patienten ohne Verschlechterung im PGIC	0,3985	0,6191	0,9002	0,5673	0,1167	0,1682	0,8737
Anteil an Patienten ohne Verschlechterung im PGIS	0,8819	0,9345	0,5980	0,7497	0,3283	0,2902	0,4720
ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor; EKG: Elektrokardiogramm; HF: Herzinsuffizienz; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity							

Für den Endpunkt PGIC und PGIS zeigt sich in keiner der betrachteten Subgruppen eine Effektmodifikation. Daher wird auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.

4.3.1.3.2.7 EQ-VAS – RCT

Tabelle 4-98: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-VAS - I

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geographische Region	BMI	NYHA-Klasse	T2DM zu Baseline	eGFR
EQ-VAS								
EQ-VAS	0,5110	0,4293	0,4785	0,9588	0,2768	0,6647	0,0684	0,2774
BMI: Body Mass Index; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-VAS: Euro Quality of Life - visuelle Analogskala; NYHA: New York Heart Association; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus								

Tabelle 4-99: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-VAS - II

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...						
	LVEF	NT-proBNP	Frühere Hospitalisierung aufgrund HF	Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund	Ätiologie der HF	MRA zu Baseline	Vortherapie mit ARNI
EQ-VAS							
EQ-VAS	0,7642	0,0307	0,0466	0,9360	0,0584	0,4770	0,3090
ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-VAS: Euro Quality of Life - visuelle Analogskala; HF: Herzinsuffizienz; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist							

Für den EQ-VAS ergibt sich eine Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppen NT-proBNP und früherer Hospitalisierung aufgrund HF. Für die restlichen Subgruppen ergeben sich keine Effektmodifikationen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für EQ-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Visite	Dapagliflozin+SoC				Placebo+SoC				Behandlungs- unterschied
		N ^a	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	N ^b	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N ^a	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	N ^b	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert
EQ-VAS										
NT-proBNP										
≤ Median	Gesamt	1115	69,82 (16,96)	1078	1,35 (0,36)	1087	69,79 (17,09)	1052	1,34 (0,36)	0,01 [-1,00; 1,01]; 0,9918
> Median	Gesamt	1089	65,97 (17,89)	1017	2,66 (0,40)	1097	66,60 (17,13)	1011	1,00 (0,40)	1,66 [0,54; 2,78]; 0,0036
Frühere Hospitalisierung aufgrund HF										
Ja	Gesamt	1041	67,59 (18,38)	990	1,59 (0,40)	1060	68,16 (17,43)	996	1,56 (0,40)	0,03 [-1,09; 1,15]; 0,9618
Nein	Gesamt	1164	68,23 (16,73)	1106	2,33 (0,36)	1125	68,23 (16,95)	1068	0,78 (0,36)	1,55 [0,55; 2,55]; 0,0024
<p>Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit Behandlungsgruppe, Ausgangswert, Visite und der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als Modellterme. Die adjustierte Veränderung wurde mittels LS Mean berechnet und über alle Visiten berechnet. Der Interaktions-p-Wert wurde mit Heterogenitätstest der Differenzen der LS Means in den Subgruppen mittels Cochrans Q-Teststatistik berechnet.</p> <p>a: Anzahl an Patienten mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn</p> <p>b: Anzahl an Patienten, die in das Repeated-Measurements-Modell eingeschlossen werden. Ein Patient wird berücksichtigt, wenn für diesen ein Wert zu Studienbeginn sowie mindestens ein Wert zu einem weiteren beliebigen Zeitpunkt vorliegen.</p> <p>EQ-VAS: Euro Quality of Life - visuelle Analogskala; HF: Herzinsuffizienz; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SoC: Standard of Care</p>										

Für Patienten mit NT-proBNP > Median ergibt sich bezüglich des Endpunktes EQ-VAS ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (MWD [95%-KI]: 1,66 [0,54; 2,78]; p-Wert: 0,0036). Für Patienten mit NT-proBNP ≤ Median zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: 0,01 [-1,00; 1,01]; p-Wert: 0,9918).

Für Patienten ohne frühere Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (MWD [95%-KI]: 1,55 [0,55; 2,55]; p-Wert: 0,0024). Für Patienten mit früherer Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: 0,03 [-1,09; 1,15]; p-Wert: 0,9618).

4.3.1.3.2.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Tabelle 4-101: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität - I

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geographische Region	BMI	NYHA-Klasse	T2DM zu Baseline	eGFR
KCCQ								
KCCQ-OSS	0,5909	0,5456	0,7344	0,5430	0,0446	0,9785	0,2662	0,7758
KCCQ-TSS	0,5741	0,2827	0,6586	0,6315	0,0661	0,9849	0,3313	0,4776
Körperliche Einschränkung	0,1338	0,5311	0,9621	0,8586	0,1520	0,6275	0,5245	0,7868
Symptom-Häufigkeit	0,5415	0,2662	0,5108	0,5626	0,0644	0,8613	0,5203	0,4789
Symptom-Schwere	0,6070	0,3923	0,8356	0,6759	0,0965	0,8576	0,2180	0,4992
Symptom-Stabilität	0,1308	0,6784	0,1619	0,3233	0,0737	0,5537	0,2203	0,1434
Soziale Einschränkung	0,7391	0,9024	0,7236	0,6989	0,0085	0,2626	0,1326	0,5817
Selbstwirksamkeit	0,4895	0,0882	0,9525	0,8622	0,0951	0,9627	0,1093	0,9805
Psychische Lebensqualität	0,6205	0,2205	0,4756	0,1856	0,1075	0,6023	0,2184	0,2457
KCCQ-OSS (Verbesserung um 5 Punkte)	0,1552	0,6130	0,7008	0,0583	0,5037	0,3886	0,4205	0,9603
KCCQ-OSS (Verschlechterung um 5 Punkte)	0,4312	0,3782	0,1838	0,6785	0,2539	0,9390	0,3661	0,0133
KCCQ-TSS (Verbesserung um 5 Punkte)	0,7008	0,5314	0,7900	0,1065	0,6196	0,6758	0,6674	0,8301

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geographische Region	BMI	NYHA-Klasse	T2DM zu Baseline	eGFR
KCCQ-TSS (Verschlechterung um 5 Punkte)	0,4692	0,7600	0,5684	0,6033	0,4845	0,6072	0,8275	0,2249
BMI: Body Mass Index; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NYHA: New York Heart Association; OSS: Overall summary score; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; TSS: Total symptom score								

Tabelle 4-102: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität - II

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...						
	LVEF	NT-proBNP	Frühere Hospitalisierung aufgrund HF	Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund	Ätiologie der HF	MRA zu Baseline	Vortherapie mit ARNI
KCCQ							
KCCQ-OSS	0,8611	0,2272	0,2893	0,3510	0,2289	0,6839	0,2271
KCCQ-TSS	0,8030	0,3360	0,0861	0,2636	0,4625	0,8507	0,0625
Körperliche Einschränkung	0,1820	0,4061	0,2190	0,7052	0,0067	0,1000	0,1973
Symptom-Häufigkeit	0,9804	0,3511	0,1029	0,1871	0,7568	0,5832	0,0298
Symptom-Schwere	0,7261	0,3652	0,0850	0,3341	0,3107	0,8516	0,1514
Symptom-Stabilität	0,8514	0,7615	0,0417	0,1758	0,1421	0,9242	0,4801
Soziale Einschränkung	0,9794	0,5765	0,9049	0,3811	0,5165	0,9554	0,9065
Selbstwirksamkeit	0,1555	0,4786	0,0383	0,3976	0,0728	0,5875	0,6264
Psychische Lebensqualität	0,8757	0,4317	0,4612	0,6989	0,7621	0,7731	0,7841
KCCQ-OSS (Verbesserung um 5 Punkte)	0,5341	0,2797	0,3401	0,8634	0,3768	0,5652	0,2072
KCCQ-OSS (Verschlechterung um 5 Punkte)	0,7052	0,7884	0,5776	0,4580	0,8803	0,5407	0,5577
KCCQ-TSS (Verbesserung um 5 Punkte)	0,5442	0,8964	0,5366	0,2481	0,5520	0,5238	0,7178

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...						
	LVEF	NT-proBNP	Frühere Hospitalisierung aufgrund HF	Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund	Ätiologie der HF	MRA zu Baseline	Vortherapie mit ARNI
KCCQ-TSS (Verschlechterung um 5 Punkte)	0,6437	0,8228	0,2051	0,6089	0,4552	0,5251	0,7208
ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepilysin-Inhibitor; EKG: Elektrokardiogramm; HF: Herzinsuffizienz; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; OSS: Overall summary score; TSS: Total symptom score							

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich Effektmodifikationen hinsichtlich dem BMI, eGFR, früherer Hospitalisierung aufgrund HF, Ätiologie der HF und Vortherapie mit ARNI. Für die restlichen Subgruppen ergeben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-103: Subgruppenergebnisse für KCCQ-Summenscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Visite	Dapagliflozin+SoC				Placebo+SoC				Behandlungs- unterschied
		N ^a	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	N ^b	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N ^a	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	N ^b	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert
KCCQ-OSS										
BMI										
<30 kg/m ²	Gesamt	1425	70,03 (20,17)	1350	4,61 (0,34)	1408	70,84 (19,42)	1327	3,39 (0,35)	1,22 [0,26; 2,18]; 0,0127
≥30 kg/m ²	Gesamt	807	63,86 (22,00)	773	7,57 (0,49)	801	64,75 (21,30)	764	4,63 (0,50)	2,93 [1,56; 4,30]; <0,0001
<p>Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit Behandlungsgruppe, Ausgangswert, Visite und der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als Modellterme. Die adjustierte Veränderung wurde mittels LS Mean berechnet und über alle Visiten berechnet. Der Interaktions-p-Wert wurde mit Heterogenitätstest der Differenzen der LS Means in den Subgruppen mittels Cochrans Q-Teststatistik berechnet.</p> <p>a: Anzahl an Patienten mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn</p> <p>b: Anzahl an Patienten, die in das Repeated-Measurements-Modell eingeschlossen werden. Ein Patient wird berücksichtigt, wenn für diesen ein Wert zu Studienbeginn sowie mindestens ein Wert zu einem weiteren beliebigen Zeitpunkt vorliegen.</p> <p>BMI: Body Mass Index; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; OSS: Overall summary score; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SoC: Standard of Care</p>										

Tabelle 4-104: Subgruppenergebnisse für KCCQ-Einzeldomänen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Visite	Dapagliflozin+SoC				Placebo+SoC				Behandlungs- unterschied
		N ^a	Wert zu Studien- beginn MW (SD)	N ^b	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N ^a	Wert zu Studien- beginn MW (SD)	N ^b	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert
Körperliche Einschränkung										
Ätiologie der HF										
Ischämisch	Gesamt	1229	64,26 (23,53)	1166	4,12 (0,46)	1252	66,63 (23,10)	1174	1,18 (0,45)	2,94 [1,68; 4,20]; <0,0001
Nicht-Ischämisch / Unbekannt	Gesamt	980	67,26 (24,64)	932	3,23 (0,53)	933	66,02 (25,20)	893	2,98 (0,54)	0,24 [-1,25; 1,73]; 0,7518
Symptom-Häufigkeit										
Vortherapie mit ARNI										
Ja	Gesamt	245	70,75 (24,81)	231	3,13 (1,00)	245	73,72 (23,12)	237	3,66 (1,00)	-0,53 [-3,31; 2,24]; 0,7053
Nein	Gesamt	1989	72,48 (23,41)	1894	6,15 (0,33)	1964	73,19 (22,69)	1854	3,45 (0,33)	2,70 [1,78; 3,61]; <0,0001
Symptom-Stabilität										
Frühere Hospitalisierung aufgrund HF										
Ja	Gesamt	1055	55,21 (18,39)	1004	2,78 (0,43)	1071	54,01 (18,19)	1009	2,86 (0,44)	-0,08 [-1,29; 1,13]; 0,8953

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ausprägung	Visite	Dapagliflozin+SoC				Placebo+SoC				Behandlungs- unterschied
		N ^a	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	N ^b	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N ^a	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	N ^b	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert
Nein	Gesamt	1179	53,77 (16,14)	1121	3,95 (0,39)	1138	53,41 (16,07)	1082	2,35 (0,39)	1,60 [0,52; 2,68]; 0,0036
Soziale Einschränkung										
BMI										
<30 kg/m ²	Gesamt	1385	66,56 (27,58)	1312	5,22 (0,49)	1349	67,49 (26,60)	1266	4,70 (0,50)	0,53 [-0,84; 1,90]; 0,4518
≥30 kg/m ²	Gesamt	790	62,71 (27,80)	754	7,95 (0,66)	781	62,80 (27,73)	746	4,35 (0,67)	3,60 [1,76; 5,45]; 0,0001
Selbstwirksamkeit										
Frühere Hospitalisierung aufgrund HF										
Ja	Gesamt	951	75,32 (22,98)	900	4,10 (0,46)	946	75,18 (23,79)	887	5,11 (0,47)	-1,01 [-2,29; 0,27]; 0,1229
Nein	Gesamt	1119	75,36 (22,60)	1064	5,09 (0,42)	1085	76,28 (22,68)	1029	4,27 (0,43)	0,83 [-0,35; 2,00]; 0,1671

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ausprägung	Visite	Dapagliflozin+SoC				Placebo+SoC				Behandlungs- unterschied
		N ^a	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	N ^b	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	N ^a	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	N ^b	Adjustierte Veränderung LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert
<p>Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit Behandlungsgruppe, Ausgangswert, Visite und der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als Modellterme. Die adjustierte Veränderung wurde mittels LS Mean berechnet und über alle Visiten berechnet. Der Interaktions-p-Wert wurde mit Heterogenitätstest der Differenzen der LS Means in den Subgruppen mittels Cochrans Q-Teststatistik berechnet.</p> <p>a: Anzahl an Patienten mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn</p> <p>b: Anzahl an Patienten, die in das Repeated-Measurements-Modell eingeschlossen werden. Ein Patient wird berücksichtigt, wenn für diesen ein Wert zu Studienbeginn sowie mindestens ein Wert zu einem weiteren beliebigen Zeitpunkt vorliegen.</p> <p>ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; BMI: Body Mass Index; HF: Herzinsuffizienz; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SoC: Standard of Care</p>										

Für Patienten mit einem BMI von $<30 \text{ kg/m}^2$ (MWD [95%-KI]: 1,22 [0,26; 2,18]; p-Wert: 0,0127) und Patienten mit einem BMI von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (MWD [95%-KI]: 2,93 [1,56; 4,30]; p-Wert: $<0,0001$) ergeben sich bezüglich des KCCQ-OSS statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit ischämischer Ätiologie der Herzinsuffizienz ergibt sich bezüglich der körperlichen Einschränkung ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (MWD [95%-KI]: 2,94 [1,68; 4,20]; p-Wert: $<0,0001$). Für Patienten mit nicht-ischämischer, bzw. unbekannter Ätiologie der Herzinsuffizienz zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: 0,24 [-1,25; 1,73]; p-Wert: 0,7518).

Bei Patienten ohne Vortherapie mit ARNI ergibt sich bezüglich der Symptom-Häufigkeit ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (MWD [95%-KI]: 2,70 [1,78; 3,61]; p-Wert: $<0,0001$). Für Patienten mit Vortherapie mit ARNI ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: -0,53 [-3,31; 2,24]; p-Wert: 0,7053).

Für Patienten ohne frühere Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz ergibt sich hinsichtlich der Symptom-Stabilität ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (MWD [95%-KI]: 1,60 [0,52; 2,68]; p-Wert: 0,0036). Für Patienten mit früherer Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: -0,08 [-1,29; 1,13]; p-Wert: 0,8953).

Für Patienten mit einem BMI von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ergibt sich bezüglich der sozialen Einschränkung ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (MWD [95%-KI]: 3,60 [1,76; 5,45]; p-Wert: 0,0001). Für Patienten mit einem BMI von $<30 \text{ kg/m}^2$ ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: 0,53 [-0,84; 1,90]; p-Wert: 0,4518).

Hinsichtlich der Selbstwirksamkeit ergibt sich bezüglich der Subgruppe frühere Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz in keiner der Subgruppenkategorien ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-105: Subgruppenergebnisse für KCCQ-Summscores (Responder-Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
KCCQ-OSS (Verschlechterung um 5 Punkte)							
eGFR							
<60 mL/ min/1,73m ²	906	239 (26,4)	899	247 (27,5)	0,96 [0,83; 1,12]; 0,6202	0,94 [0,76; 1,17]; 0,5928	-0,01* [-0,05; 0,03]; 0,5999
≥60 mL/ min/1,73m ²	1327	268 (20,2)	1309	359 (27,4)	0,75 [0,66; 0,86]; <0,0001	0,68 [0,56; 0,82]; <0,0001	-0,05 [-0,08; -0,02]; 0,0036
Die Effektmaße wurden mittels logistischer Regression mit T2DM-Status zu Studienbeginn sowie Baseline-Wert als Kovariaten mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung des ARR analysiert. Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression (Log-Link) mit Faktoren für T2DM-Status zu Studienbeginn, Baseline-Wert, der relevanten Subgruppe, Behandlungsgruppe und der Interaktion aus Behandlungsgruppe und der relevanten Subgruppe berechnet.							
*: Da das vorgesehene Modell nicht konvergiert, wurde der Effekt ohne Modellannahmen berechnet.							
ARR: Absolute Risikoreduktion; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; OSS: Overall summary score; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Für Patienten mit eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m² ergibt sich bezüglich der Verschlechterung des KCCQ-OSS um 5 Punkte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,75 [0,66; 0,86]; p-Wert: <0,0001). Für Patienten mit eGFR <60 mL/min/1,73m² zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,96 [0,83; 1,12]; p-Wert: 0,6202).

4.3.1.3.2.9 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-106: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse - I

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geographische Region	BMI	NYHA-Klasse	T2DM zu Baseline	eGFR
Unerwünschte Ereignisse								
Gesamtrate UE	0,8863	0,8071	0,4440	0,5169	0,3883	0,1258	0,2794	0,9517
Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	0,7084	0,2814	0,7294	0,4532	0,8109	0,8756	0,4715	0,3822

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geographische Region	BMI	NYHA-Klasse	T2DM zu Baseline	eGFR
Gesamtrate SUE	0,8826	0,7234	0,6813	0,7236	0,1317	0,1008	0,2592	0,4239
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	0,6773	0,5861	0,9372	0,9223	0,9692	0,6299	0,2406	0,0681
Gesamtrate schwerer UE	0,9526	0,8877	0,2087	0,2464	0,0655	0,0034	0,2528	0,3573
Gesamtrate schwerer UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	0,5640	0,2634	0,3462	0,7826	0,2963	0,2099	0,1956	0,6162
Gesamtrate nicht-schwerer UE	0,5325	0,4264	0,5599	0,1051	0,5195	0,9546	0,4386	0,3182
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE	0,9104	0,4484	0,4067	0,0540	0,0196	0,6592	0,0974	0,9572
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund SUE	0,1341	0,0918	0,5683	0,2493	0,6100	0,2464	0,6231	0,9705
UE, die zum Tod führen	0,7751	0,9433	0,8515	0,2565	0,2461	0,0002	0,4679	0,9645
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse								
Volumenmangel	0,7733	0,1081	0,8300	0,2868	0,9009	0,6324	0,3915	0,7575
Renale Ereignisse	0,0255	0,2539	0,2247	0,2836	0,4642	0,8816	0,3480	0,4579
Schwere Hypoglykämien	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a
Knochenbrüche	0,8708	0,1247	0,5388	0,5442	0,1006	0,3293	0,5980	0,4540
Diabetische Ketoazidosen	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a
UE, die zur Amputation führen	0,3140	0,3014	NB ^b	0,2868	0,2935	0,6285	0,2262	0,5271
UE, die mit der Gefahr der Amputation einer unteren Extremität einhergehen	0,3841	0,3963	0,9303	0,7553	0,6520	0,9373	0,6766	0,8422
Fournier-Gangrän	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a
UE nach SOC und PT								
SOC: Herzerkrankungen	0,3561	0,7813	0,1131	0,3737	0,2716	0,2116	0,3601	0,7400
PT: Herzinsuffizienz	0,4675	0,3025	0,7897	0,9154	0,5795	0,4025	0,6664	0,5307
PT: Diabetes mellitus	0,4566	0,6354	NB ^b	0,4916	0,7912	0,7964	0,9010	0,1463
PT: Hypoglykämie	0,4055	0,6024	0,3823	0,3028	0,9252	0,5034	0,2270	0,1334
PT: Ödem peripher	0,3564	0,4928	NB ^b	0,5188	0,9149	0,4849	0,8955	0,1683
PT: Obstipation	0,5143	0,2461	NB ^b	0,6056	0,6343	0,5933	0,7743	0,7637

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geographische Region	BMI	NYHA-Klasse	T2DM zu Baseline	eGFR
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,4968	0,7587	0,7128	0,3370	0,9201	0,9827	0,1569	0,1532
SOC: Augenerkrankungen	0,0709	0,3795	NB ^b	0,9234	0,8379	0,5349	0,6646	0,3937
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	0,4686	0,8946	0,1139	0,1468	0,3188	0,7402	0,1540	0,9740
SUE nach SOC und PT								
SOC: Herzerkrankungen	0,6476	0,7272	0,4414	0,7320	0,3670	0,1277	0,5919	0,9985
PT: Herzinsuffizienz	0,4428	0,5561	0,5006	0,9259	0,8582	0,3467	0,9146	0,7655
PT: Tachykardie ventrikulär	0,8981	0,3413	0,3984	0,1557	0,5129	0,6614	0,1115	0,0573
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,8741	0,5989	0,9379	0,7569	0,5599	0,9352	0,5352	0,0112
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,1411	0,5141	0,5571	0,9133	0,3338	0,8979	0,9659	0,5534
PT: Akute Nierenschädigung	0,1963	0,8145	0,7423	0,5704	0,8875	0,1763	0,2346	0,3542
Schwere UE nach SOC und PT								
SOC: Herzerkrankungen	0,3924	0,8052	0,2885	0,8491	0,2088	0,2342	0,5940	0,8583
PT: Herzinsuffizienz	0,2965	0,7303	0,5374	0,9901	0,5404	0,2607	0,8474	0,9236
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,3431	0,6607	0,8433	0,8992	0,7305	0,1824	0,8024	0,9055
PT: Akute Nierenschädigung	0,0236	0,4659	0,6906	0,8076	0,9951	0,1332	0,7815	0,9219
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,6407	0,2487	0,8157	0,5323	0,4927	0,5834	0,3686	0,8361
Nicht-schwere UE nach SOC und PT								
SOC: Herzerkrankungen	0,2913	0,7448	0,3294	0,3725	0,8707	0,4243	0,5629	0,3684
PT: Herzinsuffizienz	0,8993	0,4808	0,6150	0,8841	0,6787	0,9955	0,5594	0,5265
PT: Hypoglykämie	0,5418	0,9493	0,3811	0,1390	0,7324	0,5018	0,2250	0,1917
PT: Obstipation	0,4756	0,3122	NB ^b	0,7339	0,6041	0,6205	0,8498	0,6766
PT: Schwindelgefühl	0,4378	0,6367	0,7305	0,4121	0,1084	0,2636	0,7443	0,8080
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,1466	0,1170	0,5406	0,4263	0,8876	0,7917	0,0398	0,2089
PT: Ödem peripher	0,3344	0,6242	NB ^b	0,5990	0,8357	0,5407	0,9971	0,1956

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...							
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geographische Region	BMI	NYHA-Klasse	T2DM zu Baseline	eGFR
SOC: Augenerkrankungen	0,0897	0,4397	NB ^b	0,8979	0,9959	0,9899	0,8783	0,5187
a: Die Subgruppenanalyse wird nicht dargestellt, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. b: Aufgrund einer zu geringen Anzahl an Ereignissen in mindestens einem der Subgruppenkategorien nicht berechenbar. BMI: Body Mass Index; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; NB: Nicht berechenbar; NYHA: New York Heart Association; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; UE: Unerwünschtes Ereignis								

Tabelle 4-107: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse - II

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...						
	LVEF	NT-proBNP	Frühere Hospitalisierung aufgrund HF	Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund	Ätiologie der HF	MRA zu Baseline	Vorthherapie mit ARNI
Unerwünschte Ereignisse							
Gesamtrate UE	0,9863	0,1361	0,4624	0,2352	0,0524	0,9393	0,9570
Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	0,6684	0,6340	0,6184	0,1411	0,0491	0,4482	0,9204
Gesamtrate SUE	0,8659	0,1907	0,5526	0,2568	0,4368	0,4737	0,5871
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	0,9180	0,5412	0,4150	0,2694	0,4906	0,3406	0,8335
Gesamtrate schwerer UE	0,7579	0,0260	0,9036	0,0162	0,2883	0,9803	0,8705
Gesamtrate schwerer UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	0,5881	0,7332	0,6610	0,1797	0,6970	0,5072	0,5198
Gesamtrate nicht-schwerer UE	0,8621	0,9641	0,5621	0,3493	0,1212	0,3576	0,5194
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE	0,1254	0,9134	0,6498	0,9191	0,2773	0,1630	0,5977
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund SUE	0,1874	0,5267	0,5683	0,9735	0,2668	0,0816	0,8274
UE, die zum Tod führen	0,6167	0,0827	0,2556	0,0279	0,1005	0,6156	0,5568
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse							
Volumenmangel	0,6476	0,1569	0,0434	0,7388	0,3986	0,2589	0,3722

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...						
	LVEF	NT-proBNP	Frühere Hospitalisierung aufgrund HF	Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund	Ätiologie der HF	MRA zu Baseline	Vortherapie mit ARNI
Renale Ereignisse	0,5104	0,9299	0,3217	0,0137	0,5534	0,8263	0,5935
Schwere Hypoglykämien	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Knochenbrüche	0,8759	0,3979	0,2509	0,8187	0,4718	0,8439	0,8414
Diabetische Ketoazidosen	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
UE, die zur Amputation führen	0,7929	0,1205	0,6602	0,8739	0,8377	0,6192	0,5650
UE, die mit der Gefahr der Amputation einer unteren Extremität einhergehen	0,7474	0,5577	0,0650	0,8460	0,2919	0,8113	0,3303
Fournier-Gangrän	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
UE nach SOC und PT							
SOC: Herzerkrankungen	0,5059	0,6662	0,1487	0,5007	0,2144	0,3229	0,7311
PT: Herzinsuffizienz	0,7853	0,2636	0,1813	0,4589	0,4666	0,4405	0,4369
PT: Diabetes mellitus	0,4324	0,1958	0,1614	0,4786	0,4945	0,1823	0,6136
PT: Hypoglykämie	0,2923	0,7613	0,6570	0,4186	0,2457	0,5337	0,2024
PT: Ödem peripher	0,3213	0,6235	0,4633	0,9503	0,1289	0,2728	0,4512
PT: Obstipation	0,7277	0,6604	0,2824	0,7857	0,5570	0,7367	0,8286
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,8006	0,4004	0,5609	0,0397	0,1605	0,5557	0,2246
SOC: Augenerkrankungen	0,5472	0,1657	0,9553	0,4076	0,2256	0,3397	0,2354
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	0,2063	0,9811	0,9058	0,3148	0,7623	0,9559	0,5954
SUE nach SOC und PT							
SOC: Herzerkrankungen	0,3046	0,4451	0,4655	0,3242	0,9045	0,4020	0,7915
PT: Herzinsuffizienz	0,4967	0,6461	0,8540	0,6862	0,6486	0,7061	0,3448
PT: Tachykardie ventrikulär	0,3970	0,6340	0,2182	0,3218	0,1303	0,4793	0,8974
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,7493	0,5868	0,6274	0,0150	0,7938	0,2007	0,5234
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,3488	0,5662	0,3688	0,7777	0,8584	0,8857	0,7624
PT: Akute Nierenschädigung	0,2781	0,4078	0,0186	0,9586	0,8673	0,2510	0,4939

Endpunkt	p-Wert für Interaktion mit Behandlung und ...						
	LVEF	NT-proBNP	Frühere Hospitalisierung aufgrund HF	Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund	Ätiologie der HF	MRA zu Baseline	Vortherapie mit ARNI
Schwere UE nach SOC und PT							
SOC: Herzerkrankungen	0,2748	0,7547	0,9837	0,0613	0,4176	0,1013	0,9408
PT: Herzinsuffizienz	0,6022	0,3189	0,6990	0,2279	0,8533	0,2981	0,5052
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,0171	0,2320	0,5723	0,2289	0,8925	0,5130	0,2585
PT: Akute Nierenschädigung	0,0395	0,1188	0,3800	0,1901	0,6620	0,1311	0,6158
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,5149	0,9133	0,6867	0,4998	0,3844	0,4496	0,1382
Nicht-schwere UE nach SOC und PT							
SOC: Herzerkrankungen	0,8624	0,6483	0,1182	0,9654	0,4948	0,8889	0,6484
PT: Herzinsuffizienz	0,7195	0,2764	0,0524	0,5911	0,6111	0,1443	0,6117
PT: Hypoglykämie	0,3876	0,5891	0,8258	0,2551	0,4546	0,5306	0,2018
PT: Obstipation	0,8214	0,7269	0,3104	0,7573	0,6226	0,7859	0,7997
PT: Schwindelgefühl	0,9094	0,1390	0,1676	0,1476	0,2723	0,6327	0,5289
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,8445	0,4379	0,2449	0,0485	0,2602	0,8982	0,5734
PT: Ödem peripher	0,2854	0,5674	0,5232	0,8929	0,0978	0,3347	0,4870
SOC: Augenerkrankungen	0,5028	0,1330	0,9840	0,3275	0,2222	0,4290	0,2841
a: Die Subgruppenanalyse wird nicht dargestellt, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; EKG: Elektrokardiogramm; HF: Herzinsuffizienz; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis							

Für die unerwünschten Ereignisse ergeben sich Effektmodifikationen hinsichtlich Alter, BMI, NYHA-Klasse, T2DM, eGFR, LVEF, NT-proBNP, früherer Hospitalisierung aufgrund HF, Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund und Ätiologie der HF. Für die restlichen Subgruppen ergeben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)							
Ätiologie der HF							
Ischämisch	1314	706 (53,7)	1356	716 (52,8)	1,02 [0,95; 1,09]; 0,6362	1,04 [0,89; 1,21]; 0,6193	0,01 [-0,03; 0,05]; 0,6211
Nicht-Ischämisch / Unbekannt	1054	541 (51,3)	1012	567 (56,0)	0,91 [0,84; 0,99]; 0,0254	0,82 [0,69; 0,98]; 0,0285	-0,05 [-0,09; -0,01]; 0,0277
Gesamtrate schwerer UE							
NYHA-Klasse							
II	1601	306 (19,1)	1595	398 (25,0)	0,77 [0,67; 0,88]; <0,0001	0,71 [0,60; 0,85]; <0,0001	-0,06 [-0,08; -0,03]; 0,0001
III/IV	767	245 (31,9)	773	235 (30,4)	1,03 [0,89; 1,20]; 0,6856	1,05 [0,85; 1,31]; 0,6466	0,01 [-0,03; 0,06]; 0,6026
NT-proBNP							
≤ Median	1191	175 (14,7)	1178	231 (19,6)	0,74 [0,62; 0,89]; 0,0012	0,70 [0,57; 0,87]; 0,0013	-0,05 [-0,08; -0,02]; 0,0025
> Median	1176	376 (32,0)	1189	402 (33,8)	0,95 [0,84; 1,06]; 0,3534	0,92 [0,78; 1,10]; 0,3559	-0,02 [-0,06; 0,02]; 0,3600
Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund							
Ja	569	145 (25,5)	558	131 (23,5)	1,08 [0,88; 1,33]; 0,4544	1,11 [0,85; 1,46]; 0,4482	0,02 [-0,03; 0,07]; 0,4396
Nein	1799	406 (22,6)	1810	502 (27,7)	0,81 [0,73; 0,91]; 0,0003	0,76 [0,65; 0,88]; 0,0004	-0,05 [-0,08; -0,02]; 0,0005
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE							
BMI							
<30 kg/m ²	1533	82 (5,3)	1531	69 (4,5)	1,18 [0,87; 1,62]; 0,2887	1,20 [0,86; 1,66]; 0,2856	0,01 [-0,01; 0,03]; 0,2261
≥30 kg/m ²	833	29 (3,5)	837	47 (5,6)	0,62 [0,39; 0,97]; 0,0376	0,60 [0,38; 0,97]; 0,0373	-0,02 [-0,04; 0,00]; 0,0366

Aus- prägung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
UE, die zum Tod führen							
NYHA-Klasse							
II	1601	128 (8,0)	1595	196 (12,3)	0,65 [0,53; 0,81]; <0,0001	0,62 [0,49; 0,79]; <0,0001	-0,04 [-0,06; -0,02]; 0,0001
III/IV	767	158 (20,6)	773	137 (17,7)	1,15 [0,93; 1,41]; 0,1898	1,19 [0,92; 1,53]; 0,1833	0,03 [-0,01; 0,07]; 0,1662
Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund							
Ja	569	83 (14,6)	558	71 (12,7)	1,14 [0,85; 1,53]; 0,3739	1,17 [0,83; 1,64]; 0,3695	0,02 [-0,02; 0,06]; 0,3497
Nein	1799	203 (11,3)	1810	262 (14,5)	0,78 [0,66; 0,93]; 0,0044	0,75 [0,62; 0,91]; 0,0044	-0,03 [-0,05; -0,01]; 0,0048
Die Effektmaße wurden mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe und T2DM-Status zu Studienbeginn als Kovariaten mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung des ARR analysiert. Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression (Log-Link) mit Faktoren für T2DM-Status zu Studienbeginn, der relevanten Subgruppe, Behandlungsgruppe und der Interaktion aus Behandlungsgruppe und der relevanten Subgruppe berechnet.							
ARR: Absolute Risikoreduktion; EKG: Elektrokardiogramm; HF: Herzinsuffizienz; KI: Konfidenzintervall; NYHA: New York Heart Association; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; UE: Unerwünschtes Ereignis							

Für Patienten mit nicht-ischämischer bzw. unbekannter Ätiologie der Herzinsuffizienz ergibt sich bezüglich der Gesamtrate UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,91 [0,84; 0,99]; p-Wert: 0,0254). Für Patienten mit ischämischer Ätiologie der Herzinsuffizienz zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,02 [0,95; 1,09]; p-Wert: 0,6362).

Für Patienten mit NYHA-Klasse II ergibt sich bezüglich der Gesamtrate an schweren UE ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,77 [0,67; 0,88]; p-Wert: <0,0001). Für Patienten mit NYHA-Klasse III/IV zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,03 [0,89; 1,20]; p-Wert: 0,6856).

Für Patienten mit NT-proBNP ≤ Median ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,74 [0,62; 0,89]; p-Wert: 0,0012). Bei Patienten mit NT-proBNP > Median zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,95 [0,84; 1,06]; p-Wert: 0,3534).

Bei Patienten ohne Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund ergibt sich für die Gesamtrate an schweren UE ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,81 [0,73; 0,91]; p-Wert: 0,0003). Für Patienten mit Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,08 [0,88; 1,33]; p-Wert: 0,4544).

Für Patienten mit einem BMI von ≥ 30 kg/m² ergibt sich bezüglich der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,62 [0,39; 0,97]; p-Wert: 0,0376). Für Patienten mit einem BMI von < 30 kg/m² zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,18 [0,87; 1,62]; p-Wert: 0,2887).

Bei Patienten mit NYHA-Klasse II ergibt sich bezüglich der UE, die zum Tod führen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,65 [0,53; 0,81]; p-Wert: $< 0,0001$). Für Patienten mit NYHA-Klasse III/IV zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,15 [0,93; 1,41]; p-Wert: 0,1898).

Für Patienten ohne Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund ergibt sich bezüglich der UE, die zum Tod führen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,78 [0,66; 0,93]; p-Wert: 0,0044). Bei Patienten mit Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,14 [0,85; 1,53]; p-Wert: 0,3739).

Tabelle 4-109: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus- prägung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Volumenmangel							
Frühere Hospitalisierung aufgrund HF							
Ja	1123	92 (8,2)	1126	67 (6,0)	1,38 [1,02; 1,87]; 0,0373	1,41 [1,02; 1,96]; 0,0373	0,02 [0,00; 0,04]; 0,0396
Nein	1245	86 (6,9)	1242	95 (7,6)	0,90 [0,68; 1,20]; 0,4742	0,90 [0,66; 1,21]; 0,4741	-0,01 [-0,03; 0,01]; 0,4741

Aus- prägung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
Renale Ereignisse							
Alter							
≤65 Jahre	1029	63 (6,1)	997	48 (4,8)	1,26 [0,88; 1,82]; 0,2093	1,28 [0,87; 1,89]; 0,2063	0,01 [-0,01; 0,03]; 0,1725
>65 Jahre	1339	90 (6,7)	1371	122 (8,9)	0,76 [0,59; 0,99]; 0,0392	0,74 [0,56; 0,98]; 0,0375	-0,02 [-0,04; 0,00]; 0,0265
Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund							
Ja	569	46 (8,1)	558	31 (5,6)	1,45 [0,93; 2,25]; 0,0971	1,49 [0,93; 2,39]; 0,0969	0,02 [-0,01; 0,05]; 0,1060
Nein	1799	107 (5,9)	1810	139 (7,7)	0,78 [0,61; 0,99]; 0,0407	0,76 [0,59; 0,99]; 0,0400	-0,02 [-0,03; 0,00]; 0,0369
Die Effektmaße wurden mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe und T2DM-Status zu Studienbeginn als Kovariaten mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung des ARR analysiert. Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression (Log-Link) mit Faktoren für T2DM-Status zu Studienbeginn, der relevanten Subgruppe, Behandlungsgruppe und der Interaktion aus Behandlungsgruppe und der relevanten Subgruppe berechnet.							
ARR: Absolute Risikoreduktion; EKG: Elektrokardiogramm; HF: Herzinsuffizienz; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Für Patienten mit früherer Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz ergibt sich hinsichtlich Volumenmangel ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 1,38 [1,02; 1,87]; p-Wert: 0,0373). Für Patienten ohne frühere Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,90 [0,68; 1,20]; p-Wert: 0,4742).

Für Patienten >65 Jahre ergibt sich bezüglich der renalen Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,76 [0,59; 0,99]; p-Wert: 0,0392). Für Patienten ≤65 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,26 [0,88; 1,82]; p-Wert: 0,2093).

Bei Patienten ohne Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund ergibt sich hinsichtlich der renalen Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,78 [0,61; 0,99]; p-Wert: 0,0407). Für Patienten mit Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,45 [0,93; 2,25]; p-Wert: 0,0971).

Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus- prägung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
<i>Jeglicher PT</i>							
Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund							
Ja	569	36 (6,3)	558	35 (6,3)	1,01 [0,64; 1,58]; 0,9624	1,00 [0,62; 1,63]; 0,9858	-0,01 [-0,03; 0,02]; 0,6988
Nein	1799	86 (4,8)	1810	148 (8,2)	0,59 [0,45; 0,76]; <0,0001	0,56 [0,43; 0,74]; <0,0001	-0,03 [-0,05; -0,02]; <0,0001
Die Effektmaße wurden mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe und T2DM-Status zu Studienbeginn als Kovariaten mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung des ARR analysiert. Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression (Log-Link) mit Faktoren für T2DM-Status zu Studienbeginn, der relevanten Subgruppe, Behandlungsgruppe und der Interaktion aus Behandlungsgruppe und der relevanten Subgruppe berechnet.							
MedDRA Version 22.0							
ARR: Absolute Risikoreduktion; EKG: Elektrokardiogramm; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SOC: System Organ Class; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Für Patienten ohne Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund ergibt sich bezüglich der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,59 [0,45; 0,76]; p-Wert: <0,0001). Für Patienten mit Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,01 [0,64; 1,58]; p-Wert: 0,9624).

Tabelle 4-111: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus- prägung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
<i>Jeglicher PT</i>							
eGFR							
<60 mL/ min/1,73m ²	960	22 (2,3)	962	53 (5,5)	0,41 [0,25; 0,68]; 0,0004	0,40 [0,24; 0,67]; 0,0004	-0,03 [-0,05; -0,02]; 0,0002

Ausprägung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
≥ 60 mL/ min/1,73m ²	1407	35 (2,5)	1405	35 (2,5)	0,98 [0,62; 1,56]; 0,9483	0,98 [0,61; 1,58]; 0,9479	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9358
Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund							
Ja	569	20 (3,5)	558	15 (2,7)	1,31 [0,68; 2,53]; 0,4201	1,31 [0,66; 2,59]; 0,4362	0,00 [-0,02; 0,02]; 0,9025
Nein	1799	37 (2,1)	1810	73 (4,0)	0,51 [0,35; 0,75]; 0,0007	0,50 [0,33; 0,75]; 0,0007	-0,02 [-0,03; -0,01]; 0,0006
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
PT: Akute Nierenschädigung							
Frühere Hospitalisierung aufgrund HF							
Ja	1123	18 (1,6)	1126	23 (2,0)	0,79 [0,43; 1,45]; 0,4432	0,78 [0,42; 1,46]; 0,4416	-0,01 [-0,02; 0,01]; 0,3557
Nein	1245	5 (0,4)	1242	23 (1,9)	0,22 [0,08; 0,56]; 0,0018	0,21 [0,08; 0,56]; 0,0017	-0,01 [-0,02; -0,01]; 0,0012
Die Effektmaße wurden mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe und T2DM-Status zu Studienbeginn als Kovariaten mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung des ARR analysiert. Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression (Log-Link) mit Faktoren für T2DM-Status zu Studienbeginn, der relevanten Subgruppe, Behandlungsgruppe und der Interaktion aus Behandlungsgruppe und der relevanten Subgruppe berechnet.							
MedDRA Version 22.0							
ARR: Absolute Risikoreduktion; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; HF: Herzinsuffizienz; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SOC: System Organ Class; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Für Patienten mit eGFR < 60 mL/min/1,73m² ergibt sich bezüglich der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,41 [0,25; 0,68]; p-Wert: 0,0004). Für Patienten mit eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m² zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,98 [0,62; 1,56]; p-Wert: 0,9483).

Für Patienten ohne Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund ergibt sich bezüglich der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,51 [0,35; 0,75]; p-Wert: 0,0007). Für Patienten mit Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,31 [0,68; 2,53]; p-Wert: 0,4201).

Für Patienten ohne frühere Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz ergibt sich bezüglich dem PT akute Nierenschädigung ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von

Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,22 [0,08; 0,56]; p-Wert: 0,0018). Für Patienten mit früherer Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,79 [0,43; 1,45]; p-Wert: 0,4432).

Tabelle 4-112: Subgruppenergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus- prägung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
<i>Jeglicher PT</i>							
LVEF							
≤ Median	1226	25 (2,0)	1236	31 (2,5)	0,81 [0,48; 1,37]; 0,4406	0,81 [0,48; 1,38]; 0,4401	0,00 [-0,02; 0,01]; 0,4370
> Median	1142	8 (0,7)	1132	29 (2,6)	0,27 [0,13; 0,59]; 0,0011	0,27 [0,12; 0,59]; 0,0010	-0,02 [-0,03; -0,01]; 0,0014
PT: Akute Nierenschädigung							
Alter							
≤65 Jahre	1029	10 (1,0)	997	10 (1,0)	0,96 [0,40; 2,30]; 0,9275	0,96 [0,40; 2,32]; 0,9261	0,00 [-0,01; 0,01]; 0,8018
>65 Jahre	1339	6 (0,4)	1371	26 (1,9)	0,24 [0,10; 0,57]; 0,0014	0,23 [0,10; 0,57]; 0,0014	-0,01 [-0,02; -0,01]; 0,0011
LVEF							
≤ Median	1226	13 (1,1)	1236	19 (1,5)	0,69 [0,34; 1,39]; 0,3013	0,69 [0,34; 1,40]; 0,3010	0,00 [-0,01; 0,00]; 0,3006
> Median	1142	3 (0,3)	1132	17 (1,5)	0,17 [0,05; 0,59]; 0,0052	0,17 [0,05; 0,59]; 0,0050	- [-; -]; -
Die Effektmaße wurden mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe und T2DM-Status zu Studienbeginn als Kovariaten mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung des ARR analysiert. Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression (Log-Link) mit Faktoren für T2DM-Status zu Studienbeginn, der relevanten Subgruppe, Behandlungsgruppe und der Interaktion aus Behandlungsgruppe und der relevanten Subgruppe berechnet.							
MedDRA Version 22.0							
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SOC: System Organ Class; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Für Patienten mit LVEF > Median ergibt sich bezüglich der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,27 [0,13; 0,59]; p-Wert: 0,0011). Für Patienten mit LVEF ≤ Median zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,81 [0,48; 1,37]; p-Wert: 0,4406).

Für Patienten >65 Jahre ergibt sich bezüglich dem PT akute Nierenschädigung ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,24 [0,10; 0,57]; p-Wert: 0,0014). Für Patienten ≤65 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,96 [0,40; 2,30]; p-Wert: 0,9275).

Für Patienten mit LVEF > Median ergibt sich bezüglich dem PT akute Nierenschädigung ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,17 [0,05; 0,59]; p-Wert: 0,0052). Für Patienten mit LVEF ≤ Median zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,69 [0,34; 1,39]; p-Wert: 0,3013).

Tabelle 4-113: Subgruppenergebnisse für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Jeglicher PT							
T2DM zu Baseline							
Ja	1073	60 (5,6)	1063	65 (6,1)	0,92 [0,65; 1,29]; 0,6144	0,91 [0,63; 1,31]; 0,6152	0,00 [-0,02; 0,02]; 0,6288
Nein	1295	37 (2,9)	1305	70 (5,4)	0,53 [0,36; 0,79]; 0,0016	0,52 [0,35; 0,78]; 0,0016	-0,02 [-0,04; -0,01]; 0,0017
Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund							
Ja	569	29 (5,1)	558	25 (4,5)	1,14 [0,68; 1,92]; 0,6265	1,14 [0,66; 1,97]; 0,6394	0,00 [-0,02; 0,03]; 0,9005
Nein	1799	68 (3,8)	1810	110 (6,1)	0,62 [0,46; 0,84]; 0,0017	0,61 [0,45; 0,83]; 0,0016	-0,02 [-0,04; -0,01]; 0,0008

Aus- prägung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)			
Die Effektmaße wurden mittels logistischer Regression mit Behandlungsgruppe und T2DM-Status zu Studienbeginn als Kovariaten mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung des ARR analysiert. Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression (Log-Link) mit Faktoren für T2DM-Status zu Studienbeginn, der relevanten Subgruppe, Behandlungsgruppe und der Interaktion aus Behandlungsgruppe und der relevanten Subgruppe berechnet.							
MedDRA Version 22.0							
ARR: Absolute Risikoreduktion; EKG: Elektrokardiogramm; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SOC: System Organ Class; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Für Patienten ohne T2DM zu Baseline ergibt sich bezüglich der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,53 [0,36; 0,79]; p-Wert: 0,0016). Für Patienten mit T2DM zu Baseline zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,92 [0,65; 1,29]; p-Wert: 0,6144).

Für Patienten ohne Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund ergibt sich bezüglich der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,62 [0,46; 0,84]; p-Wert: 0,0017). Für Patienten mit Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,14 [0,68; 1,92]; p-Wert: 0,6265).

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienbericht	Studienregistereintrag	Publikation
DAPA-HF	(AstraZeneca GmbH, 2019)	ClinicalTrials.gov NCT03036124 (ClinicalTrials.gov, 2020) WHO-ICTRP EUCTR2016-003897-41-SE (ICTRP, 2019b), EUCTR2016-003897-41-DE, (ICTRP, 2019a), JPRN-JapicCTI-173524 (ICTRP, 2020b), NCT03036124 (ICTRP, 2020a) EU-CTR 2016-003897-41 (EU-CTR, 0000)	(McMurray et al., 2019a; McMurray et al., 2019b; McMurray et al., 2019c; Dewan et al., 2020; Docherty et al., 2020a; Docherty et al., 2020b; Jackson et al., 2020; Kosiborod et al., 2020; Martinez et al., 2020; Petrie et al., 2020; Serenelli et al., 2020; Solomon et al., 2020)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-114: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-115: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-116: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers

- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-119: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-120: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-121: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-122: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-123: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Mit der Studie DAPA-HF liegt ein direkter Vergleich zwischen Dapagliflozin+SoC und der zVT Placebo+SoC in der Therapie von Patienten mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion vor. Die DAPA-HF Studienpopulation umfasst Patienten im Alter ≥ 18 Jahre mit Diagnose einer symptomatischen, chronischen HFrEF (NYHA-Klasse II-IV und LVEF $\leq 40\%$), die seit mindestens zwei Monaten besteht und optimal mit einer pharmakologischen Therapie behandelt wird. Bei der Studie DAPA-HF handelt es sich um eine multizentrische (410 Zentren mit über 4.700 Patienten), randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Die Gesamtbeobachtungsdauer betrug in jeder Behandlungsgruppe insgesamt etwa 3.500 Patientenjahre mit einer medianen Behandlungsdauer in beiden Gruppen von über 17,5 Monaten. Damit liegt Evidenz über knapp 7.000 Patientenjahre vor.

Die Patienten wurden randomisiert und mit Dapagliflozin (10 mg/Tag) oder Placebo, jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie mit SoC, für eine Dauer von bis zu 28 Monaten behandelt. SoC ist dabei definiert als patientenindividuelle Hintergrundtherapie gemäß relevanten Leitlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten sowie bei Bedarf des T2DM.

Verzerrungspotenzial/Validität der Endpunkte

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte sowie sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass ein identischer Behandlungs- und Bewertungsprozess der Patienten in den beiden Behandlungsgruppen gewährleistet war. Die kardiovaskulären Zielereignisse, einschließlich aller relevanten Zielereignisse für den primären Endpunkt kardiovaskulärer Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes Komitee (Clinical Event Committee) bewertet. Die Randomisierung erfolgte durch geeignete Methoden, sodass die Verteilung der Patienten hinsichtlich prognostischer Faktoren auf die vergleichenden Studienarme adäquat war. Das Verzerrungspotenzial kann sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft werden (Abschnitt 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3). Demnach liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und stellen, wie in Abschnitt 4.2.5.2 begründet, patientenrelevante Endpunkte dar. Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist somit insgesamt als hoch einzuschätzen. Zur Ableitung des Zusatznutzens für die Studie DAPA-HF wird für Forxiga® die gesamte Studienpopulation herangezogen.

Die in diesem Dossier zur Nutzenbewertung dargestellten Analysen und die daraus abgeleiteten Aussagen basieren methodisch auf den Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 6.0 (IQWiG, 2020). Ein wesentlicher Bestandteil dieser Methodik ist die Darstellung des (Zusatz-)Nutzens anhand von Effektschätzern aus den Einzelstudien inklusive Angabe von 95%-KI, nominellen p-Werten statistischer Testverfahren und „statistischer Signifikanz“ der Ergebnisse basierend auf den nominellen p-Werten bzw. den 95%-KI, ohne dass eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests erfolgte.

Aufgrund der Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte der RCT DAPA-HF haben die erbrachten Nachweise zum Nutzen von Dapagliflozin+SoC im Vergleich zu Placebo+SoC eine hohe Validität und Aussagekraft.

Für die multizentrische Studie DAPA-HF können aufgrund der hohen Patientenzahl (N=4.744), der statistisch signifikanten und deutlich gleichgerichteten Ergebnisse, Aussagen abgeleitet werden, die gemäß IQWiG-Methodik als Beleg zu werten sind (IQWiG, 2020).

Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen aus einer Studie

Laut den Allgemeinen Methoden Version 6.0 des IQWiG sind bei der Beurteilung der Aussagesicherheit zur Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen besondere Anforderungen zu erfüllen (IQWiG, 2020). In der Regel sind dafür gleichgerichtete Ergebnisse von zwei RCT erforderlich. Liegt nur eine Studie vor, so kann im Ausnahmefall auch hier ein Beleg für eine spezifische (Teil-) Population abgeleitet werden, wenn ein Studienbericht gemäß den ICH-Richtlinien vorliegt, die sonstigen für einen Beleg geforderten Bedingungen, und weitere, vom IQWiG definierte Anforderungen erfüllt sind. Diese sind u. a. das Vorliegen einer multizentrischen Studie mit ≥ 10 Zentren, mindestens 1.000 eingeschlossene Patienten in jedem Studienarm, die interne Konsistenz der Ergebnisse (homogene Effektschätzer in Teilpopulationen) sowie das Vorliegen von Auswertungen für alle relevanten Endpunkte für diese Teilpopulationen. Die genannten Anforderungen erfüllt die vorliegende Studie DAPA-HF vollständig. Die Studie DAPA-HF kann als Einzelstudie zur Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen herangezogen werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Herzinsuffizienz ist eine chronisch progrediente Erkrankung, deren Häufigkeit mit dem Alter zunimmt und die zu einer Verringerung der Lebensqualität führt. Im Verlauf der Erkrankung steigt aufgrund kardialer Dekompensation das Risiko einer stationären Behandlung. Im Jahr 2017 wurde die Herzinsuffizienz mit 511 Fällen auf 100.000 Einwohner als häufigste Einzeldiagnose stationär behandelter Patienten in Deutschland ermittelt (Deutsche Herzstiftung e.V., 2018). Allein 2017 verstarben in Deutschland 38.187 Menschen an Herzinsuffizienz (ICD-10 I50) (Statistisches Bundesamt (DESTATIS), 2019). Mit der Zulassung von Dapagliflozin zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion steht den Patienten nun eine neue, die Prognose verbessernde Therapieoption zur Verfügung, deren Zusatznutzen im Vergleich zu einer patientenindividuellen Standardtherapie im vorliegenden Dossier gezeigt wird.

Zur Nutzenbewertung wird die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3b-Studie DAPA-HF herangezogen. Die Studie schloss erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

ein. Die Behandlung erfolgte mit 10 mg/Tag Dapagliflozin oder Placebo, jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuellen Standardtherapie (SoC). Somit entspricht die Studie vollumfänglich dem zugelassenen Anwendungsgebiet. Die Patienten wurden zulassungskonform behandelt, und die Studie ermöglicht einen direkten Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zVT. Wie im Abschnitt 4.4.1 dargelegt, ist die Studie DAPA-HF für die Ableitung von Zusatznutzenaussagen geeignet, bei denen die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Beleg eingestuft werden kann.

Zusammenfassung des Zusatznutzens

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens sind für jeden Endpunkt mit statistisch signifikantem Ergebnis basierend auf den Ergebnissen der Studie DAPA-HF in Tabelle 4-125 zusammengefasst.

Tabelle 4-125: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC vs. Placebo+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtmortalität (Zeit bis zum Ereignis)	HR: 0,83 [0,71; 0,97]; 0,0217	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Kardiovaskulärer Tod (Zeit bis zum Ereignis)	HR: 0,82 [0,69; 0,98]; 0,0294	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Kardiovaskuläre Morbidität		
Zeit bis zum ersten Erreichen des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,74 [0,65; 0,85]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,70 [0,59; 0,83]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten notfallmäßigen Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,43 [0,20; 0,90]; 0,0213	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,75 [0,66; 0,85]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,75 [0,65; 0,85]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC vs. Placebo+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,75 [0,66; 0,85]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik, die eine anhaltende Therapieintensivierung zur Folge hat	HR: 0,74 [0,63; 0,87]; 0,0003	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Renale Morbidität		
Zeit bis zur Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels	HR: 0,55 [0,38; 0,80]; 0,0014	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Hospitalisierung		
Anteil an Patienten mit Hospitalisierung aus jeglichem Grund	RR: 0,88 [0,82; 0,95]; 0,0015	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Neudiagnose von Typ-2-Diabetes		
Anteil an Patienten mit einer Neudiagnose von Typ-2-Diabetes bei Patienten ohne Typ-2-Diabetes zu Studienbeginn	RR: 0,69 [0,51; 0,94]; 0,0200	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
PGIC und PGIS		
Anteil an Patienten ohne Verschlechterung im PGIS	RR: 1,04 [1,01; 1,08]; 0,0133	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
EQ-VAS		
EQ-VAS	MWD: 0,83 [0,08; 1,58]; 0,0292 SMD ^a : 0,07 [0,01; 0,13]	Vorteil, nicht klinisch relevant
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
KCCQ-OSS ^b	MWD: 1,87 [1,08; 2,66]; <0,0001	Zusatznutzen wird von den Responder-Analysen abgeleitet
KCCQ-TSS ^b	MWD: 2,09 [1,27; 2,91]; <0,0001	
KCCQ-OSS (Verbesserung um 5 Punkte)	RR: 1,08 [1,02; 1,14]; 0,0092	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
KCCQ-OSS (Verschlechterung um 5 Punkte)	RR: 0,83 [0,76; 0,92]; 0,0004	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
KCCQ-TSS (Verbesserung um 5 Punkte)	RR: 1,08 [1,03; 1,14]; 0,0033	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
KCCQ-TSS (Verschlechterung um 5 Punkte)	RR: 0,85 [0,78; 0,94]; 0,0013	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate UE ^c	RR: 0,95 [0,91; 0,99]; 0,0281	Vorteil, nicht klinisch relevant

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC vs. Placebo+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtrate SUE	RR: 0,90 [0,84; 0,96]; 0,0027	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesamtrate SUE unter Ausschluss von Folgekomplikationen ^d	RR: 0,90 [0,83; 0,99]; 0,0252	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesamtrate schwerer UE ^c	RR: 0,87 [0,79; 0,96]; 0,0050	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesamtrate schwerer UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen ^{c, d}	RR: 0,86 [0,76; 0,99]; 0,0327	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
UE, die zum Tod führen	RR: 0,86 [0,74; 0,99]; 0,0418	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Schwerwiegende renale Ereignisse	RR: 0,59 [0,39; 0,87]; 0,0080	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schwere renale Ereignisse	RR: 0,57 [0,36; 0,91]; 0,0172	
UE, die mit der Gefahr der Amputation einer unteren Extremität einhergehen	RR: 1,29 [1,03; 1,63]; 0,0297	Kein klinisch relevanter Unterschied
UE nach SOC und PT^c		
SOC: Herzerkrankungen	RR: 0,82 [0,75; 0,89]; <0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Herzinsuffizienz	RR: 0,73 [0,64; 0,83]; <0,0001	
PT: Diabetes mellitus	RR: 0,61 [0,38; 0,99]; 0,0434	
PT: Hypoglykämie	RR: 0,50 [0,26; 0,94]; 0,0322	
PT: Ödem peripher	RR: 0,45 [0,23; 0,86]; 0,0158	
PT: Obstipation	RR: 0,32 [0,15; 0,68]; 0,0030	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR: 0,67 [0,54; 0,83]; 0,0004	
SOC: Augenerkrankungen	RR: 0,45 [0,27; 0,74]; 0,0017	
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	RR: 0,59 [0,37; 0,96]; 0,0324	
SUE nach SOC und PT		
SOC: Herzerkrankungen	RR: 0,82 [0,74; 0,91]; <0,0001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Herzinsuffizienz	RR: 0,75 [0,64; 0,87]; 0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
PT: Tachykardie ventrikulär	RR: 0,63 [0,41; 0,96]; 0,0334	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR: 0,65 [0,47; 0,90]; 0,0096	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	RR: 0,66 [0,47; 0,92]; 0,0155	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC vs. Placebo+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
PT: Akute Nierenschädigung	RR: 0,50 [0,30; 0,82]; 0,0063	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Nicht-schwere UE nach SOC und PT^c		
SOC: Herzerkrankungen	RR: 0,80 [0,72; 0,90]; <0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Herzinsuffizienz	RR: 0,73 [0,62; 0,87]; 0,0003	
PT: Hypoglykämie	RR: 0,50 [0,26; 0,97]; 0,0391	
PT: Obstipation	RR: 0,33 [0,16; 0,71]; 0,0042	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR: 0,72 [0,56; 0,93]; 0,0113	
PT: Ödem peripher	RR: 0,46 [0,24; 0,89]; 0,0216	
SOC: Augenerkrankungen	RR: 0,42 [0,25; 0,70]; 0,0009	
PT: Schwindelgefühl	RR: 1,63 [1,01; 2,62]; 0,0439	Kein klinisch relevanter Unterschied
Schwere UE nach SOC und PT^c		
SOC: Herzerkrankungen	RR: 0,77 [0,67; 0,88]; 0,0002	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Herzinsuffizienz	RR: 0,67 [0,54; 0,82]; 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	RR: 0,55 [0,36; 0,84]; 0,0053	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Akute Nierenschädigung	RR: 0,44 [0,25; 0,80]; 0,0067	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR: 0,51 [0,33; 0,79]; 0,0028	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a: Falls weder eine etablierte Irrelevanzschwelle für den Gruppenmittelwertunterschied noch Responder-Analysen vorlagen, wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD, Hedges' g) zur Beurteilung der klinischen Relevanz herangezogen.</p> <p>b: Analyse über den kompletten Studienverlauf. Der LS Mean wird pro Behandlungsarm über alle Visiten berechnet.</p> <p>c: Nicht vollständig erfasst, daher hohes Verzerrungspotenzial.</p> <p>d: Folgekomplikationen, die innerhalb der Wirksamkeitsanalysen zu dem primären kardiovaskulären Endpunkt, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder zu den sekundären und explorativen renalen Endpunkten adjudiziert wurden, wurden im Rahmen dieser Analysen ausgeschlossen, um eine sinnhafte Interpretation der UE ohne Doppelzählungen zu ermöglichen.</p> <p>EQ-VAS: Euro Quality of Life - visuelle Analogskala; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; OSS: Overall summary score; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSS: Total symptom score; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Mortalität

Für die **Gesamtmortalität** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,83 [0,71; 0,97]). In der Studie DAPA-HF verstarben 276 Patienten (11,6%) der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und 329 Patienten (13,9%) der Placebo+SoC-Gruppe. Dies entspricht einer 17%igen relativen Risikoreduktion und einer NNT von 45. Der Effekt von Dapagliflozin konnte zusätzlich zu einer gemäß lokaler Leitlinien patientenindividuell optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz gezeigt werden. Auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für den **kardiovaskulären Tod** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,82 [0,69; 0,98]). Ein Ereignis trat bei 227 Patienten (9,6%) in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 273 Patienten (11,5%) in der Placebo+SoC-Gruppe auf. Dies entspricht einer 18%igen relativen Risikoreduktion und einer NNT von 52. Auf Basis der Gesamtstudienpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Angesichts der schlechten Prognose der Herzinsuffizienz - die 5-Jahres-Mortalität liegt bei etwa 50% (Zarrinkoub et al., 2013; Taylor et al., 2017) - ist die im Rahmen der DAPA-HF Studie gezeigte Überlegenheit von Dapagliflozin für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Tod, insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, von hoher Patientenrelevanz. Die Vorteile zugunsten von Dapagliflozin konnten überdies bei Patienten gezeigt werden, die bereits eine patientenindividuell optimierte Hintergrundtherapie der Herzinsuffizienz erhielten. Zu Baseline wurden rund 94% der Patienten der DAPA-HF Studie mit einem ACE-Hemmer oder ARB, 96% der Patienten mit einem Betablocker und 71% der Patienten mit MRA behandelt.

Ein **renaler Tod** trat bei keinem der Patienten in der Dapagliflozin+SoC-Behandlungsgruppe und bei einem Patienten der Placebo+SoC-Behandlungsgruppe auf. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

Morbidität

Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität

Für die **Zeit bis zum ersten Erreichen des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,74 [0,65; 0,85]). Ein Ereignis trat bei 16,3% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 21,2% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe auf. Dies entspricht einer NNT von 21. Dies stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**. Für den kombinierten primären Endpunkt konnte bereits ab Tag 28 ein signifikanter Effekt zugunsten der Patienten der

Dapagliflozin+SoC-Gruppe gezeigt werden (Sabatine et al., 2019). Dieses Ergebnis unterstreicht den erheblichen Zusatznutzen einer Therapie mit Dapagliflozin+SoC.

Für die Zeit bis zur ersten **Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,70 [0,59; 0,83]). Bei 9,7% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 13,4% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe trat ein Ereignis auf. Dies entspricht einer 30%igen relativen Risikoreduktion und einer NNT von 28.

Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz gehen mit einer solch starken Verschlechterung der Erkrankung einher, dass der Patient stationär behandelt werden muss. Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz stellen schwerwiegende Ereignisse dar, insbesondere da sie mit einer drastischen Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptomatik und einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko in den Folgemonaten einhergehen. Das Mortalitätsrisiko nach einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ist hierbei um das ca. 4,5-fache erhöht (Solomon et al., 2007).

Kennzeichnend für den progressiven Verlauf der Herzinsuffizienz sind insbesondere auch die im Verlauf der Erkrankung wiederkehrenden Hospitalisierungen aufgrund der Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Das Mortalitätsrisiko erhöht sich mit jeder zusätzlichen Re-Hospitalisierung weiter, mit einem kumulativen inkrementellen Risiko von ca. 30% für einen frühzeitigen Tod im Zusammenhang mit einer zweiten oder dritten HF-Hospitalisierung (Solomon et al., 2007). Es wird davon ausgegangen, dass rund 25% der Patienten innerhalb von 30 Tagen nach Erstentlassung erneut ins Krankenhaus eingewiesen werden (Krumholz et al., 2009; Dharmarajan et al., 2013). Re-Hospitalisierungen beeinträchtigen den Patienten sowohl aufgrund der weiteren Verschlechterung der krankheitsspezifischen Symptome als auch aufgrund des Krankenhausaufenthalts per se, da hierdurch die Teilhabe am alltäglichen Leben sowie die Lebensqualität stark eingeschränkt werden. Auch der Anteil an Patienten mit wiederkehrenden Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz war in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe niedriger als in der Placebo+SoC-Gruppe: 3,0% der Patienten im Dapagliflozin+SoC-Behandlungsarm bzw. 4,0% der Patienten im Placebo+SoC-Behandlungsarm mussten erneut aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert werden. In der Placebo+SoC-Gruppe mussten die Patienten bis zu siebenmal aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert werden.

Vor dem Hintergrund der Schwere der Ereignisse ist die Risikoreduktion durch Dapagliflozin hinsichtlich der Vermeidung von Herzinsuffizienz-Hospitalisierung sowie der wiederkehrenden Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen von hoher klinischer Relevanz für die Patienten und im Sinne der der G-BA-VerfO als nicht nur moderate, sondern als **große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1, insbesondere als langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen und weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen nach 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO einzustufen**. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

In vielen Ländern gibt es Bestrebungen, Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz zu vermeiden und Notfälle mit Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik nach Möglichkeit ohne stationäre Aufnahme zu behandeln (McMurray et al., 2019a). Auch ambulante Notfallbehandlungen gehen mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko einher (Okumura et al., 2016). Aus diesen Gründen schlugen die Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative (SCTI) und die Food and Drug Administration (FDA) in einem Konsensuspapier vor, auch **notfallmäßige Arztkontakte aufgrund von Herzinsuffizienz** in klinischen Studien zu erfassen (Hicks et al., 2018). Dabei sollen diese nach klaren Kriterien eindeutig definiert sein. Der Endpunkt wurde in der Studie DAPA-HF gemäß den CDISC-Kriterien (Hicks et al., 2018) erhoben. Diese Kriterien waren hinsichtlich der Symptomatik für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und für notfallmäßigen Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz identisch. Der Patient musste unter neuen oder verschlechterten Symptomen leiden, die Verschlechterung musste mindestens durch zwei körperliche Untersuchungen oder durch eine körperliche Untersuchung und einen Laborbefund objektiv nachgewiesen sein, und es musste eine Behandlung der sich verschlechternden Herzinsuffizienz-Symptomatik erforderlich sein, die über eine ausschließliche Erhöhung der Dosis oraler Diuretika hinausgeht (AstraZeneca GmbH, 2017). Die Schwere der Ereignisse ist somit aufgrund der zugrundeliegenden Symptomatik vergleichbar mit den Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz und daher gleichermaßen patientenrelevant.

Für die Zeit bis zum ersten notfallmäßigen Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,43 [0,20; 0,90]). Dies stellt eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und damit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für die **Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,75 [0,66; 0,85]). Bei 18,0% der Patienten der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 23,2% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe trat mindestens ein Ereignis auf. Dies entspricht einer NNT von 20. Dies stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Für die **Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,75 [0,65; 0,85]). Die Gesamtzahl der Ereignisse für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod sowie erste und wiederkehrende Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz lag bei 567 im Dapagliflozin+SoC-Arm und bei 742 im Placebo+SoC-Arm.

Dies stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Für die **Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,75 [0,66; 0,85]). Die Gesamtzahl an ersten und wiederkehrenden Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz und Tod aus jeglicher Ursache lag bei 616 im Dapagliflozin+SoC-Arm und bei 798 im Placebo+SoC-Arm.

Dies stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Hinsichtlich der **Verschlechterung der Symptomatik** wurden in der Studie DAPA-HF nur Ereignisse gewertet, **die eine anhaltende Therapieintensivierung zur Folge hatten**, d. h. der Beginn einer neuen Herzinsuffizienz-Therapie für mindestens vier Wochen oder eine Steigerung einer bestehenden oralen Therapie für mindestens vier Wochen. Die Vermeidung der Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik mit gleichzeitiger Intensivierung der Therapie ist von hoher Patientenrelevanz, da sich die Verschlechterung des Gesundheitszustands sowohl durch die zugrundeliegenden verstärkten Symptome als auch durch die Notwendigkeit einer damit verbundenen Therapieintensivierung manifestiert und so direkt vom Patienten wahrgenommen wird. Eine Therapieintensivierung ist auch dadurch problematisch, da einige der gegen Herzinsuffizienz eingesetzten Medikamente, wie Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) oder Diuretika die Nierenfunktion beeinträchtigen können (Ponikowski et al., 2016).

Für die Zeit bis zur ersten **Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik, die eine anhaltende Therapieintensivierung zur Folge hat**, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,74 [0,63; 0,87]). Die Vermeidung der Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik mit gleichzeitiger Intensivierung der Therapie ist von hoher Patientenrelevanz, da sich die Verschlechterung des Gesundheitszustands sowohl durch die zugrundeliegenden verstärkten Symptome als auch durch die Notwendigkeit einer damit verbundenen Therapieintensivierung manifestiert, und so direkt vom Patienten wahrgenommen wird. Eine Therapieintensivierung ist auch dadurch problematisch, dass einige der gegen Herzinsuffizienz eingesetzten Medikamente, wie Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) oder Diuretika die Nierenfunktion beeinträchtigen können.

Der unter Dapagliflozin gezeigte Vorteil hinsichtlich der **Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik** stellt eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung und somit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für den **Anteil an Patienten mit einer Neudiagnose von Vorhofflimmern bei Patienten ohne Vorhofflimmern zu Studienbeginn** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für die **Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet. Dies gilt sowohl für alle Myokardinfarkte als auch für die tödlichen sowie für die nicht-tödlichen Myokardinfarkte.

Für die **Zeit bis zum ersten Schlaganfall** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet. Dies gilt sowohl für alle Schlaganfälle als auch für alle untersuchten Kategorien von Schlaganfällen (tödlich, nicht-tödlich, ischämisch, hämorrhagisch und unbestimmt).

Renale Morbidität

Chronische Niereninsuffizienz ist eine häufige Komorbidität der Herzinsuffizienz und verschlechtert deren Prognose. Die chronische Niereninsuffizienz ist mit einem erhöhten Risiko für Hospitalisierungen, kognitive Beeinträchtigungen, frühzeitigen kardiovaskulär bedingten Tod und/oder einer verringerten Lebensqualität verbunden (Hill et al., 2016). Hinzu kommt, dass einige der gegen Herzinsuffizienz eingesetzten Medikamente, wie ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker oder Diuretika die Nierenfunktion beeinträchtigen können (Ponikowski et al., 2016). Daher ist es von größter Wichtigkeit, einem Fortschreiten der Niereninsuffizienz entgegenzuwirken.

Für die **Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten renalen Endpunkts aus bestätigter anhaltender $\geq 50\%$ iger Reduzierung der eGFR, ESRD oder renalem Tod** sowie für den Endpunkt **Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für die **Zeit bis zum ersten Erreichen einer ESRD** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für die **Zeit bis zur Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,55 [0,38; 0,80]). Das Serum-Kreatinin ist ein laboranalytischer Parameter der Nierenfunktion. Die Verdopplung des Serum-Kreatinin steht für eine deutliche Verschlechterung der Nierenfunktion. Der unter Dapagliflozin gezeigte Effekt stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Hospitalisierung

Ein stationärer Krankenhausaufenthalt stellt für den Patienten eine einschneidende Maßnahme dar und macht eine Teilnahme an Alltagsaktivitäten und dem sozialen Leben unmöglich. Dazu

kommt, dass der Grund für eine Hospitalisierung in aller Regel eine deutliche Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ist.

Für den **Anteil an Patienten mit Hospitalisierung aus jeglichem Grund** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,88 [0,82; 0,95]). Im Dapagliflozin+SoC-Behandlungsarm traten insgesamt 1.636 und im Placebo+SoC-Behandlungsarm 1.991 Hospitalisierungen auf. Die kumulierte Hospitalisierungsdauer über alle Patienten betrug im Dapagliflozin+SoC-Behandlungsarm 20.471 Tage und im Placebo+SoC-Behandlungsarm 24.116 Tage. Der Vorteil bei den Hospitalisierungen erstreckt sich über ein breites Spektrum an SOC und PT (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Die Überlegenheit von Dapagliflozin hinsichtlich der Hospitalisierungsraten ist insbesondere deshalb relevant, da die Herzinsuffizienz mit einem erhöhten Risiko einer Hospitalisierung im speziellen mit einem ein erhöhten Risiko wiederkehrender Hospitalisierungen einhergeht (vgl. auch Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen).

Die im Verlauf der Erkrankung wiederholt auftretenden Hospitalisierungsereignisse belasten den Patienten sowohl aufgrund der Verschlechterung seiner Herzinsuffizienz-Symptome als auch aufgrund des Krankenhausaufenthalts selber, da dadurch die Lebensqualität gemindert und die Teilhabe am alltäglichen Leben eingeschränkt wird.

Der durch Dapagliflozin gezeigte Vorteil hinsichtlich der Hospitalisierungen stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Neudiagnose von Typ-2-Diabetes

Etwa 80% der Patienten mit T2DM entwickeln im Laufe der Erkrankung mikro- und makrovaskuläre Komplikationen, wie chronische Herzinsuffizienz, KHK, arterielle Verschlusskrankheit, Herzinfarkt, Schlaganfall, diabetische Nephropathie bis hin zum Nierenversagen, Neuropathie oder Retinopathie mit drohender Erblindung (Häussler et al., 2010; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Savarese & Lund, 2017). Diese Folgeerkrankungen führen zu einer deutlichen Verminderung der Lebenserwartung (Manuel & Schultz, 2004). Bei T2DM-Patienten mit Herzinsuffizienz ist darüber hinaus auch das Risiko einer Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz deutlich höher und die Lebensqualität vermindert (Domanski et al., 2003; Cavender et al., 2015; Rawshani et al., 2018; Seferovic et al., 2018). Auch die Mortalität ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz und T2DM erhöht (Domanski et al., 2003; Seferovic et al., 2018). Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes unbedingt zu vermeiden.

Für den **Anteil an Patienten mit einer Neudiagnose von Typ-2-Diabetes bei Patienten ohne Typ-2-Diabetes zu Studienbeginn** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,69 [0,51; 0,94]). Dies stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

PGIC und PGIS

PGIC und PGIS werden vom Patienten selbst berichtet und geben unmittelbar die Verbesserung oder Verschlechterung der krankheitsspezifischen Symptome wieder. Entsprechende Endpunkte wurden vom G-BA in zwei aktuellen Bewertungen zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (G-BA, 2019b; G-BA, 2019a).

Für den **Anteil an Patienten ohne Verschlechterung im PGIS** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 1,04 [1,01; 1,08]). Dies stellt eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen und damit eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Für den **Anteil an Patienten ohne Verschlechterung im PGIC** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

EQ-VAS

Für die **Veränderung der EQ-VAS** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (MWD [95%-KI]: 0,83 [0,08; 1,58]). Dieser ist jedoch nicht klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 0,07 [0,01; 0,13]). Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ)

Die Lebensqualität von Patienten zählt sowohl gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV als auch nach Ansicht des IQWiG (IQWiG, 2020) zu den patientenrelevanten Zielgrößen und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden.

Der KCCQ ist ein validierter krankheitsspezifischer Fragebogen zur Selbsteinschätzung der Lebensqualität durch den Patienten in der Indikation Herzinsuffizienz (Green et al., 2000).

Der KCCQ-OSS umfasst die Domänen körperliche Einschränkung, Symptome (Häufigkeit und Schwere), soziale Einschränkung und psychische Lebensqualität und ergibt somit ein umfassendes Bild der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten. Der Zusatznutzen wird von Responder-Analysen mit einer MID von 5 Punkten zu Studienende abgeleitet. Dies entspricht der Bewertungspraxis von IQWiG und G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet (G-BA, 2016; IQWiG, 2016).

Für den **KCCQ-OSS (Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um 5 Punkte)** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 1,08 [1,02; 1,14]). Im Dapagliflozin+SoC-Arm trat eine Verbesserung um 5 Punkte bei 1.129 Patienten (50,5%) auf, im Placebo+SoC-Arm bei 1.010 Patienten (45,7%). Dies stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für den **KCCQ-OSS (Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung um 5 Punkte)** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,83 [0,76; 0,92]). Eine Verschlechterung um 5 Punkte trat bei 507 Patienten (22,7%) der Patienten im Dapagliflozin+SoC-Arm und bei 607 Patienten (27,5%) im Placebo+SoC-Arm auf. Dies stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Der KCCQ-TSS war im Studienprotokoll präspezifiziert. Er beschreibt die Häufigkeit und Schwere der Symptome Knöchelschwellungen, Ermüdung und Atemnot sowie die Häufigkeit der Notwendigkeit, mit erhöhtem Oberkörper zu schlafen.

Für den **KCCQ-TSS (Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um 5 Punkte)** zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 1,08 [1,03; 1,14]). Im Dapagliflozin+SoC-Arm trat eine Verbesserung um 5 Punkte bei 1.245 Patienten (55,7%) auf, im Placebo+SoC-Arm bei 1.119 Patienten (50,7%). Dies stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für den **KCCQ-TSS (Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung um 5 Punkte)** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,85 [0,78; 0,94]). Eine Verschlechterung um 5 Punkte trat bei 542 Patienten (24,3%) der Patienten im Dapagliflozin+SoC-Arm und bei 631 Patienten (28,6%) im Placebo+SoC-Arm auf. Dies stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Insgesamt zeigt sich eine über alle Domänen des KCCQ-OSS und über alle betrachteten Operationalisierungen des KCCQ konsistente Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies ist in der vorliegenden Indikation besonders bemerkenswert, da die Herzinsuffizienz durch die vorliegende Symptomatik und die damit verbundenen Einschränkungen aller körperlichen Aktivitäten der Patienten besonders negative Auswirkungen auf die Lebensqualität hat. Die vom KCCQ umfasste Herzinsuffizienz-Symptomatik umfasst u. a. Atemnot, Ödeme, Herzrasen, Herzrhythmusstörungen und schnelle Erschöpfung. Diese Symptome werden vom Patienten direkt wahrgenommen. Die Vorteile zugunsten von Dapagliflozin sind in der vorliegenden Indikation aufgrund der Schwere der Erkrankung und Symptomatik und aufgrund der damit verbundenen Einschränkungen aller körperlichen Aktivitäten und der Belastbarkeit der Patienten besonders relevant. Die Verbesserung der Lebensqualität ist ein wichtiges Therapieziel gemäß deutschen und internationalen Leitlinien (Ponikowski et al., 2016; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V., 2017; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019) und die durch Dapagliflozin gezeigten Verbesserungen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich zudem zusätzlich zu einer bereits patientenindividuell optimierten Therapie der Herzinsuffizienz gemäß lokaler Leitlinienvorgaben. Dies entspricht einer in der vorliegenden Indikation bisher nicht gezeigten deutlichen Verbesserung der Lebensqualität. Zusammenfassend wird für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Unerwünschte Ereignisse

Eine Erfassung des Sicherheitsprofils ist im Rahmen interventioneller klinischer Studien obligat. Die Sicherheit eines Arzneimittels wird nach internationalen Standards (Good Clinical Practice; International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH E6) erhoben (International Conference on Harmonisation (ICH), 1996).

Bei den nicht-schwerwiegenden UE wurden Ereignisse erfasst, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, die als UE von speziellem Interesse eingestuft wurden, die potenziell auch als Wirksamkeitsendpunkt erfasst wurden, die zu einer Unterbrechung der Studienmedikation oder zu einer Dosisreduktion führten. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als hoch eingestuft und dementsprechend die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens maximal als Hinweis eingestuft. Die Erfassung der SUE und UE von speziellem Interesse ist hiervon nicht betroffen. Es liegen auch keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als niedrig eingestuft.

Für die **Gesamtrate UE** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,95 [0,91; 0,99]). Aufgrund des geringfügigen Effekts wird das Ergebnis jedoch nicht als klinisch relevant erachtet. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für die **Gesamtrate UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für die **Gesamtrate SUE** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,90 [0,84; 0,96]). Dies stellt eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Auch unter Ausschluss der krankheitsbezogenen Ereignisse, die gemäß der G-BA-Anforderungen bei der Betrachtung der UE ausgeschlossen werden sollen, zeigt sich für Dapagliflozin ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber einer patientenindividuell optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz. Für die **Gesamtrate der SUE unter Ausschluss von Krankheits-Folgekomplikationen** zeigt sich ein um 10% geringeres Risiko im Vergleich zum Kontrollarm und ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,90 [0,83; 0,99]). Dies stellt eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und damit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Der Vorteil bei den SUE erstreckt sich über ein breites Spektrum an SOC und PT für kardiale, renale und andere Ereignisse. Dies bestätigt den kardierenalen Vorteil von Dapagliflozin, der auch bereits in anderen Studien nachgewiesen werden konnte. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für die **Gesamtrate schwerer UE** (RR [95%-KI]: 0,87 [0,79; 0,96]) sowie für die **Gesamtrate schwerer UE unter Ausschluss von Krankheits-Folgekomplikationen** (RR [95%-KI]: 0,86 [0,76; 0,99]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC. Dies stellt eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für die **Gesamtrate nicht-schwerer UE**, die **Gesamtrate nicht-schwerer UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen**, die **Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE** und die **Abbrüche der Studienmedikation aufgrund SUE** zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für die **UE, die zum Tod führen**, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,86 [0,74; 0,99]). Dies stellt eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen und damit eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

UE von speziellem Interesse

Für die **renalen Ereignisse** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei den **schwerwiegenden** (RR [95%-KI]: 0,59 [0,39; 0,87]) sowie **schweren renalen Ereignissen** (RR [95%-KI]: 0,57 [0,36; 0,91]) zeigen sich dagegen statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC. Der Behandlungsvorteil hinsichtlich der renalen Ereignisse zeigt sich zudem durch die Beobachtung, dass auch die Hospitalisierungen aufgrund der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (2,1% vs. 3,3%) und auch für die SUE PT akute Nierenschädigung (1,0% vs. 1,9%) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin gezeigt werden konnten. Dies bestätigt den in anderen Studien zu Dapagliflozin gezeigten positiven Effekt auf renale Parameter. Dies stellt eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für die **schwerwiegenden** sowie **schweren renalen Ereignisse** ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für die **UE, die mit der Gefahr der Amputation einer unteren Extremität einhergehen**, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 1,29 [1,03; 1,63]). Die häufigsten PT, die zu diesem Endpunkt auftraten, waren Dehydratation und Hypovolämie. Diese können durch Flüssigkeitssubstitution gut behandelt werden. Des Weiteren zeigt sich für die Ereignisse, die zu einer Amputation führen, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Somit führten nur sehr wenige der Ereignisse mit Amputationsrisiko auch tatsächlich zu Amputationen. Daher wird das Ergebnis aufgrund des geringfügigen Effekts nicht als klinisch relevant erachtet. Es wird daher kein geringerer Nutzen abgeleitet.

Für alle anderen UE von speziellem Interesse (**Volumenmangel, schwere Hypoglykämien, Knochenbrüche, diabetische Ketoazidosen, unerwünschte Ereignisse, die zur Amputation**

fürten) sowie für **Fournier-Gangrän** zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

UE nach SOC und PT

Bei den **unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT** zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC für die **SOC Herzerkrankungen**, die **PT Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypoglykämie, Ödem peripher und Obstipation** sowie für die **SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Augenerkrankungen** sowie **psychiatrische Erkrankungen**. Dies stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

SUE nach SOC und PT

Im Folgenden sind die **SUE nach SOC und PT**, bei denen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen, mit den dazugehörigen Effektmaßen und der Zusatznutzenableitung aufgelistet. Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich ausschließlich zugunsten von Dapagliflozin+SoC:

- **SOC Herzerkrankungen** (RR [95%-KI]: 0,82 [0,74; 0,91]): Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
- **PT Herzinsuffizienz** (RR [95%-KI]: 0,75 [0,64; 0,87]): Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
- **PT Tachykardie ventrikulär** (RR [95%-KI]: 0,63 [0,41; 0,96]): Beleg für einen geringen Zusatznutzen
- **SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** (RR [95%-KI]: 0,65 [0,47; 0,90]): Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
- **SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege** (RR [95%-KI]: 0,66 [0,47; 0,92]): Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
- **PT Akute Nierenschädigung** (RR [95%-KI]: 0,50 [0,30; 0,82]): Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Nicht-schwere UE nach SOC und PT

Bei den **nicht-schweren UE nach SOC und PT** zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC für die **SOC Herzerkrankungen**, die **PT Herzinsuffizienz, Hypoglykämie und Obstipation** sowie die **SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**, dem **PT Ödem peripher** und die **SOC Augenerkrankungen**. Dies stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Lediglich beim **PT Schwindelgefühl** zeigt sich ein Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+SoC, der aufgrund des geringfügigen Effekts jedoch als nicht klinisch relevant erachtet wird.

Schwere UE nach SOC und PT

Im Folgenden sind die **schweren UE nach SOC und PT**, bei denen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen, mit den dazugehörigen Effektmaßen und der Zusatznutzenableitung aufgelistet. Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich ausschließlich zugunsten von Dapagliflozin+SoC:

- **SOC Herzerkrankungen** (RR [95%-KI]: 0,77 [0,67; 0,88]): Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
- **PT Herzinsuffizienz** (RR [95%-KI]: 0,67 [0,54; 0,82]): Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
- **SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege** (RR [95%-KI]: 0,55 [0,36; 0,84]): Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
- **PT Akute Nierenschädigung** (RR [95%-KI]: 0,44 [0,25; 0,80]): Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
- **SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** (RR [95%-KI]: 0,51 [0,33; 0,79]): Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Gesamtbeurteilung der unerwünschten Ereignisse

Die Studie DAPA-HF zeigt für eine Vielzahl von Endpunkten aus der Kategorie UE signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC. Das Ausmaß des abgeleiteten Zusatznutzens ist dabei in vielen Fällen mindestens beträchtlich. Insbesondere für die SUE und schweren UE der Erkrankung zeigen sich auch nach Ausschluss der krankheitsbezogenen Folgekomplikationen weiterhin statistisch signifikante Behandlungsvorteile zugunsten von Dapagliflozin. Den vielzähligen statistisch signifikanten Unterschieden zugunsten von Dapagliflozin+SoC bei den unerwünschten Ereignissen stehen zudem keinerlei relevante Nachteile entgegen. Dies zeigt, dass die Behandlung mit Dapagliflozin sicher und gut verträglich und diesbezüglich der zVT, einer patientenindividuell bereits optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz und Begleiterkrankungen, deutlich überlegen ist. Betrachtet man die Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial, so zeigen sich beträchtliche Vorteile bei den SUE, den SUE unter Ausschluss von Folgekomplikationen, den schwerwiegenden renalen Ereignissen und einer Reihe von SUE nach SOC und PT, u.a. für die SOC Herzerkrankungen, die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege und das PT akute Nierenschädigung. Für das SUE PT Herzinsuffizienz ist der Vorteil sogar erheblich. Aufgrund dieser bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau der UE - insbesondere auch bei Vermeidung einer Doppelzählung von solchen Ereignissen, die bereits bei den Endpunktkategorien ‚Mortalität‘ und ‚Morbidity‘ erfasst sind - ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Subgruppenanalysen

Hinsichtlich der Multiplizität des Testens ist zu beachten, dass sich bei insgesamt 88 Wirksamkeits-, sowie Sicherheitsanalysen und 15 Subgruppen, 1320 medizinisch zu beurteilende Einzeltests ergeben. Wird nicht nach multiplen Testen adjustiert, ergeben sich dementsprechend 66 ($1320 \cdot 0,05$) zu erwartende falsch-positive Testergebnisse. In der Studie DAPA-HF zeigten sich für die betrachteten Subgruppen 45 signifikante Interaktionen, was eine deutlich geringere Anzahl als die rein zufällig erwarteten Interaktionen entspricht. Daraus folgt die Notwendigkeit, Aussagen über vorliegende Effektmodifikationen mit Vorsicht und nicht im konfirmatorischen Sinne zu interpretieren. Bei der Interpretation der Subgruppenergebnisse werden neben der statistischen Signifikanz auch das Gesamtergebnis, die medizinische Rationale und die Größe der unterschiedlichen Effektschätzer berücksichtigt.

Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppenmerkmale waren keine eindeutigen Muster zu erkennen, die auf eine Effektmodifikation durch eines der Merkmale hindeuten. Daher sind die für die gesamte Studienpopulation beobachteten Ergebnisse auch für alle Subgruppen gültig.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

In der Studie DAPA-HF zeigen sich patientenrelevante Vorteile einer Behandlung mit Dapagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuell optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz, bei der Gesamtmortalität sowie beim kardiovaskulären Tod von beträchtlichem Ausmaß. Zudem zeigt sich ein erheblicher Vorteil bei den Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen, deren statistisch signifikante Reduktion durch Dapagliflozin insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung hervorzuheben ist. Beträchtliche Vorteile zugunsten von Dapagliflozin zeigen sich bei der kardiovaskulären Morbidität (notfallmäßiger Arztkontakt, Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik), der renalen Morbidität (Zeit bis zur Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels, schwerwiegende und schwere renale Ereignisse, PT akute Nierenschädigung), den Hospitalisierungen aus jeglichem Grund der Neudiagnose von Typ-2-Diabetes sowie bei der patientenberichteten Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des validierten Fragebogens KCCQ. Ein Vorteil konnte sowohl für die Verbesserung der Herzinsuffizienz-Symptomatik als auch für die Vermeidung der Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik nachgewiesen werden. Der gezeigte Vorteil hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist insbesondere auch angesichts des schweren Krankheitsbildes und der damit einhergehenden Beeinträchtigungen des täglichen Lebens von hoher therapeutischer Relevanz und ein wichtiges Therapieziel gemäß deutschen und internationalen Leitlinien (Ponikowski et al., 2016; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V., 2017; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Darüber hinaus zeigen sich Vorteile geringen Ausmaßes beim PGIS. Die Behandlung mit Dapagliflozin ist sicher und gut verträglich, im Einklang mit früheren Ergebnissen aus Studien mit Dapagliflozin. In der Gesamtschau der UE zeigen sich beträchtliche Vorteile für Dapagliflozin gegenüber der zVT, insbesondere für die SUE und schweren UE nach Ausschluss von krankheitsbezogenen Folgekomplikationen sowie für die UE von speziellem Interesse.

Insgesamt ist festzuhalten, dass Patienten in der DAPA-HF Studie, die bereits eine optimierte Standardbehandlung der Herzinsuffizienz erhalten (zu Baseline erhielten rund 94% der Patienten einen ACE-Hemmer oder ARB, 96% der Patienten einen Betablocker und 71% der Patienten wurden mit MRA behandelt), durch die zusätzliche Gabe von Dapagliflozin von einer deutlich reduzierten Gesamtsterblichkeit profitieren. Auch die Krankheitsprogression verlangsamt sich, was sich in der DAPA-HF Studie - neben dem Effekt auf die Mortalität - insbesondere auch in dem erheblich geringeren Risiko Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierungen, welche ihrerseits auch wieder prognoseverschlechternd sind, manifestiert. Unter Dapagliflozin konnten außerdem eine verbesserte patientenberichtete Krankheitssymptomatik und eine verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität, bei gleichzeitig deutlich seltener auftretenden unerwünschten Ereignissen, vor allem auch deutlich weniger schwerwiegenden und schweren unerwünschten Ereignissen, gezeigt werden.

In der Studie DAPA-HF zeigte sich, dass der Vielzahl von Vorteilen keinerlei relevante Nachteile entgegenstehen. Für keinen der untersuchten Endpunkte zeigte sich ein klinisch relevanter Nachteil für Dapagliflozin. In der Gesamtschau aller Ergebnisse zeigt die Behandlung mit Dapagliflozin eine in der vorliegenden Indikation bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens zusätzlich zu einer bereits patientenindividuell optimierten Therapie der Herzinsuffizienz durch eine relevante Verringerung der Gesamtmortalität, eine Abschwächung schwerwiegender Symptome (insbesondere solcher, die eine Hospitalisierung, einen notfallmäßigen Arztkontakt oder eine anhaltende Therapieintensivierung notwendig machen, sowie der Gefahr der Neudiagnose eines Typ-2-Diabetes), eine spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen (insbesondere der SUE, der schweren UE sowie der schwerwiegenden und der schweren renalen Ereignisse. Mit Dapagliflozin steht damit nicht nur eine Therapie mit Überlebensvorteil, sondern auch eine neue prognoseverbessernde Therapieoption zur Verfügung. Für die Behandlung mit Dapagliflozin ergibt sich daher im Vergleich zur zVT insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-126: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im

betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁰) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²¹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Arnold, S. V., Spertus, J. A., Lei, Y., Allen, K. B., Chhatriwalla, A. K., Leon, M. B., et al 2013. Use of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire for monitoring health status in patients with aortic stenosis. *Circ Heart Fail*, 6(1), 61-7.
2. AstraZeneca GmbH. 2017. Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. D1699C00001 Clinical Study Protocol V. 2.0.
3. AstraZeneca GmbH. 2019. Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (DAPA-HF). D1699C00001 Clinical Study Report.
4. AstraZeneca GmbH. 2020. Fachinformation Forxiga® 10 mg (Dapagliflozin), Stand November 2020.
5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2014. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes.
6. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2019. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage.
7. Cavender, M. A., Steg, P. G., Smith, S. C., Jr., Eagle, K., Ohman, E. M., Goto, S., et al 2015. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*, 132(10), 923-31.
8. ClinicalTrials.gov. 2020. NCT03036124 - Titel: Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036124> [Zugriff am: 23.10.2020]
9. DEGAM. 2012. Schlaganfall. DEGAM-Leitlinie Nr. 8. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-0111_S3_Schlaganfall_2012-abgelaufen.pdf [Zugriff am: 10.12.2019]
10. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. 2017. ESC Pocket Guidelines. Herzinsuffizienz, Version 2016.

11. Deutsche Herzstiftung e.V. 2018. Deutscher Herzbericht 2018. 30. Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. [Zugriff am: 03.02.2020]
12. Dewan, P., Solomon, S. D., Jhund, P. S., Inzucchi, S. E., Kober, L., Kosiborod, M. N., et al 2020. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition according to left ventricular ejection fraction in DAPA-HF. *Eur J Heart Fail*, 22(7), 1247-58.
13. Dharmarajan, K., Hsieh, A. F., Lin, Z., Bueno, H., Ross, J. S., Horwitz, L. I., et al 2013. Diagnoses and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia. *JAMA*, 309(4), 355-63.
14. Docherty, K. F., Jhund, P. S., Anand, I., Bengtsson, O., Bohm, M., de Boer, R. A., et al 2020a. Effect of Dapagliflozin on Outpatient Worsening of Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of DAPA-HF. *Circulation*.
15. Docherty, K. F., Jhund, P. S., Inzucchi, S. E., Kober, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., et al 2020b. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J*, 41(25), 2379-92.
16. Domanski, M., Krause-Steinrauf, H., Deedwania, P., Follmann, D., Ghali, J. K., Gilbert, E., et al 2003. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol*, 42(5), 914-22.
17. EMA. 2017. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-heart-failure-revision-2_en.pdf [Zugriff am: 02.12.2019]
18. EU-CTR. 0000. 2016-003897-41 - Titel: Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003897-41 [Zugriff am: 23.10.2020]
19. Faller, H., Steinbuchel, T., Schowalter, M., Spertus, J. A., Stork, S. & Angermann, C. E. 2005. [The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) -- a new disease-specific quality of life measure for patients with chronic heart failure]. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 55(3-4), 200-8.
20. G-BA. 2016. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sacubitril/Valsartan. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3823/2016-06-16_AM-RL-XII_Sacubitril_Valsartan_D-207_TrG.pdf [Zugriff am: 08.11.2019]
21. G-BA. 2019a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6058/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450_TrG.pdf [Zugriff am: 12.12.2019]
22. G-BA. 2019b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -

- Galcanezumab. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6010/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_TrG.pdf [Zugriff am: 12.12.2019]
23. G-BA. 2020. Informationen über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2016-B-069 (2020-B-124-z) Dapagliflozin zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.
 24. G-BA (Löbker). 2016. Niederschrift zum Beratungsgespräch 2016-B-069 am 27. Juli 2016.
 25. Green, C. P., Porter, C. B., Bresnahan, D. R. & Spertus, J. A. 2000. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 35(5), 1245-55.
 26. Häussler, B., Klein, S. & Hagenmeyer, E.-G. 2010. Epidemiologie des Diabetes und seine Folgeerkrankungen. In: Diabetes De (Hrsg.) *Weißbuch Diabetes in Deutschland: Bestandsaufnahme und Zukunftsperspektiven*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
 27. Hicks, K. A., Mahaffey, K. W., Mehran, R., Nissen, S. E., Wiviott, S. D., Dunn, B., et al 2018. 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. *Circulation*, 137(9), 961-72.
 28. Hill, N. R., Fatoba, S. T., Oke, J. L., Hirst, J. A., O'Callaghan, C. A., Lasserson, D. S., et al 2016. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 11(7), e0158765.
 29. ICTRP. 2019a. EUCTR2016-003897-41-DE - Titel: Study to evaluate if dapagliflozin treatment is effective in patients with heart failure by reducing the number of hospitalizations and urgent visits due to heart failure, and by reducing the risk of death. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003897-41-DE> [Zugriff am: 23.10.2020]
 30. ICTRP. 2019b. EUCTR2016-003897-41-SE - Titel: Study to evaluate if dapagliflozin treatment is effective in patients with heart failure by reducing the number of hospitalizations and urgent visits due to heart failure, and by reducing the risk of death. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003897-41-SE> [Zugriff am: 08.10.2020]
 31. ICTRP. 2020a. NCT03036124 - Titel: Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03036124> [Zugriff am: 23.10.2020]
 32. ICTRP. 2020b. JPRN-JapicCTI-173524 - Titel: DAPA-HF. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173524> [Zugriff am: 23.10.2020]
 33. International Conference on Harmonisation (ICH). 1996. Guideline for Good Clinical Practice - E6(R1).
 34. IQWiG. 2016. Sacubitril/Valsartan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1313/Sacubitril-Valsartan_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf [Zugriff am: 08.11.2019]
 35. IQWiG. 2020. Allgemeine Methoden Version 6.0. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-6-0.pdf> [Zugriff am: 11.11.2020]
 36. Jackson, A. M., Dewan, P., Anand, I. S., Belohlavek, J., Bengtsson, O., de Boer, R. A., et al 2020. Dapagliflozin and Diuretic Use in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in DAPA-HF. *Circulation*, 142(11), 1040-54.

37. Kellerer, M. & Häring, H. U. 2011. Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: Häring Hu, G. B., Müller-Wieland D, Usadel Kh, Mehnert H (Hrsg.) *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6. Auflage. Stuttgart: Thieme.
38. Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., et al 2016. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 37(38), 2893-962.
39. Kosiborod, M. N., Jhund, P. S., Docherty, K. F., Diez, M., Petrie, M. C., Verma, S., et al 2020. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. *Circulation*, 141(2), 90-9.
40. Krumholz, H. M., Merrill, A. R., Schone, E. M., Schreiner, G. C., Chen, J., Bradley, E. H., et al 2009. Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2(5), 407-13.
41. Manuel, D. G. & Schultz, S. E. 2004. Health-related quality of life and health-adjusted life expectancy of people with diabetes in Ontario, Canada, 1996-1997. *Diabetes Care*, 27(2), 407-14.
42. Martinez, F. A., Serenelli, M., Nicolau, J. C., Petrie, M. C., Chiang, C. E., Tereshchenko, S., et al 2020. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF. *Circulation*, 141(2), 100-11.
43. McMurray, J. J. V., DeMets, D. L., Inzucchi, S. E., Kober, L., Kosiborod, M. N., Langkilde, A. M., et al 2019a. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail*, 21(5), 665-75.
44. McMurray, J. J. V., DeMets, D. L., Inzucchi, S. E., Kober, L., Kosiborod, M. N., Langkilde, A. M., et al 2019b. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail*, 21(11), 1402-11.
45. McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Kober, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., et al 2019c. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, 381(21), 1995-2008.
46. Novartis Pharma GmbH. 2015. Sacubitril/Valsartan (Entresto®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1312/2015-12-21_Modul4A_Sacubitril-Valsartan.pdf [Zugriff am: 08.11.2019]
47. Okumura, N., Jhund, P. S., Gong, J., Lefkowitz, M. P., Rizkala, A. R., Rouleau, J. L., et al 2016. Importance of Clinical Worsening of Heart Failure Treated in the Outpatient Setting: Evidence From the Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial (PARADIGM-HF). *Circulation*, 133(23), 2254-62.
48. Petrie, M. C., Verma, S., Docherty, K. F., Inzucchi, S. E., Anand, I., Belohlavek, J., et al 2020. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA*, 323(14), 1353-68.
49. Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., et al 2016. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart

- failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 37(27), 2129-200.
50. Post, F. 2011. Verdachtsdiagnose Herzinfarkt: Definition, Diagnostik, Primärtherapie. *Lege artis*, 2011(1), 190-4.
 51. Rawshani, A., Rawshani, A., Franzen, S., Sattar, N., Eliasson, B., Svensson, A. M., et al 2018. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 379(7), 633-44.
 52. Sabatine, M. S., DeMets, D. L., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Langkilde, A. M., et al. 2019. Timing of Onset of Clinical Benefit with Dapagliflozin in Patients with Heart Failure: An Analysis from DAPA-HF. Presented at: AHA Scientific Sessions, November 16-18, 2019. Data on File.
 53. Savarese, G. & Lund, L. H. 2017. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*, 3(1), 7-11.
 54. Seferovic, P. M., Petrie, M. C., Filippatos, G. S., Anker, S. D., Rosano, G., Bauersachs, J., et al 2018. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 20(5), 853-72.
 55. Serenelli, M., Bohm, M., Inzucchi, S. E., Kober, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., et al 2020. Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF). *Eur Heart J*, 41(36), 3402-18.
 56. Solomon, S. D., Dobson, J., Pocock, S., Skali, H., McMurray, J. J., Granger, C. B., et al 2007. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 116(13), 1482-7.
 57. Solomon, S. D., Jhund, P. S., Claggett, B. L., Dewan, P., Kober, L., Kosiborod, M. N., et al 2020. Effect of Dapagliflozin in Patients With HFrEF Treated With Sacubitril/Valsartan: The DAPA-HF Trial. *JACC Heart Fail*, 8(10), 811-8.
 58. Spertus, J., Peterson, E., Conard, M. W., Heidenreich, P. A., Krumholz, H. M., Jones, P., et al 2005. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. *Am Heart J*, 150(4), 707-15.
 59. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 2019. Todesursachen - Die 10 häufigsten Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen - Sterbefälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen insgesamt 2017. Stand: 08. Oktober. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-herz-kreislauf-erkrankungen-insgesamt.html> [Zugriff am: 02.05.2020]
 60. Taylor, C. J., Ryan, R., Nichols, L., Gale, N., Hobbs, F. R. & Marshall, T. 2017. Survival following a diagnosis of heart failure in primary care. *Fam Pract*, 34(2), 161-8.
 61. WIG2 GmbH. 2020. DapaApplicabilityHFrEF_Final_Results Wissenschaftliches Institut Für Gesundheitsökonomie Und Gesundheitssystemforschung.
 62. Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*, 94(4), 451-5.
 63. Zarrinkoub, R., Wettermark, B., Wandell, P., Mejhert, M., Szulkin, R., Ljunggren, G., et al 2013. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. *Eur J Heart Fail*, 15(9), 995-1002.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²² Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	06.10.2020
Zeitsegment	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials August 2020
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Heart Failure/	9370
2	(heart failure or cardiac failure or myocardial failure).mp.	31111
3	(heart insufficiency or cardiac insufficiency or myocardial insufficiency).mp.	370
4	1 or 2 or 3	31297
5	dapagliflozin.mp.	1046
6	(Forxiga* or Farxiga*).mp.	72
7	(BMS-512148 or BMS 512148 or BMS512148).mp.	36
8	5 or 6 or 7	1051
9	4 and 8	134

Datenbankname	Embase Classic+Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	06.10.2020
Zeitsegment	1947 bis 05.10.2020
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp heart failure/ or exp heart failure with reduced ejection fraction/	540900
2	(heart failure or cardiac failure or myocardial failure).mp.	428487
3	(heart insufficiency or cardiac insufficiency or myocardial insufficiency).mp.	7925
4	1 or 2 or 3	596601
5	dapagliflozin.mp. or exp dapagliflozin/	3958
6	(Forxiga* or Farxiga*).mp.	192
7	(BMS-512148 or BMS 512148 or BMS512148).mp.	41
8	5 or 6 or 7	3967
9	4 and 8	750
10	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1862903
11	9 and 10	340

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	06.10.2020
Zeitsegment	1946 bis 01.10.2020
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Heart Failure/	122618
2	(heart failure or cardiac failure or myocardial failure).mp.	219108
3	(heart insufficiency or cardiac insufficiency or myocardial insufficiency).mp.	5469
4	1 or 2 or 3	222186
5	dapagliflozin.mp.	1285
6	(Forxiga* or Farxiga*).mp.	36
7	(BMS-512148 or BMS 512148 or BMS512148).mp.	9
8	5 or 6 or 7	1290
9	4 and 8	204
10	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	965424
11	9 and 10	95

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	06.10.2020
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Heart Failure [Condition] AND (Dapagliflozin OR BMS-512148 OR Forxiga OR Farxiga [Intervention]) AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	20

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	08.10.2020
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Heart Failure [Condition] AND (Dapagliflozin OR BMS-512148 OR Forxiga OR Farxiga) [Intervention] AND ALL [Recruitment status] AND ALL [Phases]
Treffer	36

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	06.10.2020
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	(Heart Failure) AND (Dapagliflozin OR BMS-512148 OR Forxiga OR Farxiga) AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	13

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Yoshihara, F.; Imazu, M.; Hamasaki, T.; Anzai, T.; Yasuda, S.; Ito, S.; Yamamoto, H.; Hashimura, K.; Yasumura, Y.; Mori, K.; Watanabe, M.; Asakura, M. Kitakaze, M.. 2018. An Exploratory Study of Dapagliflozin for the Attenuation of Albuminuria in Patients with Heart Failure and Type 2 Diabetes Mellitus (DAPPER). Cardiovascular Drugs and Therapy, 32(2): 183-190	A1 Patientenpopulation
2	Singh JSS; Mordi IR; Vickneson K; Fathi A; Donnan PT; Mohan M; Choy AMJ; Gandy S; George J; Khan F; Pearson ER; Houston JG; Struthers AD; Lang CC.. 2020. Dapagliflozin Versus Placebo on Left Ventricular Remodeling in Patients With Diabetes and Heart Failure: The REFORM Trial.. Diabetes Care. , 43(6):1356-1359	A1 Patientenpopulation

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-6
clinicaltrials.gov	20	19 (Position 1-19)	1
ICTRP	36	32 (Position 20-51)	4
EU-CTR	13	12 (Position 52-63)	1
Summe	$\Sigma=69$	$\Sigma=63$	$\Sigma=6$

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT02397421	Safety and Effectiveness of SGLT-2 Inhibitors in Patients With Heart Failure and Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397421	A7 Publikationstyp
(2)	NCT02653482	Dapagliflozin Effect on Symptoms and Biomarkers in Patients With Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653482	A6 Studiendauer
(3)	NCT03030235	Dapagliflozin in PRESERVED Ejection Fraction Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030235	A1 Patientenpopulation
(4)	NCT03619213	Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVES of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03619213	A1 Patientenpopulation
(5)	NCT03794518	Effect of Dapagliflozin Plus Low Dose Pioglitazone on Hospitalization Rate in Patients With HF and HFpEF. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03794518	A2 Intervention
(6)	NCT03877224	DETERMINE-preserved - Dapagliflozin Effect on Exercise Capacity Using a 6-minute Walk Test in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03877224	A1 Patientenpopulation
(7)	NCT03877237	DETERMINE-reduced - Dapagliflozin Effect on Exercise Capacity Using a 6-minute Walk Test in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03877237	A5 Behandlungsdauer zu kurz
(8)	NCT04080518	Hepato-renal Regulation of Water Conservation in Heart Failure Patients With SGLT-2 Inhibitor Treatment. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04080518	A7 Publikationstyp
(9)	NCT04197635	Short-term Effects of Dapagliflozin on Peak VO2 in HFrEF. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04197635	A6 Studiendauer
(10)	NCT04200586	The Effects of SGLTi on Diabetic Cardiomyopathy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04200586	A5 Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(11)	NCT04249778	Dapagliflozin Heart Failure Readmission. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04249778	A7 Publikationstyp
(12)	NCT04298229	Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Acute Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04298229	A1 Patientenpopulation
(13)	NCT04304560	Value of SGLT2 Inhibitor (Dapagliflozin) as an Added Therapy in Diabetic Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction; Randomized Controlled Clinical Trial. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04304560	A6 Studiendauer
(14)	NCT04363697	Dapagliflozin and Effect on Cardiovascular Events in Acute Heart Failure -Thrombolysis in Myocardial Infarction 68 (DAPA ACT HF-TIMI 68). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04363697	A5 Studientyp
(15)	NCT04385589	Dapagliflozin in Diabetic Patients (Type 2) With Decompensated Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04385589	A2 Intervention
(16)	NCT04475042	Stratified Treatment to Ameliorate Diastolic Left Ventricular Stiffness in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04475042	A1 Patientenpopulation
(17)	NCT04564742	Dapagliflozin Effects on Cardiovascular Events in Patients With an Acute Heart Attack. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04564742	A1 Patientenpopulation
(18)	NCT04570865	Dapagliflozin And Pulmonary Artery Hemodynamics in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Patients With CardioMEMS®. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04570865	A6 Studiendauer
(19)	NCT04575675	Dapagliflozin on Hypotensive Heart Failure Patients After Sacubitril/Valsartan Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04575675	A6 Studiendauer
ICTRP			
(20)	ACTRN12618001981213	Exercise effects of Dapagliflozin in type II diabetes and heart failure. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001981213	A1 Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(21)	ACTRN12619001393145	Determining the effect of Dapagliflozin on preventing heart failure in patients with type 2 diabetes (The LEAVE-DM trial). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619001393145	A1 Patientenpopulation
(22)	EUCTR2015-004825-14-ES	A 24-Week study to investigate the effects of saxagliptin, saxagliptin combined with dapagliflozin, sitagliptin and placebo in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004825-14-ES	A2 Intervention
(23)	EUCTR2018-000802-46-CZ	Study to evaluate if dapagliflozin treatment is effective in patients with heart failure with preserved ejection fraction in reducing the risk of cardiovascular death and hospitalizations/urgent outpatient visits due to worsening heart failure. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000802-46-CZ	A1 Patientenpopulation
(24)	EUCTR2018-002614-12-ES	DAPA-HF. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002614-12-ES	A6 Studiendauer
(25)	EUCTR2018-003441-42-SE	DETERMINE-preserved – Dapagliflozin Effect on Exercise capacity using a 6-MINute walk test in patients with heart failure with preserved ejection fraction. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003441-42-SE	A1 Patientenpopulation
(26)	EUCTR2018-003441-42-SK	DETERMINE-preserved – Dapagliflozin Effect on Exercise capacity using a 6-MINute walk test in patients with heart failure with preserved ejection fraction. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003441-42-SK	A1 Patientenpopulation
(27)	EUCTR2018-003442-16-SE	DETERMINE-reduced – Dapagliflozin Effect on Exercise capacity using a 6-MINute walk test in patients with heart failure with reduced ejection fraction. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003442-16-SE	A6 Studiendauer
(28)	EUCTR2020-000664-31-GB	Dapagliflozin effects on cardiovascular events in patients with an acute heart attack. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000664-31-GB	A1 Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(29)	EUCTR2020-000664-31-SE	Dapagliflozin effects on cardiovascular events in patients with an acute heart attack. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000664-31-SE	A1 Patientenpopulation
(30)	JPRN-JapicCTI-184157	DELIVER. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184157	A1 Patientenpopulation
(31)	JPRN-JapicCTI-194723	DETERMINE reduced. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194723	A6 Studiendauer
(32)	JPRN-JapicCTI-194724	DETERMINE preserved. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194724	A1 Patientenpopulation
(33)	JPRN-jRCTs051180135	DAPPER study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180135	A1 Patientenpopulation
(34)	JPRN-UMIN000019789	Effect of Dapagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetic patients with chronic heart failure. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019789	A5 Studientyp
(35)	JPRN-UMIN000025102	An exploratory study of dapagliflozin for the attenuation of albuminuria in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025102	A1 Patientenpopulation
(36)	JPRN-UMIN000039340	Efficacy and safety of combination therapy with tolvaptan and dapagliflozin in patients with acute decompensated heart failure: A randomized controlled trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000039340	A2 Intervention
(37)	NCT02397421	Safety and Effectiveness of SGLT-2 Inhibitors in Patients With Heart Failure and Diabetes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397421	A7 Publikationstyp
(38)	NCT02653482	Dapagliflozin Effect on Symptoms and Biomarkers in Patients With Heart Failure. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02653482	A6 Studiendauer

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(39)	NCT03030235	Dapagliflozin in PRESERVED Ejection Fraction Heart Failure. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03030235	A1 Patientenpopulation
(40)	NCT03619213	Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVES of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03619213	A1 Patientenpopulation
(41)	NCT03877224	DETERMINE-preserved - Dapagliflozin Effect on Exercise Capacity Using a 6-minute Walk Test in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03877224	A1 Patientenpopulation
(42)	NCT04080518	Hepato-renal Regulation of Water Conservation in Heart Failure Patients With SGLT-2 Inhibitor Treatment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04080518	A2 Intervention
(43)	NCT04200586	The Effects of SGLTi on Diabetic Cardiomyopathy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04200586	A1 Patientenpopulation
(44)	NCT04249778	Dapagliflozin Heart Failure Readmission. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04249778	A7 Publikationstyp
(45)	NCT04298229	Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Acute Heart Failure. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04298229	A1 Patientenpopulation
(46)	NCT04304560	Value of SGLT2 Inhibitor (Dapagliflozin) as an Added Therapy in Diabetic Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction; Randomized Controlled Clinical Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04304560	A7 Publikationstyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(47)	NCT04363697	Dapagliflozin and Effect on Cardiovascular Events in Acute Heart Failure -Thrombolysis in Myocardial Infarction 68 (DAPA ACT HF-TIMI 68). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04363697	A7 Publikationstyp
(48)	NCT04385589	Dapagliflozin in Diabetic Patients (Type 2) With Decompensated Heart Failure. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04385589	A1 Patientenpopulation
(49)	NCT04475042	Stratified Treatment to Ameliorate Diastolic Left Ventricular Stiffness in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04475042	A6 Studiendauer
(50)	NCT04564742	Dapagliflozin Effects on Cardiovascular Events in Patients With an Acute Heart Attack. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04564742	A1 Patientenpopulation
(51)	NCT04570865	Dapagliflozin And Pulmonary Artery Hemodynamics in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Patients With CardioMEMS®. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 08.10.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04570865	A6 Studiendauer
EU-CTR			
(52)	2009-017061-28	A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with an 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017061-28	A1 Patientenpopulation
(53)	2013-000239-28	DECLARE Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin 10 mg Once Daily on the Incidence o.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000239-28	A1 Patientenpopulation
(54)	2014-002742-42	Research into the Effect Of SGLT2 inhibition on left ventricular Remodelling in patients with heart failure and diabetes Mellitus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002742-42	A1 Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(55)	2015-004825-14	A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled Study to Investigate the Effects of Saxagliptin, Saxagliptin Combined with Dapagliflozin, and Sitagliptin in Pat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004825-14	A2 Intervention
(56)	2016-003896-24	A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003896-24	A1 Patientenpopulation
(57)	2018-000802-46	An International, Double-blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase IIIb Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Reducing CV Death or Worsening Heart Failure in Patients with Heart Failur.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000802-46	A1 Patientenpopulation
(58)	2018-002614-12	Short-term Effects of Dapagliflozin on Peak VO2 in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Type 2 Diabetes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002614-12	A6 Studiendauer
(59)	2018-003441-42	An International, Multicentre, Parallel-group, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study Evaluating the effect of Dapagliflozin on Exercise Capacity in Heart Failure Patients wi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003441-42	A1 Patientenpopulation
(60)	2018-003442-16	An International, Multicentre, Parallel-group, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study Evaluating the effect of Dapagliflozin on Exercise Capacity in Heart Failure Patients wi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003442-16	A6 Studiendauer
(61)	2019-001046-17	A multicentre, register-based, randomized, controlled trial comparing dapagliflozin with metformin treatment in early stage type 2 diabetes patients by assessing mortality and macro- and microvascu.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001046-17	A1 Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(62)	2020-000664-31	A Registry-based, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Cardiovascular Outcomes Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Heart Failure or Cardiovascular Death in Pat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000664-31	A1 Patientenpopulation
(63)	2020-001473-79	An International, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Respiratory Failure in Patients with COVID-19. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 06.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001473-79	A1 Patientenpopulation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-127 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-127 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DAPA-HF

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie DAPA-HF ist eine multi-zentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie, die den Effekt von Dapagliflozin auf die Inzidenz von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion untersucht.</p> <p>Das primäre Zielkriterium ist die Bestimmung, ob Dapagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich gegeben zu SoC, hinsichtlich der Inzidenz von HF-Ereignissen und kardiovaskulärem Tod, überlegen ist.</p> <p>Nullhypothese H_0: $HR [Dapagliflozin:Placebo] \geq 1$</p> <p>Alternativhypothese: H_1: $HR [Dapagliflozin:Placebo] < 1$</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, placebokontrollierte Phase III-Studie Zuteilungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Änderung 1 vom 26.10.2017:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des KCCQ-CSS bzw. KCCQ-OSS zu KCCQ-TSS, aufgrund von Interaktionen mit der Aufsichtsbehörde. - Erweiterung der UESI, sodass UE, die zu einem Risiko einer Amputation der unteren Extremitäten, ebenfalls eingeschlossen werden. - Die Anforderung der Adjudizierung potenzieller Ereignisse hinsichtlich einer Absenkung der eGFR wurde entfernt. - Änderung der Erfassung von UE, sodass potenzielle renale Endpunkte, die ausschließlich auf Laborparameter basieren nicht berücksichtigt werden, es sei denn, sie erfüllen die Kriterien eines SUE oder eines UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führt.
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorliegen einer Einverständniserklärung vor Studienaktivitäten 2. Männlich oder weiblich, ≥ 18 Jahre 3. Etablierte dokumentierte Diagnose einer symptomatischen HFrEF (NYHA-Klasse II-IV), die seit mindestens zwei Monaten besteht und optimal mit einer pharmakologischen Therapie behandelt wurde 4. LVEF $\leq 40\%$ <ol style="list-style-type: none"> (a) Wenn mehr als eine Messung des LVEF vorlag, wurde der Wert aus der letzten Messung zur Beurteilung herangezogen (b) Patienten, die sich einer koronaren Revaskularisation (PCI oder CABG), einer Klappenrekonstruktion/-Ersatz oder Implantation eines CRT-Geräts oder eines anderen chirurgischen, gerätespezifischen oder pharmakologischen Eingriffs (z. B. Einnahme eines Beta-Blockers) zur Verbesserung der LVEF unterzogen haben, müssen mindestens 3 Monate nach Intervention eine Messung des LVEF erhalten haben, um für die Studie verfügbar zu sein. 5. NT-proBNP ≥ 600 pg/mL (oder falls hospitalisiert aufgrund einer Herzinsuffizienz in den letzten 12 Monaten, NT-proBNP ≥ 400 pg/mL) <ol style="list-style-type: none"> (a) Wenn gleichzeitig Vorhofflimmern oder -Flattern zur ersten Visite auftritt, muss NT-proBNP ≥ 900 pg/mL sein. 6. Die Patienten sollten SoC zu HFrEF erhalten und nach lokal anerkannten Richtlinien behandelt werden. Die von der Richtlinie empfohlenen Medikamente waren in empfohlenen Dosen zu verwenden, es sei denn, sie sind kontraindiziert oder nicht verträglich. Die Therapie sollte vor der 1. Visite individuell optimiert und für ≥ 4 Wochen stabil sein (dies gilt nicht für Diuretika) und (sofern nicht

		<p>kontraindiziert oder nicht verträglich) folgendes beinhalten:</p> <p>(a) Einen ACE-Inhibitor, ARB oder Sacubitril/Valsartan</p> <p>(b) Einen Beta-Blocker</p> <p>(c) wenn es der behandelnde Arzt des Patienten für angemessen hält: MRA</p> <p>7. eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m² (gemäß CKD-EPI-Formel)</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor innerhalb von 8 Wochen vor der Einschreibung oder eine vorherige Unverträglichkeit eines SGLT2-Inhibitors. 2. T1DM 3. Symptomatische Hypotonie oder systolischer Blutdruck <95 mmHg bei zwei von drei Messungen zur 1. oder 2. Visite 4. Aktuelle akut dekompensierte HF oder Hospitalisierung aufgrund einer dekompensierten HF <4 Wochen vor Einschreibung 5. Myokardinfarkt, instabile Angina, Schlaganfall oder TIA innerhalb 12 Wochen vor Einschreibung 6. Koronare Revaskularisation (PCI oder CABG) oder eine Klappenrekonstruktion/-Ersatz innerhalb von 12 Wochen vor Einschreibung oder Planung sich einer dieser Operationen nach Randomisierung zu unterziehen 7. Implantation eines CRT innerhalb von 12 Wochen vor Einschreibung oder Absicht sich ein CRT-Gerät zu implantieren 8. Frühere Herztransplantation oder Implantation einer ventrikulären Assistenzvorrichtung oder einer ähnlichen Vorrichtung oder Implantation, die nach der Randomisierung erwartet wird. 9. Herzinsuffizienz aufgrund von restriktiver Kardiomyopathie, aktiver Myokarditis, konstriktorischer Perikarditis, hypertropher (obstruktiver) Kardiomyopathie oder unkorrigierter primärer Klappenerkrankung
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>10. Symptomatische Bradykardie oder AV-Block zweiten oder dritten Grades ohne Herzschrittmacher</p> <p>11. Alle Erkrankungen, mit Ausnahme von kardiovaskulären und Nierenerkrankungen, wie z.B. Malignität, mit einer Lebenserwartung von weniger als zwei Jahren, basierend auf dem klinischen Urteil des Prüfarztes</p> <p>12. Aktive Malignität, welche zum Zeitpunkt der 1. Visite behandelt werden muss (mit Ausnahme von erfolgreich behandelten Basalzellen oder behandelten Plattenepithelkarzinomen)</p> <p>13. Leberfunktionsstörung (AST oder ALT >3 x ULN; oder total Bilirubin >2 x ULN). Ein isolierter Anstieg des Bilirubins bei Patienten mit bekanntem Gilbert-Syndrom ist kein Grund zum Ausschluss.</p> <p>14. Bekannte durch Blut übertragbare Krankheiten</p> <p>15. Schwere (eGFR <30 mL/min/1,73 m²), instabile oder schnell fortschreitende Nierenerkrankung</p> <p>16. Frauen im gebärfähigem Alter, die nicht bereit sind, eine medizinisch anerkannte Verhütungsmethode anzuwenden, die nach Urteil des Prüfarztes als zuverlässig gilt, oder Frauen, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie oder Randomisierung einen positiven Schwangerschaftstest haben, oder Frauen, die stillen</p> <p>17. Mitwirkung bei der Planung und/oder Durchführung der Studie</p> <p>18. Vorherige Randomisierung in die Studie</p> <p>19. Teilnahme in einer anderen klinischen Studie mit einem Studienmedikament innerhalb des letzten Monats vor Einschreibung</p> <p>20. Unfähigkeit des Patienten, nach Ansicht des Prüfarztes, Studienmedikamente, Verfahren und/oder Folgemaßnahmen zu verstehen und/oder einzuhalten oder Bedingungen, die nach Ansicht des Prüfarztes dazu führen können, dass der Patient die Studie nicht abschließen kann.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie durchgeführt an 410 Zentren in 20 Ländern: Europa (Bulgarien, Tschechische Republik, Dänemark,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Deutschland, Ungarn, Niederlande, Polen, Russland, Slowakei, Schweden, Großbritannien), Nordamerika (Kanada, USA), Südamerika (Argentinien, Brasilien), Asien (China, Indien, Japan, Taiwan, Vietnam).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	1. Dapagliflozin (10 mg, einmal täglich, oral) als Zusatztherapie zu SoC 2. Placebo (einmal täglich) als Zusatztherapie zu SoC
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Der primäre Endpunkt ist die Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten von kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz. Die drei Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts werden vom CEA-Komitee individuell beurteilt.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Kombiniertes Endpunkt aus kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz - Anzahl an Hospitalisierungen aufgrund Herzinsuffizienzen und kardiovaskulärem Tod - Veränderung des KCCQ-TSS zu Monat 8 - Kombiniertes renaler Endpunkt: Bestätigte anhaltende $\geq 50\%$ ige Reduzierung der eGFR und/oder ESRD (chronische Dialyse oder Nierentransplantation oder anhaltende eGFR < 15 mL/min/1,73 m²) und/oder renaler Tod - Gesamt mortalität <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Klinische Parameter - UESI
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Das primäre Ziel der Studie war die Bestimmung der Überlegenheit von Dapagliflozin gegenüber Placebo hinsichtlich der Reduzierung der Inzidenz des primären Endpunktes. Angenommen das wahre HR von Dapagliflozin gegenüber Placebo beträgt 0,80, würden 844 Ereignisse bzgl. des primären Endpunktes zu einer statistischen Power von 90% führen (bei Verwendung eines einseitigen α von 2,5%). Dies basiert auf einer 1:1 Verteilung auf die beiden Behandlungsarme. Es handelt sich um eine ergebnisgesteuerte Studie. Die angenommene HR von 0,80 wurde als klinisch relevant angesehen und berücksichtigt die HF-Ereignisse in der EMPA-REG Studie.</p> <p>Bei einer jährlichen Ereignisrate von 11% in der Placebo-Gruppe werden 4500 Patienten benötigt um die Anzahl an benötigten Ereignissen zu erhalten, basierend auf einer voraussichtlichen Rekrutierungsphase von 18 Monaten und einer durchschnittlichen Follow-up Phase von 24 Monaten.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine Interim-Analyse war geplant, sobald 75% der primären Ereignisse adjudiziert worden sind (mittels Haybittle-Peto-Regel). Die Interim-Analyse soll die Überlegenheit von Dapagliflozin gegenüber Placebo bewerten, mittels eines einseitigen α-Level von 0,001.</p> <p>Zunächst wird in der Interim-Analyse der kombinierte primäre Endpunkt mit dem angegebenen α-Level getestet. Falls die Überlegenheit gezeigt werden konnte, wird auf Überlegenheit von Dapagliflozin gegenüber Placebo hinsichtlich kardiovaskulärem Tod getestet bei einem einseitigen α-Level von 0,001. Falls die Überlegenheit von Dapagliflozin für kardiovaskulären Tod gezeigt werden konnte, wird das DMC die Gesamtheit der Daten bewerten, um festzustellen, ob der Nutzen so eindeutig und überwältigend ist,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		dass der DMC empfiehlt, die Studie zu beenden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Generierung der zufälligen Zuteilung erfolgt mittels computergenerierter Randomisierungssequenz und IVRS/IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Zuteilung zu den zwei Behandlungsgruppen erfolgte im Verhältnis 1:1 mit einer Stratifizierung nach T2DM. Die Randomisierung erfolgt mittels Blockrandomisierung mit fester Größe.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung zur Studienmedikation wird durch IWRS/ IVRS durchgeführt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungscodes werden computergeneriert durch AstraZeneca erstellt. Die Randomisierung wird zur 2. Visite mit Hilfe eines IVRS/IWRS durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Tabletten/Kapseln mit aktiver Substanz und Tabletten/Kapseln mit Placebo sind identisch in ihrer Größe, Farbe, Geruch und Geschmack.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse des primären Endpunkts:</u> Der primäre Endpunkt der Studie ist die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz. Die Analyse basiert auf dem FAS. Nullhypothese $H_0: HR \geq 1$ Alternativhypothese: $H_1: HR < 1$ mit einem einseitigem Signifikanzniveau von 2,496%.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Full Analysis Set (FAS):</u> Das FAS enthält alle randomisierten Patienten. Patienten werden gemäß der Behandlung ausgewertet, zu der sie zugeteilt wurden.</p> <p><u>Safety Analysis Set (SAS):</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, werden in den SAS eingeschlossen. Die Patienten werden gemäß der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für folgende Merkmale wurden Subgruppenanalysen geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre) - Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) - Ethnie (Kaukasisch vs. Schwarz/Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere) - Region (Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Südamerika) - NYHA-Klasse (II vs. III/IV) - LVEF (\leqMedian vs. $>$Median) - NT-proBNP (\leqMedian vs. $>$Median) - Frühere Hospitalisierung aufgrund HF (Ja vs. Nein) - MRA zu Baseline (Ja vs. Nein) - T2DM (Ja vs. Nein) - Vorhofflimmern (Ja vs. Nein) BMI (< 30 kg/m² vs. ≥ 30 kg/m²) - eGFR (< 60 mL/min/1,73m² vs. ≥ 60 mL/min/1,73m²)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Dapagliflozin+SoC vs. Placebo+SoC a) 2373 vs. 2371 b) 2368 vs. 2368 c) 2373 vs. 2371
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: 08. Februar 2017 Letzte Visite des letzten Patienten: 17. Juli 2019
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; CABG: koronararterielle Bypass-Operation; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; FAS: Full Analysis Set; HF: Herzinsuffizienz; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; HR: Hazard Ratio; IVRS: Interactive Voice Response System; IWRS: Interactive Web Response System; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; NYHA: New York Heart Association; OSS: Overall summary score; PCI: Perkutane koronare Intervention; SAS: Safety Analysis Set; SGLT-2: Natrium-Glukose-Cotransporter-2; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T1DM: Typ-1-Diabetes mellitus; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; TSS: Total symptom score; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ULN: Upper Limit of Normal</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

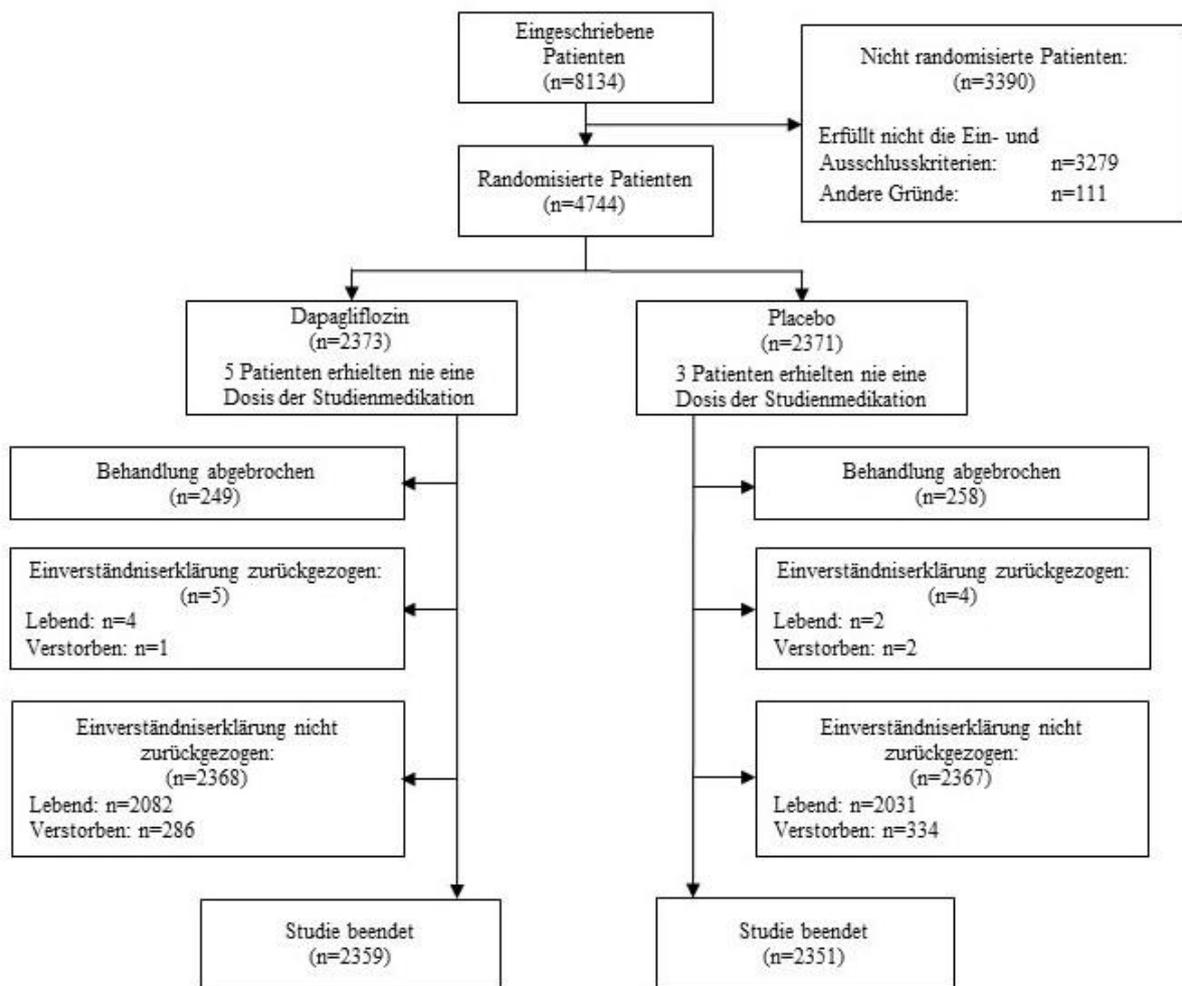


Abbildung 65: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie DAPA-HF

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: DAPA-HF

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht	CSR
Statistischer Analyseplan	SAP
Klinisches Studienprotokoll	CSP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die verblindete Behandlung erfolgte anhand einer Single-dummy-Technik.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der Studie. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Studie niedrig eingeschätzt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Renale Morbidität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Hospitalisierung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Neudiagnose von Typ-2-Diabetes

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: PGIC und PGIS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: EQ-VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
