

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dapagliflozin (Forxiga®)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

*Zur Behandlung der symptomatischen, chronischen
Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 17.02.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	32
4.2.1 Fragestellung.....	32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	34
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	37
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	38
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	38
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	39
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	41
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	42
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	44
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	44
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	45
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	58
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	59
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	60
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	62
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	65
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	65
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	67
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	68
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	69
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	71
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	83
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	84
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	85
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	88
4.3.1.3.1.2 Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität – RCT.....	91

4.3.1.3.1.3	Renale Morbidität – RCT	104
4.3.1.3.1.4	Hospitalisierung aus jeglichem Grund – RCT.....	108
4.3.1.3.1.5	PGIS – RCT.....	112
4.3.1.3.1.6	EQ-5D VAS – RCT.....	115
4.3.1.3.1.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	121
4.3.1.3.1.8	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	146
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	173
4.3.1.3.2.1	Mortalität – RCT	183
4.3.1.3.2.2	Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität – RCT	185
4.3.1.3.2.3	Renale Morbidität – RCT	197
4.3.1.3.2.4	Hospitalisierung aus jeglichem Grund – RCT.....	199
4.3.1.3.2.5	PGIS – RCT.....	203
4.3.1.3.2.6	EQ-5D VAS – RCT.....	206
4.3.1.3.2.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	210
4.3.1.3.2.8	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	217
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	238
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	238
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	238
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	238
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	239
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	239
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	239
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	242
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	242
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	242
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	242
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	243
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	244
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	244
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	245
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	245
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	246
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	246
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	246
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	247
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	247
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	248
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	248
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	248
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	248
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	250
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	265

4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	265
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	265
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	265
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	266
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	266
4.6	Referenzliste.....	268
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		273
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		277
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		279
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		280
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		299
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		309

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	17
Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	19
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	37
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-12: Anpassung der Hintergrundmedikation während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-13: Veränderung des Körpergewichts über den Studienverlauf – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-14: Veränderung des systolischen Blutdrucks über den Studienverlauf – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – I.....	84
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – II.....	85
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Mortalität.....	88
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-21: Operationalisierung von kardio-/zerebrovaskulärer Morbidität	92

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-23: Ergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – I.....	93
Tabelle 4-24: Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-25: Anzahl an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz pro Patient:in aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-26: Ergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – II.....	97
Tabelle 4-27: Ergebnisse Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	100
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-29: Operationalisierung von renale Morbidität.....	105
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für renale Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-31: Ergebnisse für renale Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Hospitalisierung	108
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Zeit bis zur Hospitalisierung aus jeglichem Grund aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aus jeglichem Grund aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-36: Anzahl an Hospitalisierungen aus jeglichem Grund pro Patient:in aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-37: Operationalisierung von PGIS	112
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-39: Rücklaufquoten für PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	113
Tabelle 4-40: Ergebnisse für PGIS (Responder-Analysen bis Monat 8) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-41: Ergebnisse für PGIS (Responder-Analysen zur Studienabschlussvisite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-42: Operationalisierung von EQ-5D VAS	116
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-44: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-45: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Responder-Analysen für EQ-5D VAS (Responder-Analysen zu Monat 8) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Responder-Analysen für EQ-5D VAS (Responder-Analysen zur Studienabschlussvisite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität	121
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-50: Rücklaufquoten für den KCCQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-51: Verteilung der Werte für KCCQ zu Studienbeginn.....	124
Tabelle 4-52: Ergebnisse für KCCQ-Summscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-53: Ergebnisse für KCCQ-Einzeldomänen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-54: Ergebnisse für KCCQ-Summscores (Responder-Analysen zu Monat 8) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-55: Ergebnisse für KCCQ-Summscores (Sensitivitätsanalysen mit Ceiling-Korrektur zu Monat 8) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-56: Ergebnisse für KCCQ-Summscores (Responder-Analysen zur Studienabschlussvisite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-57: Ergebnisse für KCCQ-Summscores (Sensitivitätsanalysen mit Ceiling-Korrektur zur Studienabschlussvisite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-58: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....	147
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-62: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Tabelle 4-63: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4-64: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-65: Ergebnisse für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Tabelle 4-66 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – I	175
Tabelle 4-67 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – II.....	177

Tabelle 4-68: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	180
Tabelle 4-69: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Mortalität – I.....	183
Tabelle 4-70: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Mortalität – II	184
Tabelle 4-71: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität – I	185
Tabelle 4-72: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität – II	188
Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-74: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt renale Morbidität – I.....	197
Tabelle 4-75: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt renale Morbidität – II	198
Tabelle 4-76: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Hospitalisierung aus jeglichem Grund – I.....	199
Tabelle 4-77: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Hospitalisierung aus jeglichem Grund – II	200
Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für Hospitalisierung aus jeglichem Grund aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Tabelle 4-79: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt PGIS – I.....	203
Tabelle 4-80: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt PGIS – II.....	204
Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	205
Tabelle 4-82: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D VAS – I.....	206
Tabelle 4-83: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D VAS – II.....	207
Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	208
Tabelle 4-85: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – I.....	210
Tabelle 4-86: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – II.....	211
Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	213
Tabelle 4-88: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse - I	217
Tabelle 4-89: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse – II	222
Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	226
Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	230

Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	232
Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	235
Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für nicht-schwere UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	236
Tabelle 4-95: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	239
Tabelle 4-96: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	240
Tabelle 4-97: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	240
Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	241
Tabelle 4-99: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	241
Tabelle 4-100: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	243
Tabelle 4-101: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	244
Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	244
Tabelle 4-103: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	245
Tabelle 4-104: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	247
Tabelle 4-105: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	247
Tabelle 4-106: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	252
Tabelle 4-107: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	265
Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DELIVER.....	300
Tabelle 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DELIVER.....	310

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Tod aus jeglicher Ursache	90
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum kardiovaskulären Tod.....	91
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz	95
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	95
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten notfallmäßigen Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz.....	96
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz.....	99
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	99
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	100
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt.....	101
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum tödlichen Myokardinfarkt.....	102
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Schlaganfall aus jeglicher Ursache.....	103
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum tödlichen Schlaganfall aus jeglicher Ursache.....	104
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR	107
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels im Zusammenhang mit eGFR ≤ 45 mL/min/1,73 m.....	107
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aus jeglichem Grund.....	110
Abbildung 17: Verlaufskurve für KCCQ-CSS.....	128
Abbildung 18: Verlaufskurve für KCCQ-OSS	129
Abbildung 19: Verlaufskurve für KCCQ-TSS.....	129
Abbildung 20: Verlaufskurve für körperliche Einschränkung.....	136
Abbildung 21: Verlaufskurve für Symptom-Häufigkeit	137

Abbildung 22: Verlaufskurve für Symptom-Schwere	137
Abbildung 23: Verlaufskurve für Symptom-Stabilität.....	138
Abbildung 24: Verlaufskurve für soziale Einschränkung.....	138
Abbildung 25: Verlaufskurve für Selbstwirksamkeit.....	139
Abbildung 26: Verlaufskurve für psychische Lebensqualität.....	139
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztbesuch aufgrund von Herzinsuffizienz (SBP \leq Median).....	192
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztbesuch aufgrund von Herzinsuffizienz (SBP $>$ Median).....	192
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (SBP \leq Median).....	193
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (SBP $>$ Median).....	193
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (SBP \leq Median).....	194
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (SBP $>$ Median).....	194
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (SBP \leq Median).....	195
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (SBP $>$ Median).....	195
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum tödlichen Myokardinfarkt (SBP \leq Median).....	196
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum tödlichen Myokardinfarkt (SBP $>$ Median).....	196
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aus jeglichem Grund (SBP \leq Median)	202
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aus jeglichem Grund (SBP $>$ Median)	202
Abbildung 39: Flussdiagramm Studiendesign und –methodik für Studie DELIVER	308

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACEi	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ARB	Angiotensinrezeptorblocker
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor
ARR	Absolute Risikoreduktion
BMI	Body Mass Index
CDISC	Clinical Data Interchange Standards Consortium
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronische obstruktive Lungenerkrankung
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019)
CSS	Clinical Summary Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Data Monitoring Committee
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D	Euro Quality of Life 5 Dimensions
EQ-5D VAS	Euro Quality of Life 5 Dimensions – visuelle Analogskala
ESC	European Society of Cardiology
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin

Abkürzung	Bedeutung
HF	Herzinsuffizienz (heart failure)
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (heart failure with mid-range ejection fraction)
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (heart failure with preserved ejection fraction)
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (heart failure with reduced ejection fraction)
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IWRS	Interactive Web Response System
IxRS	Interactive Voice/Web Response System
k. A.	Keine Angabe
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KHK	Koronare Herzkrankheit
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
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio

Abkürzung	Bedeutung
OSS	Overall Summary Score
PACD	Primary analysis censoring date
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PJ	Patientenjahre
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
SAS	Safety Analysis Set
SBP	Systolischer Blutdruck
SCTI	Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
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
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
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
USA	United States of America
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization

Abkürzung	Bedeutung
WIG2	Wissenschaftlichen Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung
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

Am 03.02.2023 wurde die Zulassung des Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (SGLT-2)-Inhibitors Dapagliflozin (Forxiga[®]) in der Indikation Herzinsuffizienz erweitert und umfasst nun alle erwachsenen Patient:innen mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz. Das seit dem 03.11.2020 zugelassene Anwendungsgebiet symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) (entsprechend einer linksventrikulären Ejektionsfraktion [LVEF] $\leq 40\%$) war bereits Gegenstand der frühen Nutzenbewertung, in der mit Beschluss vom 20.05.2021 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin festgestellt wurde.

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers bezieht sich auf die Erweiterung der Zulassung und damit auf die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V von Dapagliflozin bei erwachsenen Patient:innen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit einer LVEF $>40\%$. Das neue Anwendungsgebiet wird im Kontext dieser Nutzenbewertung als chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) bezeichnet.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dapagliflozin zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen (standard of care, SoC) gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit (KHK), Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Zur Bewertung werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Datenquellen

Zur Ermittlung des Zusatznutzens im Vergleich zur zVT wurden die Daten der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-3-Studie DELIVER herangezogen. Mit der Studie DELIVER liegt ein direkter Vergleich zwischen Dapagliflozin+SoC und der zVT Placebo+SoC in der Therapie von Patient:innen mit HFpEF vor. SoC war dabei definiert als patientenindividuelle Hintergrundtherapie gemäß relevanten Leitlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten sowie bei Bedarf des Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM), sodass die Studie einen direkten Vergleich gegenüber der zVT ermöglicht. Die DELIVER-Studienpopulation umfasst Patient:innen im Alter ≥ 40 Jahre mit Diagnose einer symptomatischen, chronischen HFpEF (New York Heart Association [NYHA]-Klasse II-IV und LVEF $>40\%$).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es werden RCT eingeschlossen, in denen erwachsene Patient:innen mit symptomatischer, chronischer HFpEF mit Dapagliflozin im Vergleich zur zVT über mindestens 24 Wochen behandelt wurden. Die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung geeigneter Studien für die Ermittlung des Zusatznutzens von Dapagliflozin gemäß der Fragestellung sind in Abschnitt 4.2.1 dargestellt und in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

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

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patient:innen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV) und erhaltener Ejektionsfraktion (LVEF >40%)	Asymptomatische Herzinsuffizienz LVEF ≤40% Kinder und Jugendliche <18 Jahren
Intervention ^a	Dapagliflozin (10 mg einmal täglich) gemäß Fachinformation (Anfangsdosis von 5 mg bei Patient:innen mit schwerer Leberfunktionsstörung)	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Vergleichstherapie ^a	Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, KHK, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> - Mortalität - Morbidität - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Unerwünschte Ereignisse 	Kein patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt
Studientypen	RCT	Nicht-randomisierte Studien, Meta-Analysen, Case Reports
Studiendauer	≥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 (z. B. Review) Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden ^b

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
	<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; KHK: Koronare Herzkrankheit; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA: New York Heart Association; 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 eingeschlossenen Studie hinsichtlich ihrer Aussagekraft im Rahmen des vorliegenden Dossiers erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht. Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA sowohl Verzerrungsaspekte auf Studienebene als auch auf Endpunktebene bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Die Methodik und das Design der eingeschlossenen Studien wurden in den Abschnitten 4.2, 4.3.1.2.1 sowie Anhang 4-E entsprechend dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement (Items 2b bis 14) beschrieben. Zudem wird der Patientenfluss mittels CONSORT-Flow-Chart abgebildet. Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Ermittlung des Zusatznutzens von Dapagliflozin wird die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-3-Studie DELIVER herangezogen. Bei der Studie handelt es sich um eine multizentrische Studie, die an 353 Zentren mit über 6.200 Patient:innen durchgeführt wurde. Die Gesamtbeobachtungsdauer betrug in jeder Behandlungsgruppe insgesamt etwa 7.000 Patientenjahre mit einer medianen Behandlungsdauer von 26,9 Monaten im Dapagliflozin+SoC-Arm bzw. 27,0 Monaten im Placebo+SoC-Arm. Damit liegt Evidenz über knapp 14.000 Patientenjahre vor.

Die Patient:innen erhielten gemäß den lokalen Leitlinien eine patientenindividuelle medikamentöse Therapie zur Behandlung der Symptome der Herzinsuffizienz (z. B. Diuretika), sowie auch der zugrundeliegenden Erkrankungen und häufigen Komorbiditäten, einschließlich Bluthochdruck, ischämische Herzkrankheit, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie. Mit Ausnahme von SGLT-2-Inhibitoren war jegliche Begleitmedikation erlaubt und wurde nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht. Die Daten zur Begleitmedikation zu Studienbeginn und während der Studie, zur Dosissteigerung der Begleitmedikation während der Studie und zur Neuintiierung von Begleitmedikationen während der Studie DELIVER zeigen, dass die Begleitmedikation auch während der Studie nach den patientenindividuellen Bedürfnissen angepasst wurde, um für die Patient:innen zu jedem Zeitpunkt eine optimierte Therapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen und der Begleitsymptome zu

gewährleisten. Damit ist die Umsetzung der vom G-BA festgelegten zVT in beiden Studienarmen erfüllt.

Aufgrund der Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte der RCT DELIVER haben die erbrachten Nachweise zum Nutzen von Dapagliflozin+SoC im Vergleich zu Placebo+SoC eine hohe Validität und Aussagekraft. Wegen der hohen Patientenzahl (N=6.263), der statistisch signifikanten und deutlich gleichgerichteten Ergebnisse können für die multizentrische Studie DELIVER Aussagen abgeleitet werden, die gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Methodik als Beleg zu werten sind.

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens sind für jeden Endpunkt mit statistisch signifikantem Ergebnis basierend auf den Ergebnissen der Studie DELIVER in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

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

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC vs. Placebo+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Zeit bis zum Tod aus jeglicher Ursache	HR: 0,94 [0,83; 1,07]; 0,3425	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum kardiovaskulären Tod	HR: 0,88 [0,74; 1,05]; 0,1678	
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	HR: 0,82 [0,73; 0,92]; 0,0008	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,77 [0,67; 0,89]; 0,0004	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz	Ratenverhältnis: 0,72 [0,60; 0,85]; 0,0002	
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,87 [0,79; 0,96]; 0,0076	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,80 [0,71; 0,91]; 0,0004	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 oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,86 [0,78; 0,95]; 0,0038	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Hospitalisierung aus jeglichem Grund		
Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aus jeglichem Grund	Ratenverhältnis: 0,90 [0,82; 0,98]; 0,0154	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
PGIS		
Anteil an Patient:innen ohne Verschlechterung im PGIS bis Monat 8	RR: 1,03 [1,01; 1,06]; 0,0150	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Anteil an Patient:innen ohne Verschlechterung im PGIS bis zur Studienabschlussvisite	RR: 1,03 [1,00; 1,06]; 0,0467	
EQ-5D VAS		
EQ-5D VAS (Verbesserung um 15 Punkte bis Monat 8)	RR: 1,12 [1,01; 1,25]; 0,0359	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
EQ-5D VAS zu Monat 8	MWD: 0,96 [0,11; 1,82]; 0,0277	Zusatznutzen wird von der Responder-Analyse abgeleitet
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
KCCQ-OSS ^a	MWD: 1,75 [1,12; 2,38]; <0,0001	Zusatznutzen wird von den Responder-Analysen abgeleitet
KCCQ-TSS ^a	MWD: 2,02 [1,33; 2,72]; <0,0001	
KCCQ-OSS (Verbesserung um 15 Punkte bis Monat 8 ^b)	RR: 1,13 [1,04; 1,23]; 0,0055	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
KCCQ-OSS (Verbesserung um 15 Punkte bis zur Studienabschlussvisite)	RR: 1,11 [1,02; 1,21]; 0,0131	
KCCQ-OSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis Monat 8 ^b)	RR: 0,84 [0,71; 0,99]; 0,0388	
KCCQ-OSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis zur Studienabschlussvisite)	RR: 0,85 [0,74; 0,97]; 0,0195	
KCCQ-TSS (Verbesserung um 15 Punkte bis Monat 8 ^b)	RR: 1,11 [1,02; 1,20]; 0,0140	
KCCQ-TSS (Verbesserung um 15 Punkte bis zur Studienabschlussvisite)	RR: 1,07 [0,99; 1,16]; 0,0789	
KCCQ-TSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis Monat 8 ^b)	RR: 0,70 [0,61; 0,82]; <0,0001	

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC vs. Placebo+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
KCCQ-TSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis zur Studienabschlussvisite)	RR: 0,79 [0,70; 0,90]; 0,0005	
KCCQ-CSS (Verbesserung um 15 Punkte bis Monat 8 ^b)	RR: 1,11 [1,02; 1,21]; 0,0168	
KCCQ-CSS (Verbesserung um 15 Punkte bis zur Studienabschlussvisite)	RR: 1,12 [1,03; 1,22]; 0,0056	
KCCQ-CSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis Monat 8 ^b)	RR: 0,74 [0,63; 0,86]; <0,0001	
KCCQ-CSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis zur Studienabschlussvisite)	RR: 0,83 [0,73; 0,95]; 0,0072	
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate UE ^c	RR: 0,94 [0,91; 0,97]; 0,0003	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Gesamtrate UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen ^d	RR: 0,94 [0,90; 0,98]; 0,0071	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Gesamtrate nicht-schwerer UE ^c	RR: 0,94 [0,90; 0,98]; 0,0039	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Gesamtrate SUE	RR: 0,96 [0,91; 1,01]; 0,1503	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von COVID-19-assoziierten Ereignissen)	RR: 0,94 [0,89; 0,99]; 0,0308	
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von milden/moderaten COVID-19-assoziierten Ereignissen ^e)	RR: 0,94 [0,89; 1,00]; 0,0340	
UE nach SOC und PT^c		
SOC: Herzerkrankungen	RR: 0,89 [0,83; 0,96]; 0,0036	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PT: Herzinsuffizienz	RR: 0,83 [0,74; 0,93]; 0,0016	
PT: Stauungsinsuffizienz	RR: 0,76 [0,58; 0,99]; 0,0451	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 0,80 [0,69; 0,92]; 0,0017	
PT: Ödem peripher	RR: 0,52 [0,29; 0,92]; 0,0257	
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR: 0,86 [0,75; 1,00]; 0,0463	
PT: Hyperurikämie	RR: 0,56 [0,32; 0,96]; 0,0344	
PT: Vorhofflimmern	RR: 1,29 [1,01; 1,63]; 0,0378	Kein klinisch relevanter Unterschied
PT: COVID-19	RR: 1,27 [1,03; 1,57]; 0,0268	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC vs. Placebo+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
SUE nach SOC und PT		
SOC: Herzerkrankungen	RR: 0,91 [0,83; 1,00]; 0,0453	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
PT: Herzinsuffizienz	RR: 0,82 [0,71; 0,94]; 0,0055	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 0,59 [0,45; 0,76]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
PT: COVID-19	RR: 1,27 [1,03; 1,57]; 0,0268	Zusatznutzen nicht belegt ^f
Nicht-schwere UE nach SOC und PT^c		
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	RR: 0,75 [0,57; 0,97]; 0,0288	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
SOC: Herzerkrankungen	RR: 0,89 [0,81; 0,98]; 0,0154	
PT: Herzinsuffizienz	RR: 0,82 [0,71; 0,94]; 0,0043	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 0,83 [0,71; 0,97]; 0,0186	
PT: Ödem peripher	RR: 0,53 [0,30;0,95]; 0,0344	
PT: Hyperurikämie	RR: 0,56 [0,32; 0,96]; 0,0344	
PT: COVID-19	RR: 1,39 [1,08; 1,78]; 0,0095	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Analyse über den kompletten Studienverlauf. Der LS Mean wird pro Behandlungsarm über alle Visiten berechnet.</p> <p>b: Monat 8 entspricht dem präspezifizierten Zeitpunkt des Endpunkts.</p> <p>c: Nicht vollständig erfasst, demnach Aussagekraft als Hinweis. Bei den nicht-schwerwiegenden UE wurden nur Ereignisse erfasst, die potenziell auch als Wirksamkeitsendpunkt berichtet wurden oder die zum Abbruch/Unterbrechung der Studienmedikation führten. Zusätzlich wurden nicht-schwerwiegende UE erhoben, die im Zusammenhang mit Amputationen, potenziellen diabetischen Ketoazidosen, schweren hypoglykämischen Ereignissen, kardialen ischämischen Ereignissen oder Schlaganfällen standen, sowie nicht-schwerwiegende UE, die zu Amputationen führten.</p> <p>d: Folgekomplikationen (Tod jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorisch ischämische Attacke, Vorhofflimmern, akutes Nierenversagen und instabile Angina) wurden im Rahmen dieser Analysen ausgeschlossen.</p> <p>e: Alle COVID-19-assoziierten Ereignisse (basierend auf einer von AstraZeneca präspezifizierten Liste an PT) wurden laut Studienprotokoll unabhängig vom Schweregrad als SUE gewertet. Um eine Auswertung der SUE ohne milde/moderate Verläufe von COVID-19 zu ermöglichen, wurden diese Ereignisse im Rahmen dieser Analyse ausgeschlossen.</p> <p>f: COVID-19 wurde laut Studienprotokoll unabhängig vom Schweregrad als SUE gezählt, bei dem PT schwere COVID-19 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Daher wird der Effekt als nicht klinisch relevant erachtet.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; CSS: Clinical Summary Score; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions - visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MWD: Mittelwertdifferenz; OSS: Overall summary score; PGIS: Patient Global Impression of Severity; 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 Zeit bis zum Tod aus jeglicher Ursache und für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunktkategorie Mortalität 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 (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,82 [0,73; 0,92]). Ein Ereignis trat bei 16,4% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 19,5% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe auf. Dies stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für die **Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,77 [0,67; 0,89]). Bei 10,5% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 13,3% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe trat ein Ereignis auf.

Auch für die **Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz, inklusive der wiederkehrenden Hospitalisierungsereignisse**, ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,72 [0,60; 0,85]).

Erfordert eine Herzinsuffizienz eine stationäre Behandlung, geht dies in der Regel mit einer für die Patient:innen spürbaren und somit patientenrelevanten Verschlechterung der Erkrankung einher. Gleichzeitig erhöht sich das Risiko für erneute Hospitalisierungen deutlich. Durch jede Hospitalisierung bzw. Re-Hospitalisierung im Zusammenhang mit einer Herzinsuffizienz verschlechtert sich neben der Symptomatik, körperlichen Belastbarkeit und Lebensqualität maßgeblich auch die Prognose der betroffenen Patient:innen. Jede weitere Hospitalisierung verdoppelt etwa das Risiko, an jeglicher oder an einer kardiovaskulären Ursache zu versterben. Jede zusätzliche Hospitalisierung bedeutet ein 2,03-faches Risiko an jeglicher Ursache bzw. ein 2,24-faches Risiko an einer kardiovaskulären Ursache zu versterben. Die Vermeidung von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz stellt ein wesentliches Therapieziel in der Behandlung der HFpEF dar, insbesondere da es sich bei Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen grundsätzlich um schwerwiegende und prognose-verschlechternde Ereignisse handelt. Zudem verursachen die häufigen Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz auch eine immense finanzielle Belastung für das deutsche Gesundheitssystem (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Vor diesem Hintergrund ist die Vermeidung von Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen durch Dapagliflozin von hoher klinischer Relevanz für die Patient:innen und im Sinne der G-BA-Verfahrensordnung (VerfO) als große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1, insbesondere als langfristige Abwesenheit 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**.

Für die folgenden kombinierten Endpunkte zur kardio-/zerebrovaskulären Morbidität zeigt sich jeweils ein 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 [95%-KI]: 0,87 [0,79; 0,96])
- Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (HR [95%-KI]: 0,80 [0,71; 0,91])
- Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (HR [95%-KI]: 0,86 [0,78; 0,95])

Hospitalisierung aus jeglichem Grund

Für die **Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aus jeglichem Grund** ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,90 [0,82; 0,98]). Hospitalisierungen bilden schwerwiegende Verschlechterungen des Gesundheitszustands ab und sind unabhängig von ihrer Ursache patientenrelevant. So hat auch der G-BA im Beratungsgespräch zu Dapagliflozin in der Indikation Herzinsuffizienz Hospitalisierungen zu den patientenrelevanten Endpunkten gezählt. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Gesundheitszustand

PGIS

Der PGIS wird von den Patient:innen selbst berichtet und gibt unmittelbar die Verbesserung oder Verschlechterung der krankheitsspezifischen Symptome wieder. Der PGIS wurde vom G-BA bereits mehrfach zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, beispielsweise auch im Verfahren zu Dapagliflozin bei HFrefEF.

Für den **Anteil an Patient:innen ohne Verschlechterung im PGIS** bis Monat 8 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 1,03 [1,01; 1,06]). Das Ergebnis des PGIS wird auch für den Zeitpunkt zur Studienabschlussvisite bestätigt (RR [95%-KI]: 1,03 [1,00; 1,06]). 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**.

EQ-5D VAS

Die Euro Quality of Life 5 Dimensions – visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) reicht von einer Skala von 0 (schlechtester denkbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Zustand). Der Behandlungserfolg bezüglich des allgemeinen Gesundheitszustands wird dabei durch die Patient:innen selbst anhand der EQ-5D VAS bewertet. 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. Für den **Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um 15 Punkte** bis Monat 8 zeigt

sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 1,12 [1,01; 1,25]. Dies stellt 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

Die Lebensqualität von Patient:innen zählt sowohl gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV (Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln) als auch nach Ansicht des 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 gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Patient:innen in der Indikation Herzinsuffizienz. IQWiG und G-BA haben den KCCQ in mehreren Nutzenbewertungsverfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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 der Patient:innen. Der Zusatznutzen wird von Responder-Analysen mit Schwellenwerten von 15 Punkten (gemäß der IQWiG-Methodik und der G-BA-VerfO) zu Monat 8 und zur Studienabschlussvisite abgeleitet. Dabei werden sowohl die Verbesserung als auch die Verschlechterung als für die Nutzenbewertung relevante Operationalisierungen angesehen.

Im Folgenden sind die **Ergebnisse zum KCCQ** für die Verbesserung bzw. Verschlechterung um 15 Punkte bis Monat 8 mit den dazugehörigen Effektmaßen (jeweils relatives Risiko [RR] [95%-KI]) aufgelistet:

KCCQ-OSS (Overall Summary Score)

- Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung um 15 Punkte: 1,13 [1,04; 1,23]
- Anteil an Patient:innen mit einer Verschlechterung um 15 Punkte: 0,84 [0,71; 0,99]

KCCQ-TSS (Total Symptom Score)

- Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung um 15 Punkte: 1,11 [1,02; 1,20]
- Anteil an Patient:innen mit einer Verschlechterung um 15 Punkte: 0,70 [0,61; 0,82]

KCCQ-CSS (Clinical Summary Score)

- Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung um 15 Punkte: 1,11 [1,02; 1,21]
- Anteil an Patient:innen mit einer Verschlechterung um 15 Punkte: 0,74 [0,63; 0,86]

Die Ergebnisse des KCCQ zur Verbesserung bzw. der Verschlechterung um 15 Punkte wird auch für den Zeitpunkt zur Studienabschlussvisite bestätigt.

Insgesamt zeigt sich eine über alle Domänen des KCCQ-OSS und über alle betrachteten Operationalisierungen des KCCQ (einschließlich der Sensitivitätsanalysen mittels Ceiling-Korrektur und der Responder-Analysen mit Schwellenwerten von 5 Punkten) konsistente Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Dapagliflozin. In Anbetracht der schwerwiegenden negativen Auswirkungen der Herzinsuffizienz-Symptomatik und der damit verbundenen starken Einschränkungen körperlicher Aktivitäten stellen diese Ergebnisse eine besonders deutliche, für die Patient:innen spürbare und somit patientenrelevante Verbesserung der Lebensqualität unter Dapagliflozin dar. Die vom KCCQ umfasste Herzinsuffizienz-Symptomatik umfasst einschneidende und direkt spürbare Einschränkungen für den Patient:innen wie Atemnot, Ödeme, Herzrasen, Herzrhythmusstörungen und schnelle Erschöpfung. Die im Rahmen der Studie DELIVER zugunsten von Dapagliflozin gezeigten Vorteile in Bezug auf die Lebensqualität sind in der vorliegenden Indikation aufgrund der Schwere der Erkrankung und Symptomatik, der damit verbundenen Einschränkungen aller körperlichen Aktivitäten und der Belastbarkeit der Patient:innen besonders relevant. Die Verbesserung der Lebensqualität stellt entsprechend eines der wesentlichen Therapieziele gemäß deutschen und internationalen Leitlinien dar. Die unter Dapagliflozin gezeigte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entspricht einer in der vorliegenden Indikation bisher nicht gezeigten deutlichen Verbesserung der Lebensqualität und ist zudem vor dem Hintergrund der limitierten Therapieoptionen als besonders relevant zu erachten. Zusammenfassend wird für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Unerwünschte Ereignisse

Bei den nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (UE) wurden in der Studie DELIVER alle Ereignisse erfasst, die potenziell auch als Wirksamkeitsendpunkt (wie z. B. tödliche UE und Herzinsuffizienz (heart failure, HF)-Ereignisse) berichtet wurden oder die zum Abbruch/Unterbrechung der Studienmedikation führten. Zusätzlich wurden nicht-schwerwiegende UE erhoben, die im Zusammenhang mit Amputationen, potenziellen diabetischen Ketoazidosen, schweren hypoglykämischen Ereignissen, kardialen ischämischen Ereignissen oder Schlaganfällen standen, sowie nicht-schwerwiegende UE, die zu Amputationen führten. Zusammenfassend wurden derartige UE, mit Ausnahme der kardialen ischämischen Ereignisse und Schlaganfälle aufgrund der bereits erfolgten Darstellung innerhalb der Wirksamkeitsanalysen, als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) definiert. Für nicht-schwerwiegende UE, die weder als UE von speziellem Interesse eingestuft wurden oder als Wirksamkeitsendpunkt erfasst wurden und die nicht zum Abbruch/Unterbrechung der Studienmedikation führten, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft und dementsprechend die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Hinweis eingestuft. Die Erfassung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) und UESI 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]: 0,94 [0,91; 0,97]). Dies stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Für die **Gesamtrate UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,94 [0,90; 0,98]). Zu Folgekomplikationen werden Tod jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorisch ischämische Attacke, Vorhofflimmern, akutes Nierenversagen und instabile Angina gezählt. Dies stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Für die **Gesamtrate nicht-schwerer UE** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,94 [0,90; 0,98]). Dies stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Für die **Gesamtrate SUE**, die **Gesamtrate SUE unter Ausschluss von Folgekomplikationen**, die **Gesamtrate schwerer UE**, die **Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE**, die **Abbrüche der Studienmedikation aufgrund SUE** und für die **UE, die zum Tod führen**, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Da alle COVID-19 (Coronavirus-Krankheit 2019, Coronavirus Disease 2019)-assoziierten Ereignisse laut Studienprotokoll der Studie DELIVER unabhängig vom Schweregrad als SUE gewertet wurden, wurde die Gesamtrate SUE ohne jegliche COVID-19-assoziierte Ereignisse bzw. ohne milde/moderate COVID-19-assoziierte Ereignisse berechnet, um eine Auswertung der SUE-Gesamtrate unter Ausschluss des Einflusses der milden bzw. moderaten COVID-19-assoziierten Ereignisse zu ermöglichen. Für die **SUE unter Ausschluss von Folgekomplikationen und der milden/moderaten COVID-19-assoziierten Ereignisse** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,93 [0,86; 1,01]). Hinsichtlich der **SUE unter Ausschluss der COVID-19-assoziierten Ereignisse** zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,94 [0,89; 0,99]). Hinsichtlich der **SUE unter Ausschluss der milden/moderaten COVID-19-assoziierten Ereignisse** zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,94 [0,89; 1,00]). Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Für keines der **UE von speziellem Interesse** zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

UE nach SOC und PT

Bei den **UE nach SOC und PT** zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC für die **SOC Herzerkrankungen**, die **PT Herzinsuffizienz** sowie **Stauungsinsuffizienz**, die **SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**, den **PT Ödem**

peripher, die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und den PT Hyperurikämie. Dies stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.**

Für den PT **Vorhofflimmern** zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+SoC, der aufgrund der geringfügigen Effekte jedoch als nicht klinisch relevant erachtet wird.

Für den PT **COVID-19** zeigt sich ein Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+SoC. COVID-19 wurde unabhängig vom Schweregrad als SUE gezählt. Von den insgesamt 316 aufgetretenen COVID-19-assoziierten Ereignissen im Dapagliflozin+SoC-Arm bzw. 277 COVID-19-assoziierten Ereignissen im Placebo+SoC-Arm wurden 111 (35,1%) bzw. 77 (27,8%) als mild eingestuft, 96 (30,4%) bzw. 83 (30,0%) als moderat und 109 (34,5%) bzw. 117 (42,2%) als schwer. Hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigen sich für die PT COVID-19 (RR [95%-KI]: 0,93 [0,61; 1,43]) und COVID-19-Lungenentzündung (RR [95%-KI]: 0,86 [0,61; 1,23]) jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wird der Effekt als nicht klinisch relevant erachtet und kein Zusatznutzen oder Schaden abgeleitet.

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:

- SOC Herzerkrankungen (RR [95%-KI]: 0,91 [0,83; 1,00]): **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**
- PT Herzinsuffizienz (RR [95%-KI]: 0,82 [0,71; 0,94]): **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**
- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (RR [95%-KI]: 0,59 [0,45; 0,76]): **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**
- PT COVID-19 (RR [95%-KI]: 1,27 [1,03; 1,57])
COVID-19 wurde unabhängig vom Schweregrad als SUE gezählt, bei den schweren COVID-19-Erkrankungen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (PT COVID-19: RR [95%-KI]: 0,93 [0,61; 1,43]; PT COVID-19-Lungenentzündung: RR [95%-KI]: 0,86 [0,61; 1,23]). Daher wird der Effekt als nicht klinisch relevant erachtet.

Schwere UE nach SOC und PT

Für die **schweren UE nach SOC und PT** zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

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 Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** sowie **Herzerkrankungen**, den **PT Herzinsuffizienz**, die **SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** sowie die **PT Ödem peripher** und **Hyperurikämie**. Dies stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Für den **PT COVID-19** zeigt sich ein Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+SoC. COVID-19 wurde unabhängig vom Schweregrad als SUE gezählt, bei den schweren COVID-19-Erkrankungen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Daher wird der Effekt als nicht klinisch relevant erachtet.

Gesamtbeurteilung der unerwünschten Ereignisse

Die Studie DELIVER bestätigt das bekannte Sicherheitsprofil von Dapagliflozin aus früheren Studien und zeigt, dass die Behandlung mit Dapagliflozin sicher und gut verträglich ist. Überdies zeigen sich patientenrelevante Vorteile bei den Gesamtraten der UE, den Gesamtraten der SUE unter Ausschluss der COVID-19-assoziierten Ereignisse, den SUE der SOC Herzerkrankungen sowie bei SUE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Subgruppenanalysen

Hinsichtlich der Multiplizität des Testens ist zu beachten, dass sich bei insgesamt 63 Wirksamkeits-, sowie Sicherheitsanalysen und 19 Subgruppen, 1.197 medizinisch zu beurteilende Einzeltests ergeben. Wird nicht nach multiplen Testen adjustiert, ergeben sich dementsprechend 59,85 ($1.197 \cdot 0,05$) zu erwartende falsch-positive Testergebnisse. In der Studie DELIVER zeigten sich für die betrachteten Subgruppen 51 signifikante Interaktionen, was weniger als den rein zufällig erwarteten Interaktionen entspricht. Daraus folgt die Notwendigkeit, Aussagen über vorliegende Effektmodifikationen mit Vorsicht und nicht im confirmatorischen 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.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Studie DELIVER zeigen sich in der Gesamtschau patientenrelevante Vorteile einer Behandlung mit Dapagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen sowie der

Begleitsymptome zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos, bei einer Vielzahl von patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere:

- eine signifikante Verbesserung des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz von beträchtlichem Ausmaß (HR [95%-KI]: 0,82 [0,73; 0,92]);
- eine signifikante Reduktion der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (HR [95%-KI]: 0,77 [0,67; 0,89]), sowie der Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,72 [0,60; 0,85]), bei denen auch wiederkehrende Ereignisse berücksichtigt werden, von erheblichem Ausmaß;
- eine signifikante Reduktion der Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aus jeglichem Grund (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,90 [0,82; 0,98]) von beträchtlichem Ausmaß;
- sowie eine für die Patient:innen in der vorliegenden Indikation bisher nicht gezeigte deutliche und spürbare Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in allen Dimensionen des validierten Fragebogens KCCQ von beträchtlichem Ausmaß, beispielsweise für den Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung des KCCQ-OSS um 15 Punkte: RR [95%-KI]: 1,13 [1,04; 1,23] und für den Anteil an Patient:innen mit einer Verschlechterung des KCCQ-OSS um 15 Punkte: RR [95%-KI]: 0,84 [0,71; 0,99] zum präspezifizierten Zeitpunkt zu Monat 8.
- Darüber hinaus zeigen sich klinisch relevante, statistisch signifikante Vorteile beim Gesundheitszustand, gemessen am Anteil der Patienten ohne Verschlechterung im Patient Global Impression of Severity (PGIS) (RR [95%-KI]: 1,03 [1,01; 1,06]) und am Anteil der Patienten mit Verbesserung der EQ-5D VAS um 15 Punkte (RR [95%-KI]: 1,12 [1,01; 1,25]) zu Monat 8. Letzteres ist besonders bemerkenswert, da bisher noch in keinem Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation Herzinsuffizienz ein Zusatznutzen für den Endpunkt EQ-5D VAS gezeigt werden konnte.

Die Behandlung mit Dapagliflozin zeichnete sich in früheren Studien immer durch hohe Sicherheit und gute Verträglichkeit aus. Dies wird in der Studie DELIVER überzeugend bestätigt. In der **Gesamtschau der UE** zeigen sich **überwiegend Vorteile von Dapagliflozin** gegenüber der zVT, insbesondere bei den **Gesamtraten der UE** (Ausmaß gering), den **Gesamtraten der SUE unter Ausschluss der COVID-19-assoziierten Ereignisse** (Ausmaß gering), den **SUE der SOC Herzerkrankungen** (Ausmaß gering) und des **PT Herzinsuffizienz** (Ausmaß beträchtlich), sowie bei **SUE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** (Ausmaß erheblich). Mit Ausnahme von COVID-19 zeigte sich für kein SUE nach SOC oder PT ein statistisch signifikanter Nachteil. Da COVID-19 in der Studie DELIVER unabhängig vom Schweregrad als SUE gezählt wurde und sich bei den schweren COVID-19-Erkrankungen kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte, wird der Effekt bei COVID-19 als nicht klinisch relevant erachtet.

Darüber hinaus kann Dapagliflozin die Notwendigkeit supportiver Therapien bei Patient:innen mit HFpEF reduzieren. In der Studie DELIVER wurde im Dapagliflozin-Arm bei weniger Patient:innen eine medikamentöse Therapie neu initiiert als im Placebo-Arm. Beispielsweise wurde eine Therapie mit Diuretika im Dapagliflozin-Arm bei 27,2% der Patient:innen während der Studie neu begonnen, im Placebo-Arm hingegen bei 39,4% der Patient:innen (siehe Tabelle 4-12). Durch Medikamenteneinsparung kann potenziell die Verträglichkeit verbessert werden, und eine verminderte Diurese kann sich positiv auf die Lebenssituation auswirken.

Insgesamt ist festzuhalten, dass Patient:innen in der Studie DELIVER, die bereits eine optimierte Standardbehandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen und der Begleitsymptome zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos erhalten, durch die zusätzliche Gabe von Dapagliflozin von einer deutlichen Verbesserung der kardiovaskulären Morbidität und einer deutlich verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bei gleichzeitig guter Verträglichkeit, insbesondere auch seltener auftretenden unerwünschten Ereignissen profitieren. Bei der Verringerung der Mortalität wurde ein positiver, jedoch nicht statistisch signifikanter Trend gezeigt. Dapagliflozin adressiert damit die relevanten Therapieziele bei der Behandlung der HFpEF gemäß der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL).

Gemäß Verfahrensordnung des G-BA wird demnach gegenüber der zVT eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine für die Patient:innen spürbare Linderung der Erkrankung, sowie eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen. 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

Nach der Erstzulassung von Dapagliflozin im Jahr 2012 in der Europäischen Union (EU) zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes und der Zulassung zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes 2019 (zurückgezogen am 29.10.2021) hat die Europäische Kommission am 03.11.2020 Dapagliflozin als ersten SGLT-2-Inhibitor eine Zulassungserweiterung zur Behandlung der symptomatischen, chronischen HFrEF bei erwachsenen Patient:innen erteilt. Die Zulassung wurde darüber hinaus am 05.08.2021 um die Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz und am 15.11.2021 um die Behandlung von T2DM bei Kindern und Jugendlichen ≥ 10 Jahre erweitert. Am 03.02.2023 wurde die Zulassung um die Behandlung von Erwachsenen mit einer symptomatischen, chronischen HFpEF erweitert (im vorliegenden Dossier definiert als LVEF $>40\%$). Die Zulassung beinhaltet somit nun alle erwachsenen Patient:innen mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz. Das Anwendungsgebiet HFrEF (entsprechend einer LVEF $\leq 40\%$) war bereits Gegenstand der frühen Nutzenbewertung, in der mit Beschluss vom 20.05.2021 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin festgestellt wurde (G-BA, 2021b). Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf

Patient:innen mit LVEF >40%, die im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens mit dem Terminus HFpEF bezeichnet werden.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen (SoC) zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit einer symptomatischen, chronischen HFpEF. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu der vom G-BA benannten zVT, einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, KHK, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Zur Bewertung werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden 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 Patient:innen mit einer symptomatischen, chronischen HFpEF (AstraZeneca GmbH, 2023).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Dapagliflozin gemäß Fachinformation. Die empfohlene Dosierung für HFpEF liegt bei 10 mg Dapagliflozin einmal täglich. Die Dosierung von 5 mg Dapagliflozin dient als Einstiegsdosis bei Patient:innen mit schwerer Leberfunktionsstörung und kann bei guter Verträglichkeit auf 10 mg erhöht werden (AstraZeneca GmbH, 2023).

Vergleichstherapie

Die Nutzenbewertung von Dapagliflozin wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT durchgeführt. Diese wurde vom G-BA in einem Schreiben vom 01.10.2019 infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse konkretisiert und lautet wie folgt: Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, KHK, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos (G-BA, 2019a).

Bis zur Zulassungserweiterung der SGLT-2-Inhibitoren Dapagliflozin und Empagliflozin auf das gesamte LVEF-Spektrum der Herzinsuffizienz gab es in Deutschland keine spezifisch für die HFpEF zugelassenen Arzneimittel, und viele der bei der HFpEF empfohlenen Medikamente konnten die in sie gesetzten Hoffnungen bei der Behandlung der HFpEF nicht erfüllen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021; Pabel et al., 2021). Die deutsche NVL (Entwicklungsstufe S3) sowie die europäischen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) enthalten bislang keine konkrete Empfehlung zur spezifischen medikamentösen Therapie der HFpEF, da es bis zur Zulassung der SGLT-2-Inhibitoren Dapagliflozin und

Empagliflozin keine Therapiemöglichkeiten gab, die die Morbidität, insbesondere die Hospitalisierungen, und die Lebensqualität überzeugend verbessern konnten. Die Therapieempfehlungen für die HFpEF orientieren sich deshalb bislang an der Behandlung prognostisch relevanter Komorbiditäten, beispielsweise einer symptomorientierten Behandlung mit Diuretika bei Vorliegen einer Flüssigkeitsretention, wobei die arterielle Hypertonie die wichtigste Rolle spielt. Die Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen umfasst darüber hinaus eine Reihe weiterer Therapieansätze mit unterschiedlichen Substanzklassen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.3.3). Bei einem Teil der Patient:innen (LVEF 41-49%) kann ferner eine Behandlung mit Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmern, Angiotensinrezeptorblockern (ARB), Betablockern, Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) sowie Sacubitril/Valsartan in Betracht gezogen werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021; McDonagh et al., 2021).

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 zugrundeliegenden Indikationserweiterung: erwachsene Patient:innen mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV) und erhaltener Ejektionsfraktion (LVEF >40%). Studien an Patient:innen mit asymptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse I, LVEF ≤40% sowie Studien mit Kindern und Jugendlichen <18 Jahren werden ausgeschlossen

Intervention

Behandlung mit Dapagliflozin in der zugelassenen Wirkstärke (einmal täglich 10 mg; bei Patient:innen mit schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen) gemäß Fachinformation. Studien ohne Dapagliflozin-Behandlung werden ausgeschlossen.

Vergleichstherapie

Das Einschlusskriterium der Vergleichstherapie ergibt sich aus der vom G-BA festgelegten zVT: Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, KHK, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, sowie der Begleitsymptome zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Studien mit anderen Vergleichstherapien werden ausgeschlossen.

Endpunkte:

Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte muss berichtet sein:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
 - Kardiovaskuläre Mortalität
- Morbidität
 - Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
 - Notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz
 - Myokardinfarkt
 - Schlaganfall aus jeglicher Ursache
 - Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden ≥50%igen Reduzierung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)
 - Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels im Zusammenhang mit eGFR ≤45 mL/min/1,73 m²

- Hospitalisierungen aus jeglichem Grund
- 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 (European Medicines Agency (EMA), 2017; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021). Die Patientenrelevanz und Validität der dargestellten Endpunkte werden im Abschnitt 4.2.5.2 eingehend beschrieben. Studien, in denen kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet wird, werden ausgeschlossen.

Studientyp

Diese Endpunkte können im Rahmen von RCT beurteilt werden. Aus diesem Grund 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. Andere Studientypen, beispielsweise nicht-randomisierte Studien, Meta-Analysen oder Case Reports, werden ausgeschlossen.

Studiendauer

Entsprechend den Anforderungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) an klinische Studien für die Behandlung der Herzinsuffizienz (European Medicines Agency (EMA), 2017) und der bisherigen Bewertungspraxis im Anwendungsgebiet (IQWiG, 2016; IQWiG, 2021a; IQWiG, 2021b; IQWiG, 2022a) werden ausschließlich Studien mit einer minimalen Behandlungsdauer von 24 Wochen eingeschlossen. Studien mit kürzerer Behandlungsdauer werden ausgeschlossen.

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

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patient:innen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV) und erhaltener Ejektionsfraktion (LVEF >40%)	Asymptomatische Herzinsuffizienz LVEF ≤40% Kinder und Jugendliche <18 Jahren
Intervention ^a	Dapagliflozin (10 mg einmal täglich) gemäß Fachinformation (Anfangsdosis von 5 mg bei Patient:innen mit schwerer Leberfunktionsstörung)	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Vergleichstherapie ^a	Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, KHK, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos	Andere Kombinations- oder Monotherapien
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> - Mortalität - Morbidität - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Unerwünschte Ereignisse 	Kein patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt
Studientypen	RCT	Nicht-randomisierte Studien, Meta-Analysen, Case Reports
Studiendauer	≥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 (z. B. Review) 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; KHK: Koronare Herzkrankheit; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA: New York Heart Association; 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, die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels (Dapagliflozin in Kombination mit einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen) mit der zVT (optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen) 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 (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://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, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) und European Union Clinical Trials Register (EU-CTR). Die detaillierten Suchstrategien und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dargestellt.

Es wurden RCT im Anwendungsgebiet gesucht, die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zVT 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 Arzneimittel-Informationssystem (AMIS/AMIce) 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 anschließend daraufhin überprüft, ob die Indikation Herzinsuffizienz vorlag. In den so identifizierten Bewertungsverfahren wurden Modul 4, die Nutzenbewertung des IQWiG und die Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA daraufhin überprüft, ob Ergebnisse zu der als bewertungsrelevant identifizierten Studie DELIVER 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 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 der Patient:innen sowie der behandelnden Ärzt:innen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber:innen
- Umsetzung des Intention to treat (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. Folglich lag ein niedriges Verzerrungspotenzial 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 bewertet die Sicherheit der Aussage.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für die 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

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

Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer 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 der RCT erfolgt gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt (siehe Abbildung 1).

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 Studienpopulation

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, Abstammung, geografische Region, Body Mass Index (BMI), Vorgeschichte einer T2DM-Erkrankung, glykiertes Hämoglobin (HbA1c), systolischer Blutdruck (SBP), eGFR, Zeit seit Diagnose der HF, frühere Hospitalisierung aufgrund HF, Randomisierung während Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder höchstens 30 Tage nach Entlassung, Vorgeschichte von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern, NYHA-Klasse, LVEF, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP) und Herzfrequenz.

Stetige Variablen wurden mit Hilfe ihrer Mittelwerte (MW), Mediane sowie Standardabweichungen (standard deviation, SD), Minima und Maxima beschrieben. Zur Beschreibung kategorialer Variablen wurden ihre absoluten und relativen Häufigkeiten herangezogen.

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 (standard error, SE) oder SD und die entsprechenden Mittelwertdifferenzen (MWD) mittels eines Repeated-Measurements-Modell (Mixed effect Model Repeat Measurement, MMRM) berechnet und für alle vorliegenden Zeitpunkte berichtet. In die jeweilige Analyse eines Endpunkts gingen alle Patient:innen 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 IQWiG-Methodik ein Wert von 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, 2022b).

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 mit Stratifizierung nach T2DM 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 Analyseverfahren 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) ist definiert als der Tag, an welchem die vorab festgelegte Zahl von mindestens 1.117 Ereignissen hinsichtlich des primären Endpunkts eingetreten ist. Die Studienzentren wurden instruiert, die Studienabschlussvisite innerhalb von sechs Wochen nach dem PACD zu planen. Ereignisfreie Patient:innen, 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.

Patientenrelevante Endpunkte

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

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
 - Kardiovaskuläre Mortalität
- Morbidität
 - Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Anteil an Patient:innen mit Ereignis sowie Gesamtanzahl an Ereignissen)
 - Notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz
 - Myokardinfarkt (alle sowie tödliche Ereignisse)
 - Schlaganfall aus jeglicher Ursache (alle sowie tödliche Ereignisse)
 - Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR.
 - Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels im Zusammenhang mit $eGFR \leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$
 - Hospitalisierungen aus jeglichem Grund (Anteil an Patient:innen mit Ereignis sowie Gesamtanzahl an Ereignissen)
 - 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

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. Alle Todesfälle wurden von einem Adjudizierungskomitee begutachtet und als entweder kardiovaskulärer oder nicht-kardiovaskulärer Ursache adjudiziert.

Darüber hinaus werden im Dossier die Endpunkte Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt, Zeit bis zum tödlichen Myokardinfarkt, Zeit bis zum ersten Schlaganfall aus jeglicher Ursache sowie Zeit bis zum tödlichen Schlaganfall aus jeglicher Ursache dargestellt.

Kombinierte Endpunkte

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

- Kombiniertes Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz (primärer Endpunkt der Studie DELIVER)
- Kombiniertes Endpunkt aus Gesamtmortalität, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz
- Kombiniertes Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
- Kombiniertes Endpunkt aus Gesamtmortalität oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

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

Die Reduktion der Rate an Krankenhauseinweisungen ist ein wesentliches Therapieziel der NVL (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021). Auch die EMA empfiehlt, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz als Endpunkt in klinischen Studien zu berücksichtigen (European Medicines Agency (EMA), 2017), und auch IQWiG und G-BA haben diesen Endpunkt bereits zur Ableitung des Zusatznutzens in der Indikation Herzinsuffizienz herangezogen (G-BA, 2016; IQWiG, 2016; G-BA, 2022; IQWiG, 2022a). Die Herzinsuffizienz ist mit 2,2% der Krankenhausfälle der häufigste Grund für Hospitalisierungen in Deutschland (Augurzky et al., 2021). Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz haben sowohl schwerwiegende gesundheitliche wie auch finanzielle Auswirkungen.

Hospitalisierungen bedeuten sowohl aufgrund der ursächlichen Verschlechterung der Symptomatik sowie aufgrund des Krankenhausaufenthalts selbst eine starke Belastung der Patient:innen und wirken sich negativ auf Prognose, Symptomatik und Lebensqualität aus. Viele Patient:innen mit einer chronischen Herzinsuffizienz erleiden im Krankheitsverlauf eine akute Dekompensation (mit schwerer Atemnot, Angst, Ödemen und hämodynamischer Instabilität). Ein solcher lebensbedrohlicher Notfall erfordert eine Krankenhauseinweisung (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021). Folglich liegt definitionsgemäß jeder Hospitalisierung ein schwerwiegendes Ereignis zugrunde (§ 3 Absatz 13 Satz 2 Arzneimittelgesetz). Durch das Fortschreiten der Erkrankung steigt neben der Anzahl an Hospitalisierungen auch die Mortalität. Folglich sind Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz ein Indikator für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. So verdoppelt jede weitere Hospitalisierung etwa das Risiko, an jeglicher oder an einer kardiovaskulären Ursache zu versterben (Huusko et al., 2020). Jede zusätzliche Hospitalisierung bedeutet ein 2,03-faches Risiko an jeglicher Ursache bzw. ein 2,24-faches Risiko an einer kardiovaskulären Ursache zu versterben (Huusko et al., 2020; Lahoz et al., 2020).

Für Patient:innen mit Herzinsuffizienz sind wiederholte Einweisungen typisch. Etwa ein Drittel der Herzinsuffizienzpatient:innen muss bereits innerhalb der ersten 30 Tage nach der Entlassung aus dem Krankenhaus erneut stationär aufgenommen werden (Dharmarajan et al., 2013; Cheng et al., 2014), und innerhalb eines Jahres nach der Index-Hospitalisierung ist bei bis zu 66% der Patient:innen eine erneute Krankenhausbehandlung notwendig (Cheng et al., 2014; Nichols et al., 2015). Nach einmal erfolgter Hospitalisierung wird für HFpEF-Patient:innen innerhalb der folgenden fünf Jahre eine Rehospitalisierungsquote von etwa 85% berichtet (Shah et al., 2017; Huusko et al., 2020). Wiederkehrende Hospitalisierungen gehen mit einer statistisch signifikanten Zunahme sowohl der allgemeinen Mortalität als auch der kardiovaskulären Mortalität einher (Huusko et al., 2020; Lahoz et al., 2020). Jede zusätzliche Hospitalisierung resultiert dabei in einem mindestens verdoppelten Risiko an jeglicher bzw. an einer kardiovaskulären Ursache zu versterben (Huusko et al., 2020). Verglichen mit

Patient:innen ohne Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ist das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko bei Patient:innen mit drei und mehr Rehospitalisierungen um das 6-fache erhöht (Lahoz et al., 2020).

Die Herzinsuffizienz ist in Deutschland nicht nur der häufigste Grund für Krankenhauseinweisungen (Augurky et al., 2021), sondern auch die häufigste Einzeldiagnose stationär behandelter Patient:innen (Statistisches Bundesamt (DESTATIS), 2022). Die Krankheitslast und Zahl der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz steigt dabei seit Jahren stetig an: Im Jahr 2020 wurden in Deutschland 429.104 stationäre Behandlungsfälle wegen Herzinsuffizienz berichtet. Damit waren mehr als doppelt so viele Menschen wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert als aufgrund eines Herzinfarkts (Statistisches Bundesamt (DESTATIS), 2022). Basierend auf der durchschnittlichen Liegedauer von 10,2 Tagen betrug die Gesamtzahl an Krankenhaustagen, die durch Herzinsuffizienz verursacht wurden, im Jahr 2017 4,4 Millionen (Dörr et al., 2021). Somit stellen Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz auch eine immense finanzielle Belastung für das deutsche Gesundheitssystem dar.

Im vorliegenden Dossier wird die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz dargestellt. Diese ist auch Komponente mehrerer kombinierter Endpunkte. Des Weiteren wird die Gesamtzahl an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz betrachtet.

Die Auswertungen zu Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz erfolgten in der Studie DELIVER über unterschiedliche präspezifizierte Endpunkte bzw. Operationalisierungen:

- Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
- Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz

Notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz

Aufgrund von Veränderungen in Gesundheitssystemen und Patientenpräferenzen gibt es globale Bestrebungen, Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz zu vermeiden und Notfälle mit Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik nach Möglichkeit ohne stationäre Aufnahme zu behandeln (McMurray et al., 2019; Solomon et al., 2021). Auch ambulante Notfallbehandlungen der Herzinsuffizienz gehen mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko einher (Skali et al., 2014; Okumura et al., 2016), insbesondere aufgrund der vergleichbaren Schwere der Symptomatik der Ereignisse. 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 Clinical Data Interchange Standards Consortium (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 (European Medicines Agency (EMA), 2017).

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

Diese Kriterien hinsichtlich der Symptomatik für notfallmäßigen Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz waren mit den Kriterien hinsichtlich der Symptomatik für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz identisch. Die Patient:innen mussten 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, 2020). Die Verschlechterung der Symptome (wie Atemnot und Erschöpfung) wird von den Patient:innen unmittelbar wahrgenommen, beeinträchtigt sie in ihrem alltäglichen Leben und ist somit von direkter Relevanz für die Patient:innen. Die Schwere der Ereignisse ist aufgrund der zugrundeliegenden Symptomatik vergleichbar mit der Schwere, die Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz zugrunde liegt.

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 (Bhatt et al., 2022) 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).

Im vorliegenden Dossier werden die Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt und die Zeit bis zum tödlichen Myokardinfarkt dargestellt.

Schlaganfall

Ein Schlaganfall geht typischerweise mit schweren Symptomen wie Muskelschwäche, Gesichtslähmungen, Sprachstörungen, Sehstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerzen und Vigilanzstörungen bis zum Koma einher (DEGAM, 2020). 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).

Im vorliegenden Dossier werden die Zeit bis zum ersten Schlaganfall aus jeglicher Ursache sowie die Zeit bis zum tödlichen Schlaganfall aus jeglicher Ursache dargestellt.

Renale Morbidität

Die chronische Niereninsuffizienz ist eine häufige Komorbidität der Herzinsuffizienz, die mit einem erhöhten Risiko für Hospitalisierungen, kognitive Beeinträchtigungen, frühzeitigen kardiovaskulär bedingten Tod und/oder einer verringerten Lebensqualität assoziiert ist und die Prognose von Herzinsuffizienz-Patient:innen deutlich verschlechtert (Hill et al., 2016; Hakopian et al., 2019). Wenn Herz und Nieren gleichzeitig betroffen sind, spricht man vom kardioresalen Syndrom – einer komplexen Erkrankung, bei der die beeinträchtigte Funktion des einen Organs sich negativ auf die Funktionsfähigkeit des anderen Organs auswirkt (Méndez et al., 2022). Aufgrund des bedeutenden Zusammenhangs zwischen Nierenfunktion und der Prognose einer Herzinsuffizienz ist es von größter Wichtigkeit, eine Verschlechterung der Nierenfunktion zu vermeiden und somit der Entwicklung oder dem Fortschreiten der Niereninsuffizienz entgegenzuwirken. Hier können SGLT-2-Inhibitoren neue therapeutische Strategien bieten, um die Prognose von HFpEF-Patient:innen zu verbessern (Méndez et al., 2022).

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

- Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR
- Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels im Zusammenhang mit eGFR ≤ 45 mL/min/1,73 m²

Hospitalisierung aus jeglichem Grund

Hospitalisierungen sind unabhängig von ihrer Ursache patientenrelevant und bilden schwerwiegende Verschlechterungen des Gesundheitszustands ab. Auch der G-BA hat im Beratungsgespräch zu Dapagliflozin in der Indikation Herzinsuffizienz Hospitalisierungen zu den patientenrelevanten Endpunkten gezählt (G-BA, 2019a). Ein stationärer Krankenhausaufenthalt stellt für die Patient:innen eine einschneidende Maßnahme dar und macht eine Teilnahme an Alltagsaktivitäten und dem sozialen Leben unmöglich. Eine Hospitalisierung ist daher direkt patientenrelevant und geht auf eine deutliche Verschlechterung der Symptomatik zurück.

Dabei sind für Patient:innen mit Herzinsuffizienz wiederholte Einweisungen typisch, was Ausdruck des Fortschreitens der Erkrankung und eines erhöhten Mortalitätsrisikos ist. Etwa ein Drittel der Herzinsuffizienzpatient:innen muss bereits innerhalb der ersten 30 Tage nach der Entlassung aus dem Krankenhaus erneut stationär aufgenommen werden, und nach einer einmal erfolgten Hospitalisierung wird für HFpEF-Patient:innen innerhalb der folgenden fünf Jahre eine Rehospitalisierungsquote von etwa 85% berichtet.

Mit zunehmender LVEF steigt auch der proportionale Beitrag an nicht-kardialen und nicht-Herzinsuffizienz-Ereignissen zu Hospitalisierungen (Kataria & van Spall, 2022). Bei HFpEF-Patient:innen liegen in über einem Drittel der Re-Hospitalisierungen kardiovaskuläre Ursachen zugrunde, circa ein Viertel sind Herzinsuffizienz-bedingt (Cheng et al., 2014). Jegliche Hospitalisierung beeinflusst die Prognose negativ und stellt eine enorme Belastung der Patient:innen dar. Die Verringerung der Rate an Krankenhauseinweisungen wird entsprechend in der deutschen NVL als Therapieziel ausgewiesen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021).

Die Auswertungen zu Hospitalisierungen aus jeglichem Grund erfolgten in der Studie DELIVER über unterschiedliche präspezifizierte Endpunkte bzw. Operationalisierungen:

- Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung aus jeglichem Grund
- Gesamtanzahl an Hospitalisierung aus jeglichem Grund

Der Vermeidung von Hospitalisierungen und insbesondere bei HFpEF-Patient:innen auch wiederkehrenden Hospitalisierungsereignissen ist im Rahmen der Nutzenbewertung ein besonderer Stellenwert zuzuschreiben, da jedes Ereignis potenziell das Fortschreiten der Erkrankung impliziert sowie die Lebensqualität der Patient:innen beeinträchtigt.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand der Patient:innen zählt sowohl gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV als auch nach Ansicht des IQWiG zu den patientenrelevanten Zielgrößen und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden (IQWiG, 2022b).

Patient Global Impression of Severity

Für den PGIS beurteilen die Patient:innen die Schwere ihrer 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 von den Patient:innen selbst berichtet und gibt unmittelbar die Schwere der Symptome wieder, sodass die Patientenrelevanz dieses Endpunkts gegeben ist. Ein entsprechender Endpunkt wurde vom G-BA in aktuellen Bewertungen zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (G-BA, 2019b; G-BA, 2021a). Es wird eine Responder-Analyse mit dem Anteil der Patient:innen ohne Verschlechterung durchgeführt.

EQ-5D VAS

Der Euro Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) ist ein generisches Instrument zur Selbsteinschätzung des gegenwärtigen Gesundheitszustands, welches für gesundheitsökonomische Evaluationen verwendet wird. Dabei bildet die EQ-5D VAS den Gesundheitszustand ab, während die Nutzwertskala die Lebensqualität beleuchtet. Im vorliegenden Dossier wird die EQ-5D VAS zur Bestimmung des Gesundheitszustands herangezogen. Die EQ-5D VAS reicht von einer Skala von 0 (schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand) bis 100 (besten denkbaren Zustand). Der Behandlungserfolg bezüglich des allgemeinen Gesundheitszustands wird dabei durch die Patient:innen selbst anhand der EQ-5D VAS bewertet. Folglich ist der Endpunkt EQ-5D VAS patientenrelevant.

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 werden die Veränderung zu Monat 8 gegenüber dem Ausgangswert sowie Responder-Analysen für den Anteil an Patient:innen mit Verbesserung um 15 Punkte bzw. den Anteil an Patient:innen mit Verschlechterung um 15 Punkte zu Monat 8 und zur Studienabschlussvisite dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Lebensqualität von Patient:innen zählt sowohl gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV als auch nach Ansicht des IQWiG zu den patientenrelevanten Zielgrößen und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden (IQWiG, 2022b).

Die Lebensqualität der Patient:innen mit HFpEF ist stark eingeschränkt und die körperliche Aktivität bewegt sich auf einem ähnlich beeinträchtigten Niveau wie bei mittelschwerer bis schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (Shah et al., 2020). Zudem ist die HFpEF eine chronisch fortschreitende Erkrankung mit Episoden akuter Dekompensation, deren Symptomatik sich im Zeitverlauf immer weiter verschlechtert (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021; McDonagh et al., 2021). Entsprechend ist der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität eines der zentralen Therapieziele der deutschen NVL (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021). Obgleich diesem Therapieziel eine besondere Relevanz zukommt, waren bislang keine medikamentösen Optionen verfügbar, die eine relevante Verbesserung der Lebensqualität bei HFpEF-Patient:innen bewirken konnten.

Der KCCQ ist ein validierter krankheitsspezifischer Fragebogen zur Selbsteinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Patient:innen 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 OSS, der TSS und der CSS 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 die Patient:innen unmittelbar wahrnehmen und die den 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 der Patient:innen. 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-CSS fasst die beiden Domänen körperliche Einschränkung und Symptome (Häufigkeit und Schwere) zusammen (IQWiG, 2016). Er erlaubt somit eine Beurteilung des körperlichen Funktionszustands und ist für den Patient:innen direkt spürbar und damit patientenrelevant.

Der KCCQ ist als Lebensqualitäts-Fragebogen validiert (Green et al., 2000; Faller et al., 2005). Als Minimal Important Difference 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; G-BA, 2021a). Zusätzlich wurde ein Unterschied von 15 Punkten erhoben. Dies entspricht den Anforderungen der IQWiG-Methodik (IQWiG, 2022b).

Im Dossier werden neben den Domänen die folgenden Operationalisierungen dargestellt:

- Veränderung des KCCQ-OSS
- Veränderung des KCCQ-TSS
- Veränderung des KCCQ-CSS

- Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um 15 Punkte im KCCQ-OSS zu Monat 8 und zur Studienabschlussvisite
- Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um 15 Punkte im KCCQ-TSS zu Monat 8 und zur Studienabschlussvisite
- Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um 15 Punkte im KCCQ-CSS zu Monat 8 und zur Studienabschlussvisite

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird der Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um 15 Punkte im KCCQ-OSS, KCCQ-TSS und KCCQ-CSS zu Monat 8 und zur Studienabschlussvisite herangezogen.

Folgende Sensitivitätsanalysen werden im Dossier dargestellt:

- Eine Analyse mit Ceiling-Korrektur (Patient:innen, die sowohl zu Studienbeginn als auch im Studienverlauf einen anhaltend hohen Score (≥ 85 Punkte) bzw. einen anhaltend niedrigen Score (≤ 15 Punkte) aufweisen, werden als Responder gewertet (siehe 4.3.1.3.2.7)
- Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um 5 Punkte im KCCQ-OSS, KCCQ-TSS und KCCQ-CSS zu Monat 8 und zur Studienabschlussvisite (siehe Anhang 4-G).

Gerade im Hinblick auf die chronisch fortschreitende Natur der Erkrankung und individuell unterschiedliche Situationen der Patient:innen werden sowohl die Vermeidung einer Verschlechterung der Lebensqualität als auch die Verbesserung bzw. der Erhalt derselben als berechtigte und hoch relevante Therapieziele betrachtet. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden deshalb ausgehend von den Therapiezielen, der Progredienz der Erkrankung über die Zeit, der Erkrankungssituation der Patient:innen und der Verteilung der absoluten Werte zu Studienbeginn sowohl die Betrachtung der „Verbesserung“ des KCCQ (auch unter Berücksichtigung der Ceiling-Korrektur) als auch der „Verschlechterung“ unabhängig voneinander als bewertungsrelevant erachtet (siehe Tabelle 4-51 bis Tabelle 4-53).

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 Council for Harmonisation (ICH), 2016).

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 SUE unter Ausschluss von COVID-19-assoziierten Ereignissen
- Gesamtrate SUE unter Ausschluss von milden/moderaten COVID-19-assoziierten Ereignissen
- 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, die gesondert erfasst bzw. dargestellt werden (UE von speziellem Interesse [UESI])
 - Volumendepletion (SUE und Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE)
 - Renale Ereignisse (SUE und Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE)
 - Schwere Hypoglykämien
 - Diabetische Ketoazidosen
 - UE, die zu einer Amputation (einer unteren Extremität) führen
 - UE, die mit der Gefahr der Amputation einer unteren Extremität einhergehen
- UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (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 potenziell auch als Wirksamkeitsendpunkt erfasst wurden, die zum Abbruch/Unterbrechung der Studienmedikation oder zu einer Dosisreduktion führten. Zusätzlich wurden nicht-schwerwiegende UE erhoben, die im Zusammenhang mit Amputationen, UE die zu Amputationen führten, potenziellen diabetischen Ketoazidosen, schweren hypoglykämischen

Ereignissen, kardialen ischämischen Ereignissen oder Schlaganfällen standen. Zusammenfassend wurden derartige UE, mit Ausnahme der kardialen ischämischen Ereignisse und Schlaganfälle aufgrund der bereits erfolgten Darstellung innerhalb der Wirksamkeitsanalysen, als UESI definiert. 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, 2022b).

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 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 Heterogenitätsschätzung⁵ 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

⁵ 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.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ 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^{7,5} 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.

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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für die Reponderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität neben der primären Analyse auch Sensitivitätsanalysen

⁶ 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.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

durchgeführt, bei denen Patient:innen, die einen anhaltenden hohen Score bzw. niedrigen Score sowohl zu Studienbeginn als auch nach Studienbeginn aufweisen, ebenfalls als Patient:innen mit Verbesserung bzw. Patient:innen mit Verschlechterung gewertet werden, falls der Wert mindestens so hoch wie zu Studienbeginn ist (Analysen mit Ceiling-Korrektur). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen entsprechen der primären Analysemethode des Studienprotokolls.

Des Weiteren erfolgt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität neben der primären Responder-Analyse für den Anteil an Patient:innen mit Verbesserung bzw. Verschlechterung um 15 Punkte auch eine Darstellung von Responder-Analysen für den Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um 5 Punkte. Diese Analysen werden vollumfänglich in Anhang 4-G gezeigt.

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 Patient:innen 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 DELIVER werden für alle Endpunkte Subgruppenanalysen für die folgenden präspezifizierten Merkmale, die zu Studienbeginn erhoben worden sind, dargestellt:

- Alter (\leq Median vs. $>$ Median)
- Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
- Abstammung (Weiß vs. Schwarz oder Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere)
- Geografische Region (Asien vs. Europa und Saudi-Arabien vs. Nordamerika vs. Lateinamerika)
- NYHA-Klasse (II vs. III/IV)
- LVEF ($\leq 49\%$ vs. 50% bis 59% vs. $\geq 60\%$)

- NT-proBNP (\leq Median vs. $>$ Median)
- Randomisierung während Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder binnen 30 Tagen nach Entlassung (Ja vs. Nein)
- eGFR (<60 mL/min/1,73 m² vs. ≥ 60 mL/min/1,73 m²)
- BMI (<30 kg/m² vs. ≥ 30 kg/m²)
- T2DM (Ja vs. Nein)
- SBP (\leq Median vs. $>$ Median)
- Vorhofflimmern oder Vorhofflattern (Ja vs. Nein)

Für die folgenden nicht-präspezifizierten Merkmale werden ebenfalls Subgruppenanalysen dargestellt:

- LVEF ($\leq 49\%$ vs. $\geq 50\%$)
- MRA zu Baseline (Ja vs. Nein)
- Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEi) oder ARB zu Baseline (Ja vs. Nein)
- Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNI) zu Baseline (Ja vs. Nein)
- Beta Blocker zu Baseline (Ja vs. Nein)
- Diuretika zu Baseline (Ja vs. Nein)

Basierend auf der Auswurfleistung des Herzens wird die Herzinsuffizienz üblicherweise in Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF [LVEF 41-49%]) und HFpEF (LVEF $\geq 50\%$) unterteilt. Dies wird durch die Subgruppenanalyse zur LVEF ($\leq 49\%$, $\geq 50\%$) abgebildet. Die weiteren nicht-präspezifizierten Subgruppenanalysen bilden die Begleitmedikation zu Studienbeginn ab.

Subgruppenanalysen für Sensitivitätsanalysen werden ausschließlich in Anhang 4-G dargestellt. Des Weiteren erfolgt die Darstellung der Responder-Analysen für PGIS, EQ5D VAS und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Studienbeginn bis zur Studienabschlussvisite ebenfalls in Anhang 4-G, da die präspezifizierten Analysen, die Werte bis Monat 8 einschließen, als primäre Analyseverfahren bereits vollumfänglich in den Abschnitten 4.3.1.3.2.5 bis 4.3.1.3.2.7 dargestellt werden.

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 darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ 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 ist¹².

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.

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.*

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

- *Genaue 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
DELIVER (D169CC00001)	Ja	Ja	Abgeschlossen	Ereignisgesteuerte Studie Mittlere (mediane) Behandlungsdauer in Monaten: Dapagliflozin+SoC: 24,7 (26,9) Placebo+SoC: 24,7 (27,0)	Dapagliflozin+SoC Placebo+SoC
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; 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 16.12.2022

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
-	-

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 16.12.2022 ergab insgesamt 1.535 Treffer. Nach Sichtung der Treffer wurden 457 Duplikate ausgeschlossen. Die verbleibenden 1078 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 1073 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibenden 5 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Insgesamt wurden 2 Publikationen begründet ausgeschlossen (Abbildung 1, Anhang 4-C). Es wurden 3 Publikationen für eine relevante Studie identifiziert, in der Patient:innen mit Dapagliflozin+SoC behandelt wurden, im Vergleich zur zVT Placebo+SoC: die Studie DELIVER (D169CC00001) (Solomon et al., 2021; Solomon et al., 2022a; Solomon et al., 2022b).

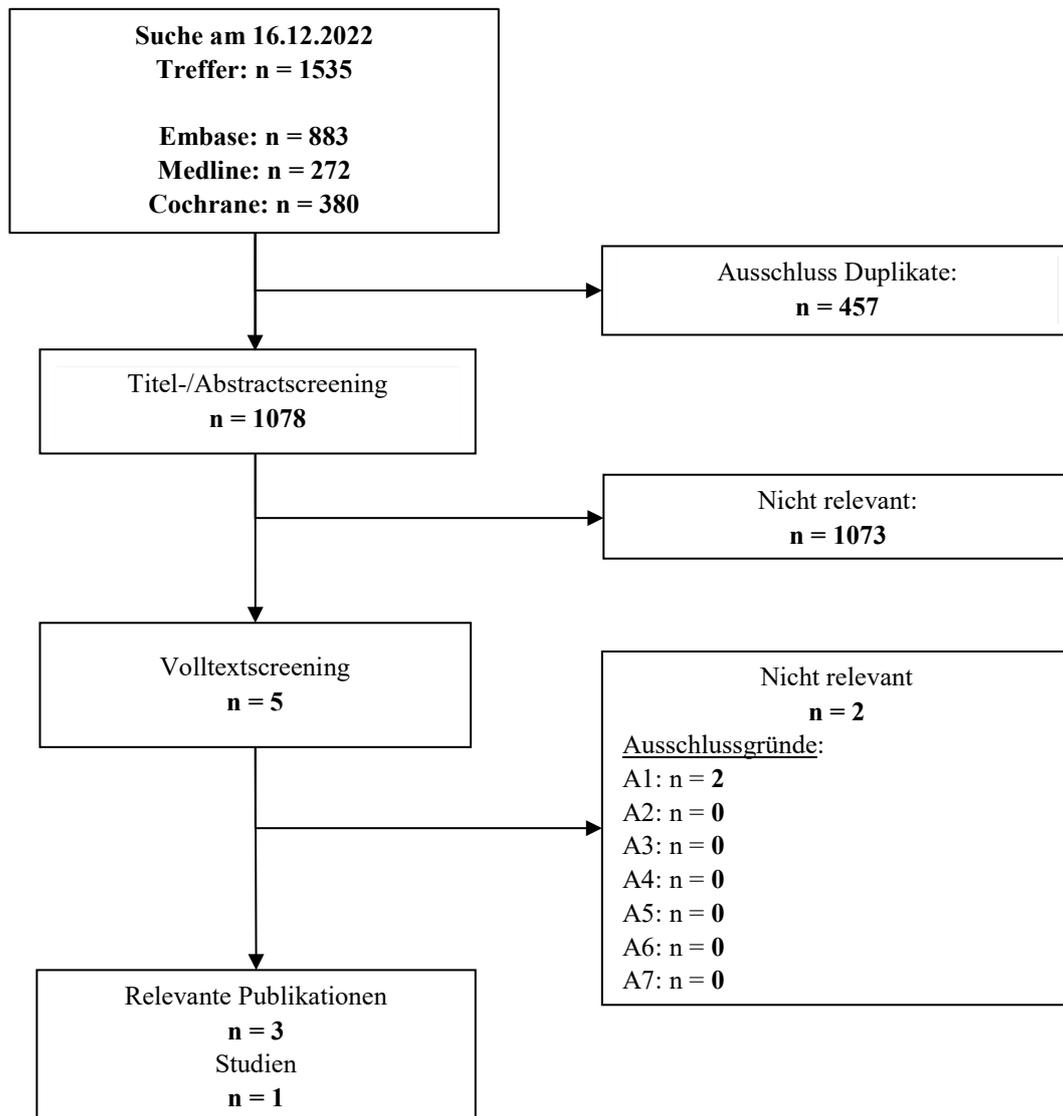


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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)
DELIVER (D169CC00 001)	ClinicalTrials.gov NCT03619213 (ClinicalTrials.gov, 2022) WHO-ICTRP EUCTR2018-000802-46-CZ (ICTRP, 2022a) JPRN-JapicCTI-184157 (ICTRP, 2022b) EU-CTR 2018-000802-46 (EU-CTR, 2022)	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 16.12.2022.

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 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

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 21.12.2022.

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])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
DELIVER (D169CC0 0001)	Ja	Ja	Nein	Ja (AstraZeneca, 2022)	Ja (ClinicalTrials.gov, 2022; EU-CTR, 2022; ICTRP, 2022a; ICTRP, 2022b)	Ja (Solomon et al., 2021; Solomon et al., 2022a; Solomon et al., 2022b)
<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> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</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.

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

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
D169CC00001	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, Phase-3-Studie, Zuteilungsverhältnis 1:1	Erwachsene Patient:innen (≥40 Jahre) mit symptomatischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion	<u>Dapagliflozin 10 mg:</u> n=3.131 <u>Placebo:</u> n=3.132 (jeweils zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen gemäß relevanten Leitlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion und Fokus auf Behandlung von Herzinsuffizienz-Symptomen und Komorbiditäten (einschl. Behandlung von hohem Blutdruck, ischämischer Herzerkrankung und Vorhofflimmern [SoC])	Ereignisgesteuerte Studie <u>Mittlere (mediane) Behandlungsdauer in Monaten:</u> Dapagliflozin+SoC: 24,7 (26,9) Placebo+SoC: 24,7 (27,0) <u>Mittlere (mediane) Beobachtungsdauer in Monaten:</u> Dapagliflozin+SoC: 27,29 (28,50) Placebo+SoC: 27,21 (28,37)	Asien (China, Japan, Taiwan, Vietnam), Europa und Saudi-Arabien (Belgien, Bulgarien, Tschechien, Ungarn, Niederlande, Polen, Rumänien, Russland, Saudi-Arabien, Spanien) Nordamerika (Kanada, USA), Lateinamerika (Argentinien, Brasilien, Mexiko, Peru) 08/2018-03/2022	<u>Primärer Endpunkt:</u> Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz <u>Sekundärer Endpunkt:</u> - Anzahl an kardiovaskulärem Tod und Herzinsuffizienz-Ereignissen (erstmalig und wiederkehrend) - Veränderung hinsichtlich KCCQ-TSS von Studienbeginn bis Monat 8 - Zeit bis zum kardiovaskulärem Tod - Zeit bis Tod aus jeglicher Ursache <u>Sicherheitsendpunkte:</u> - SUE

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

	<ul style="list-style-type: none">- UE, die zu Studienabbruch führen- Amputationen- UE, die zu Amputationen führen/ UE als Risikofaktoren für Amputationen der unteren Gliedmaßen
--	---

KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of care; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSS: Total Symptom Score; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: United States of America

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>
DELIVER	Dapagliflozin (10 mg, einmal täglich, oral) als Zusatztherapie zu SoC	Placebo (einmal täglich, oral) als Zusatztherapie zu SoC	<p>Die Patient:innen wurden mit einer optimierten Standardtherapie der zugrundeliegenden Erkrankungen gemäß relevanten Leitlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion und Fokus auf Behandlung von Herzinsuffizienz-Symptomen und Komorbiditäten (einschließlich Behandlung von hohem Blutdruck, ischämischer Herzerkrankung und Vorhofflimmern) behandelt.</p> <p>Open-Label-SGLT-2-Inhibitoren durften während der Studie (bei vorübergehender Unterbrechung oder dauerhaftem Absetzen der Studienmedikation) nur verabreicht werden, wenn alle anderen Behandlungsmöglichkeiten in Betracht gezogen wurden und die Verabreichung klinisch gerechtfertigt war. Wurde eine Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitoren allein oder in Kombination als unumgänglich erachtet, wurde die Studienmedikation vor Beginn dieser Behandlung unterbrochen.</p> <p>Die Patient:innen konnten ambulant oder stationär behandelt werden und durften mindestens 12 Stunden vor der Aufnahme in die Studie und 24 Stunden vor der Randomisierung keine intravenöse Herzinsuffizienz-Behandlung mehr erhalten haben.</p>
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SGLT-2: Natrium-Glukose-Cotransporter-2; SoC: Standard of Care			

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

Studie	DELIVER	
	Dapagliflozin+SoC N=3.131	Placebo+SoC N=3.132
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	71,8 (9,6)	71,5 (9,5)
Median	73,0	72,0
Min - Max	40-99	40-99
Altersklassen, n (%)		
≤50 Jahre	85 (2,7)	74 (2,4)
>50 Jahre	3.046 (97,3)	3.058 (97,6)
≤65 Jahre	743 (23,7)	761 (24,3)
>65-75 Jahre	1.184 (37,8)	1.228 (39,2)
>75 Jahre	1.204 (38,5)	1.143 (36,5)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	1.767 (56,4)	1.749 (55,8)
Weiblich	1.364 (43,6)	1.383 (44,2)
Abstammung, n (%)		
Kaukasisch	2.214 (70,7)	2.225 (71,0)
Schwarz	81 (2,6)	78 (2,5)
Asiatisch	630 (20,1)	644 (20,6)
Indoamerikaner oder Ureinwohner Alaskas	93 (3,0)	96 (3,1)
Hawaiianer oder Pazifische Insulaner	0	0
Andere	113 (3,6)	89 (2,8)
Geografische Region, n (%)		
Nordamerika	428 (13,7)	423 (13,5)
Südamerika	602 (19,2)	579 (18,5)
Asien/Pazifik	607 (19,4)	619 (19,8)
Europa/Saudi-Arabien	1.494 (47,7)	1.511 (48,2)
BMI, n (%)		
N	3.129	3.128
<30 kg/m ²	1.734 (55,4)	1.736 (55,5)
≥30 kg/m ²	1.395 (44,6)	1.392 (44,5)

Studie	DELIVER	
	Dapagliflozin+SoC N=3.131	Placebo+SoC N=3.132
Vorgeschichte einer T2DM-Erkrankung, n (%)		
Ja	1.401 (44,7)	1.405 (44,9)
Nein	1.730 (55,3)	1.727 (55,1)
HbA1c-Ausgangswert (%)		
N	3.121	3.126
Mittelwert (SD)	6,59 (1,42)	6,58 (1,39)
Median	6,20	6,10
Min - Max	4,2-17,2	4,2-15,3
Systolischer Blutdruck (mmHg)		
Mittelwert (SD)	128,2 (15,4)	128,2 (15,3)
Median	128,0	128,0
Min - Max	91-207	90-179
eGFR (mL/min/1,73 m²), n (%)		
N	3.131	3.131
<60	1.516 (48,4)	1.554 (49,6)
≥60	1.615 (51,6)	1.577 (50,4)
Zeit seit Diagnose der Herzinsuffizienz, n (%)		
N	3.128	3.130
0-3 Monate	284 (9,1)	284 (9,1)
>3-6 Monate	290 (9,3)	302 (9,6)
>6-12 Monate	415 (13,3)	427 (13,6)
>1-2 Jahre	507 (16,2)	488 (15,6)
>2-5 Jahre	769 (24,6)	800 (25,6)
>5 Jahre	863 (27,6)	829 (26,5)
Frühere Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz, n (%)		
Ja	1.270 (40,6)	1.269 (40,5)
Nein	1.861 (59,4)	1.863 (59,5)
Randomisierung während Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder höchstens 30 Tage nach Entlassung, n (%)		
Ja	328 (10,5)	326 (10,4)
Nein	2.803 (89,5)	2.806 (89,6)

Studie	DELIVER	
	Dapagliflozin+SoC N=3.131	Placebo+SoC N=3.132
Herzfrequenz (Schläge pro Minute)		
Mittelwert (SD)	71,5 (11,8)	71,5 (11,7)
Median	70,5	70,5
Min - Max	37 – 131	40 - 138
Vorhofflimmern oder –Flattern gemäß EKG-Befund, n (%)		
N	3.130	3.131
Ja	1.327 (42,4)	1.317 (42,1)
Nein	1.803 (57,6)	1.814 (57,9)
NYHA-Klasse, n (%)		
I	0	1 (0,0)
II	2.314 (73,9)	2.399 (76,6)
III	807 (25,8)	724 (23,1)
IV	10 (0,3)	8 (0,3)
LVEF (%)		
Mittelwert (SD)	54,0 (8,6)	54,3 (8,9)
Median	54,0	54,0
Min - Max	35-85	35-88
NT-proBNP (pg/mL)		
N	3.131	3.131
Median	1.021,0	1.005,0
Min - Max	300-26.590	237-31.290
Zeit in der Studie in Monaten		
Mittelwert	27,29	27,21
Median	28,50	28,37
Min - Max	0,5-42,2	0,1-42,0
Zeit auf Studienmedikation in Monaten		
N (SAS)	3.126	3.127
Mittelwert (SD)	24,7 (10,6)	24,7 (10,4)
Median	26,9	27,0
Min - Max	0,0-42,2	0,0-42,0
Abbruch der Studienmedikation, n (%)		
Ja	444 (14,2)	442 (14,1)
Nein	2.687 (85,8)	2.690 (85,9)

Studie	DELIVER	
	Dapagliflozin+SoC N=3.131	Placebo+SoC N=3.132
Hauptgrund für Abbruch der Studienmedikation, n (%)		
Unerwünschtes Ereignis	182 (5,8)	179 (5,7)
Entwicklung von studienspezifischen Abbruchkriterien		
Bestätigte diabetische Ketoazidose	2 (0,1)	2 (0,1)
Positiver Schwangerschaftstest	0	0
Patientenentscheidung	241 (7,7)	240 (7,7)
Anderer Grund	19 (0,6)	21 (0,7)
BMI: Body Mass Index; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; 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	D169CC00001	
	Dapagliflozin+SoC n/N (%)	Placebo+SoC n/N (%)
Begleitmedikation zu Studienbeginn		
ACEi/ARB	2.262/3.131 (72,2)	2.281/3.132 (72,8)
ARNI	165/3.131 (5,3)	136/3.132 (4,3)
Beta Blocker	2.592/3.131 (82,8)	2.585/3.132 (82,5)
Diuretika	2.793/3.131 (89,2)	2.787/3.132 (89,0)
MRA	1.340/3.131 (42,8)	1.327/3.132 (42,4)
Begleitmedikation im Verlauf der Studie		
ACEi/ARB	2.394/3.131 (76,5)	2.451/3.132 (78,3)
ARNI	248/3.131 (7,9)	262/3.132 (8,4)
Beta Blocker	2.718/3.131 (86,8)	2.725/3.132 (87,0)
Diuretika	2.885/3.131 (92,1)	2.923/3.132 (93,3)
MRA	1.560/3.131 (49,8)	1.624/3.132 (51,9)

Studie	D169CC00001	
	Dapagliflozin+SoC n/N (%)	Placebo+SoC n/N (%)
Anteil der Patient:innen mit Anpassung der Dosis während der Studie		
ACEi/ARB	335/2.262 (14,8)	344/2.281 (15,1)
ARNI	38/165 (23,0)	18/136 (13,2)
Beta Blocker	439/2.592 (16,9)	465/2.585 (18,0)
Diuretika	688/2.793 (24,6)	759/2.787 (27,2)
MRA	182/1.340 (13,6)	181/1.327 (13,6)
Anteil der Patient:innen mit Erhöhung der Dosis während der Studie		
ACEi/ARB	151/2.262 (6,7)	177/2.281 (7,8)
ARNI	20/165 (12,1)	6/136 (4,4)
Beta Blocker	211/2.592 (8,1)	238/2.585 (9,2)
Diuretika	464/2.793 (16,6)	575/2.787 (20,6)
MRA	98/1.340 (7,3)	103/1.327 (7,8)
Anteil der Patient:innen mit Reduktion der Dosis während der Studie		
ACEi/ARB	195/2.262 (8,6)	182/2.281 (8,0)
ARNI	22/165 (13,3)	12/136 (8,8)
Beta Blocker	262/2.592 (10,1)	260/2.585 (10,1)
Diuretika	366/2.793 (13,1)	352/2.787 (12,6)
MRA	95/1.340 (7,1)	90/1.327 (6,8)
Anteil der Patient:innen mit Neuintiierung der Begleitmedikation während der Studie		
ACEi/ARB	132/869 (15,2)	170/851 (20,0)
ARNI	83/2.966 (2,8)	126/2.996 (4,2)
Beta Blocker	126/539 (23,4)	140/547 (25,6)
Diuretika	92/338 (27,2)	136/345 (39,4)
MRA	220/1.791 (12,3)	297/1.805 (16,5)
ACEi: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nephrilysin-Inhibitor; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care		

Tabelle 4-13: 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					
DELIVER	Baseline	3.129	81,76 (20,33)	3.131	81,56 (20,16)
	Monat 12	2.211	79,78 (19,96)	2.193	80,97 (20,27)
	Monat 24	1.567	81,02 (20,40)	1.596	82,41 (21,10)
	Monat 36	465	78,39 (21,01)	447	80,39 (20,74)
MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care					

Tabelle 4-14: 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					
DELIVER	Baseline	3.131	128,2 (15,4)	3.132	128,2 (15,3)
	Monat 1	2.924	126,0 (16,3)	2.941	127,7 (16,3)
	Monat 12	2.227	128,0 (16,6)	2.200	128,9 (17,0)
	Monat 24	1.585	128,0 (16,2)	1.603	130,2 (16,0)
	Monat 36	468	129,4 (17,7)	450	130,3 (17,6)
MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care					

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 D169CC00001 (DELIVER)

Die Studie DELIVER ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie. Die Teilnehmer:innen der Studie waren erwachsene Männer und Frauen ≥ 40 Jahre mit symptomatischer HFpEF definiert als LVEF $> 40\%$. Die Patient:innen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Behandlung erfolgte mit 10 mg Dapagliflozin oder Placebo, jeweils zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen (SoC) gemäß relevanten Leitlinien zur Behandlung der HFpEF und Fokus auf Behandlung von Herzinsuffizienz-Symptomen und Komorbiditäten (einschließlich Behandlung von hohem Blutdruck, ischämischer Herzerkrankung und Vorhofflimmern).

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 die Anzahl an Herzinsuffizienz-Ereignissen (erstmalig und wiederkehrend), Veränderung hinsichtlich KCCQ-TSS von Studienbeginn bis Monat 8, Zeit bis zum kardiovaskulärem Tod und Zeit bis zum Tod aus jeglicher Ursache.

Beschreibung der Studienpopulation

Insgesamt wurden 6.263 Patient:innen randomisiert, von denen 6.253 Patient:innen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation behandelt wurden. Die Analysen hinsichtlich der Wirksamkeit basieren auf allen randomisierten Patient:innen (Full Analysis Set, FAS). Für alle Sicherheitsanalysen wurden ausschließlich Patient:innen eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (Safety Analysis Set, SAS).

Die demografischen sowie krankheitsspezifischen Charakteristika sind in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und Placebo+SoC-Gruppe vergleichbar (siehe Tabelle 4-11). Das mittlere Alter betrug 71,8 Jahre bzw. 71,5 Jahre, der Anteil der Frauen lag bei 43,6% bzw. 44,2%. Die Mehrheit der Patient:innen war in beiden Behandlungsarmen kaukasischer Abstammung. 47,7% bzw. 48,2% der Patient:innen kamen aus Europa bzw. Saudi-Arabien. Auch bei Patient:innen mit einem BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$ zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede (55,4% bzw. 55,5%).

Eine Vorgeschichte einer T2DM-Erkrankung wiesen 44,7% bzw. 44,9% der Patient:innen in den jeweiligen Behandlungsarmen auf (siehe Tabelle 4-11). Der HbA1c-Ausgangswert betrug 6,59% bzw. 6,58% im Mittel. 40,6% bzw. 40,5% der Patient:innen wurden vor Studienbeginn bereits mindestens einmal aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert. Eine NYHA-Klasse II wiesen 73,9% bzw. 76,6%, eine NYHA-Klasse III 25,8% bzw. 23,1% und eine NYHA-Klasse IV 0,3% der Patient:innen in beiden Behandlungsarmen zu Studienbeginn auf. Die mittlere LVEF lag in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe bei 54,0% und in der Placebo+SoC-Gruppe bei 54,3%. Der mediane NT-proBNP lag bei 1.021,0 pg/mL bzw. 1.005,0 pg/mL. 10,5% bzw. 10,4% der Patient:innen in beiden Behandlungsarmen wurden während einer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder höchstens 30 Tage nach Entlassung randomisiert.

Die Begleitmedikationen waren in beiden Studienarmen ausgeglichen (ACEi/ARB: 72,2% vs. 72,8%; ARNI: 5,3% vs. 4,3%; Beta Blocker: 82,8% vs. 82,5%; Diuretika: 89,2% vs. 89,0%; MRA: 42,8% vs. 42,4%). Während der Studie konnte die Behandlung der Grunderkrankungen sowie der Begleitsymptome stets patientenindividuell angepasst werden und erfolgte gemäß relevanten Leitlinien. Die Begleitmedikation im Verlauf der Studie war in beiden Studienarmen vergleichbar (ACEi/ARB: 76,5% vs. 78,3%; ARNI: 7,9% vs. 8,4%; Beta Blocker: 86,8% vs. 87,0%; Diuretika: 92,1% vs. 93,3%; MRA: 49,8% vs. 51,9%) (siehe Tabelle 4-12).

Das Körpergewicht lag zu Studienbeginn im Mittel bei 81,76 kg bzw. 81,56 kg 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 4-13).

Der systolische Blutdruck lag zu Studienbeginn im Mittel bei jeweils 128,2 mmHg in der Dapagliflozin+SoC-Behandlungsgruppe und in der Placebo+SoC-Behandlungsgruppe. Dies liegt gemäß der ESC-Leitlinie zur Hypertonie im normalen Bereich (Williams et al., 2018). In beiden Behandlungsarmen zeigten sich über den kompletten Studienverlauf keine relevanten Veränderungen (siehe Tabelle 4-14).

Die durchschnittliche Beobachtungsdauer während der Studie war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Dapagliflozin+SoC-Gruppe: 27,29 Monate [Median: 28,50 Monate]; Placebo+SoC-Gruppe: 27,21 Monate [Median: 28,37 Monate]). Die durchschnittliche Behandlungszeit mit der Studienmedikation war in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und der Placebo+SoC-Gruppe ebenfalls vergleichbar (Dapagliflozin+SoC-Gruppe: 24,7 Monate [Median: 26,9 Monate]; Placebo+SoC-Gruppe: 24,7 Monate [Median: 27,0 Monate]). In der Dapagliflozin+SoC-Gruppe brachen 14,1% der Patient:innen die Behandlung mit der Studienmedikation ab, in der Placebo+SoC-Gruppe waren es ebenfalls 14,1% der Patient:innen (siehe Tabelle 4-11).

Beschreibung der Intervention:

Basistherapie war für alle Studienteilnehmer eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen gemäß den relevanten Leitlinien zur Behandlung der HFpEF und Fokus auf Behandlung von Herzinsuffizienz-Symptomen (beispielsweise Diuretika) und Komorbiditäten (einschließlich Behandlung von hohem Blutdruck, ischämischer Herzerkrankung und Vorhofflimmern). Die Hintergrundtherapie konnte innerhalb der Studie in beiden Behandlungsgruppen gemäß lokalen Therapiestandards/Leitlinienvorgaben unter Berücksichtigung der individuellen Disposition der Patient:innen angepasst werden.

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 Herzinsuffizienz ein mittleres Alter von ca. 71 Jahren (WIG2 GmbH, 2020).

Das mittlere Alter der Studienpatient:innen lag bei etwa 72 Jahren und entspricht somit sehr gut dem Alter der Patient:innen in der Zielpopulation. Die Mehrzahl der eingeschlossenen Patient:innen (75%) war über 65 Jahre alt.

Der Frauenanteil lag in der Studie DELIVER bei 44%. Dies entspricht sehr gut dem Frauenanteil in der Indikation Herzinsuffizienz, der gemäß der Kassendatenanalyse von WIG2 etwa 42% beträgt.

Etwa 71% der Studienpatient:innen waren kaukasischer Abstammung. Die Studienpopulation stimmt somit hinsichtlich der Abstammung mit dem deutschen Versorgungskontext überein. Ein großer Teil der Patient:innen stammte aus europäischen Ländern (48%) und ist daher mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichbar.

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

Die im Rahmen der Studie in beiden Armen verwendete optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, KHK, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos entspricht den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021; McDonagh et al., 2021).

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 4-15: 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			
DELIVER	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DELIVER 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 Patient:innen und Behandler:innen 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 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – I

Studie	Mortalität	Kardio-/ zerebrovaskuläre Morbidität	Renale Morbidität	Hospitalisierung
DELIVER	Ja	Ja	Ja	Ja
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – II

Studie	PGIS	EQ 5D VAS	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
DELIVER	Ja	Ja	Ja	Ja
EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions – visuelle Analogskala; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

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.

4.3.1.3.1 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 4-18: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
DELIVER	Gesamtmortalität – Zeit von der Randomisierung bis zum Ereignis ^a (sekundärer Endpunkt; FAS) Kardiovaskulärer Tod – Zeit von der Randomisierung bis zum Ereignis (sekundärer Endpunkt; FAS)
a: Zur Gesamtmortalität werden alle Todesfälle bis zum PACD ausgewertet, auch diese, die nach Rücknahme der Einverständniserklärung aufgetreten sind. FAS: Full Analysis Set; PACD: Primary analysis censoring date	

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 4-19: 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
DELIVER	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber:innen waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patient:innen (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.

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 4-20: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+SoC			Placebo+SoC			Behandlungseffekt
	N	n(%)	Eventrate / 100 PJ	N	n(%)	Eventrate / 100 PJ	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zum Tod aus jeglicher Ursache							
DELIVER	3.131	497 (15,9)	7,16	3.132	526 (16,8)	7,59	0,94 [0,83; 1,07] 0,3425
Zeit bis zum kardiovaskulären Tod							
DELIVER	3.131	231 (7,4)	3,33	3.132	261 (8,3)	3,77	0,88 [0,74; 1,05] 0,1678
Das HR sowie das zugehörige KI wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell 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							

Bei der Zeit bis zum Tod aus jeglicher Ursache trat bei 15,9% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 16,8% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC, aber kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,94 [0,83; 1,07]; p-Wert: 0,3425).

Hinsichtlich der Zeit bis zum kardiovaskulären Tod trat bei 7,4% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 8,3% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC, aber kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,88 [0,74; 1,05]; p-Wert: 0,1678).

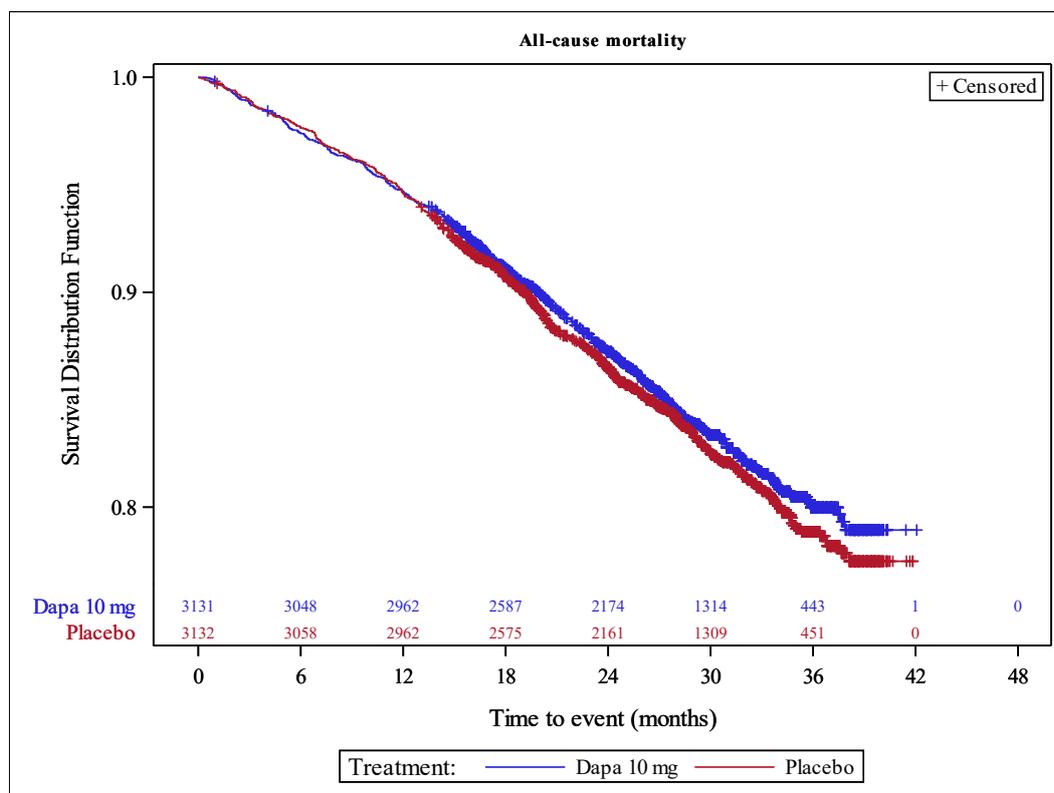


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Tod aus jeglicher Ursache

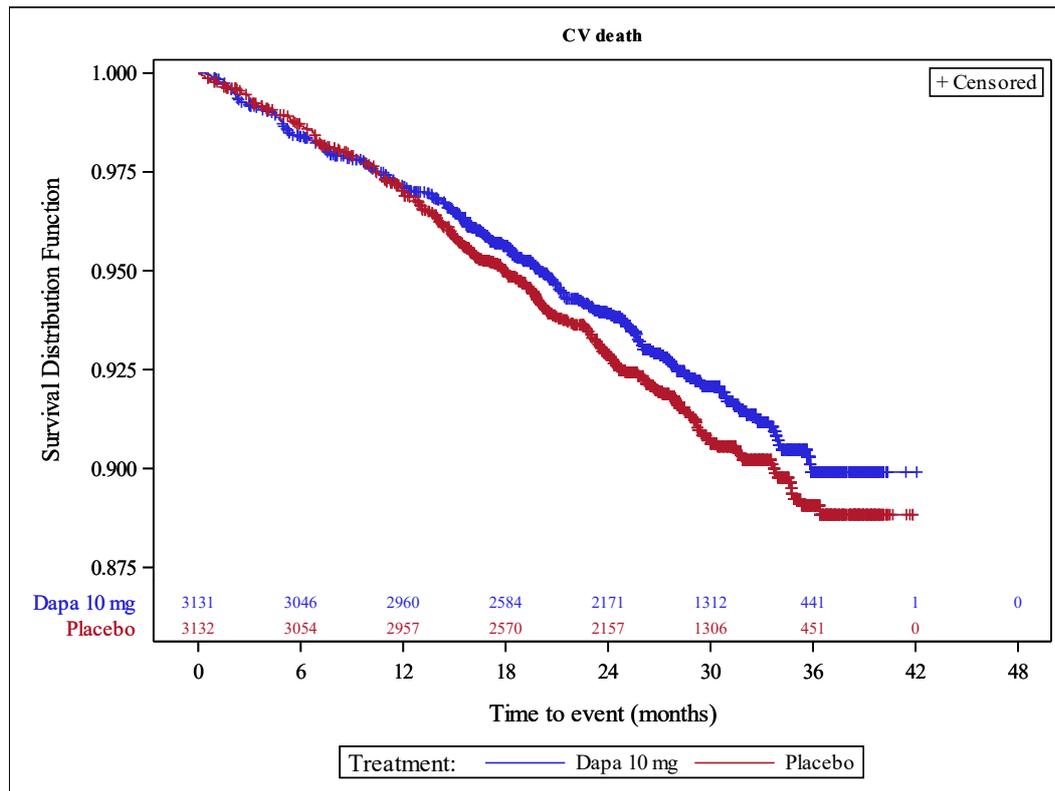


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum kardiovaskulären Tod

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.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

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 4-21: Operationalisierung von kardio-/zerebrovaskulärer Morbidität

Studie	Operationalisierung
DELIVER	<p>Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts (primärer Endpunkt; FAS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskulärer Tod • Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz • Notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz <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 • Notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz • Tod aus jeglicher Ursache <p>Zeit bis zum ersten Erreichen 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 zum ersten Myokardinfarkt sowie Zeit bis zum tödlichen Myokardinfarkt (explorativer Endpunkt; FAS)</p> <p>Zeit bis zum ersten Schlaganfall aus jeglicher Ursache sowie Zeit bis zum tödlichen Schlaganfall aus jeglicher Ursache (explorativer Endpunkt; FAS)</p> <p>Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (FAS)</p>
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 4-22: 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
DELIVER	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 DELIVER. Zusätzlich zu dem kombinierten Endpunkt werden die Einzelkomponenten separat betrachtet.

Die Endpunkterheber:innen waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patient:innen (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.

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 4-23: Ergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – I

Studie	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 Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz							
DELIVER	3.131	512 (16,4)	7,83	3.132	610 (19,5)	9,59	0,82 [0,73; 0,92] 0,0008

Studie	Dapagliflozin+SoC			Placebo+SoC			Behandlungs- effekt
	N	n(%)	Eventrate / 100 PJ	N	n(%)	Eventrate / 100 PJ	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz							
DELIVER	3.131	329 (10,5)	4,99	3.132	418 (13,3)	6,50	0,77 [0,67; 0,89] 0,0004
Zeit bis zum ersten notfallmäßigen Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz							
DELIVER	3.131	60 (1,9)	0,88	3.132	78 (2,5)	1,15	0,76 [0,55; 1,07] 0,1159
Das HR sowie das zugehörige KI wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell 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							

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz trat bei 16,4% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 19,5% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,82 [0,73; 0,92]; p-Wert: 0,0008).

Bei der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz mussten 10,5% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und 13,3% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe hospitalisiert werden. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,77 [0,67; 0,89]; p-Wert: 0,0004).

Bei der Zeit bis zum ersten notfallmäßigen Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz trat bei 1,9% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 2,5% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,76 [0,55; 1,07]; p-Wert: 0,1159).

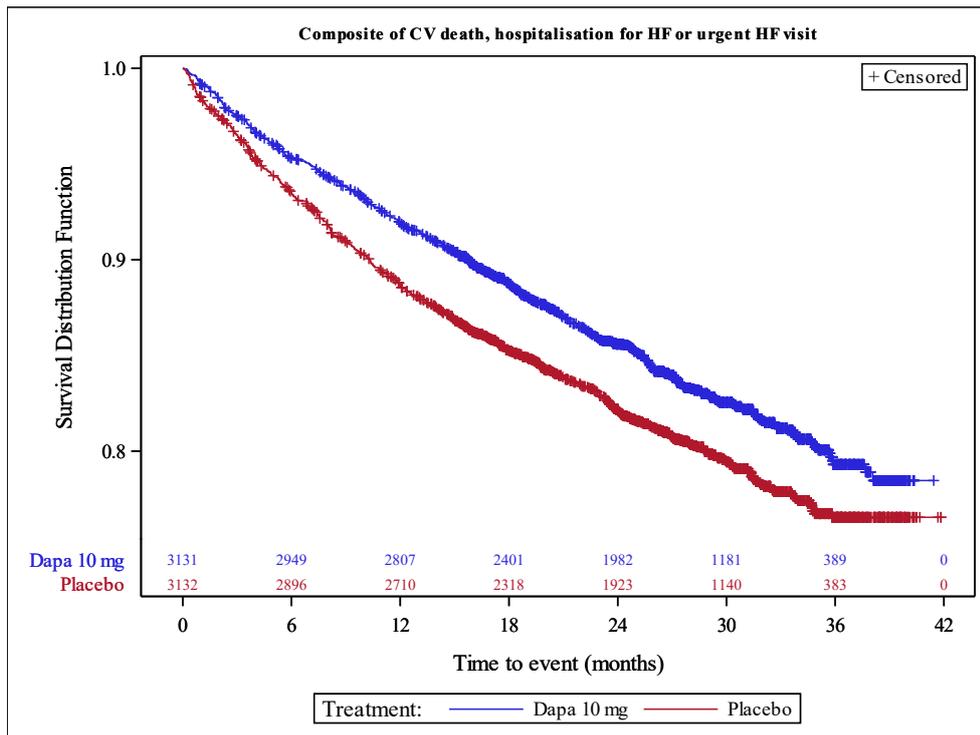


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz

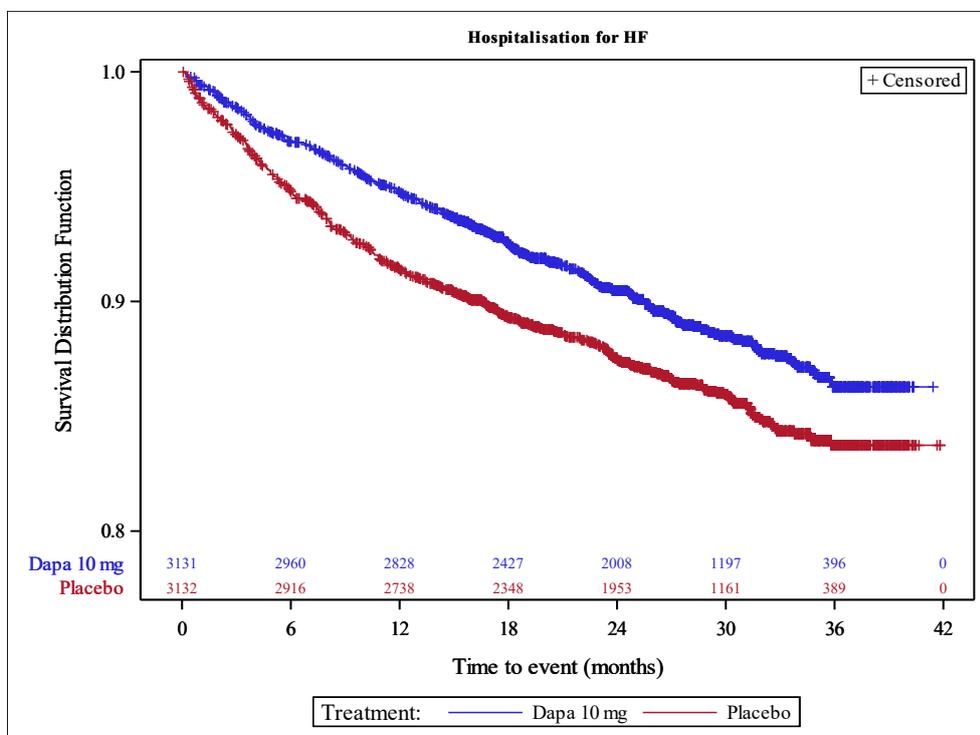


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

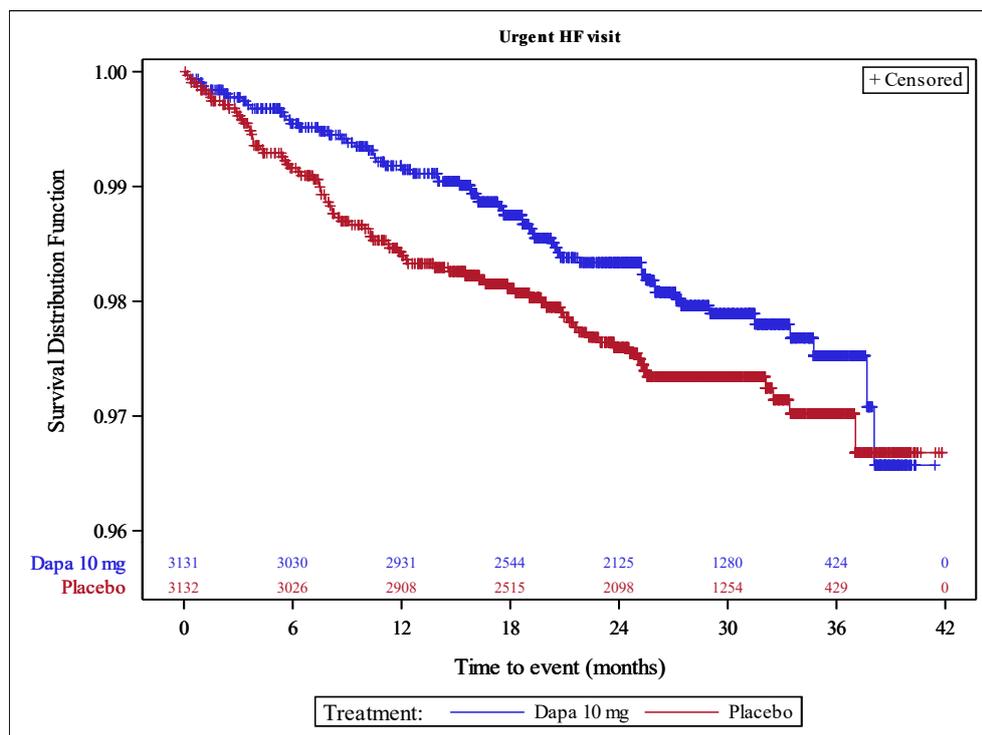


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten notfallmäßigen Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz

Tabelle 4-24: Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+SoC			Placebo+SoC			Behandlungseffekt
	N	n	Eventrate / 100 PJ	N	n	Eventrate / 100 PJ	Ratenverhältnis [95%-KI] p-Wert
Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz							
DELIVER	3.131	508	7,34	3.132	707	10,25	0,72 [0,60; 0,85] 0,0002
Das Ratenverhältnis sowie das zugehörige KI wurden mittels Lin Wei Yang Ying Proportional-Rates-Modell berechnet, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung. KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Hinsichtlich der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz lag die Anzahl an Ereignissen bei 508 bzw. 707. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,72 [0,60; 0,85]; p-Wert: 0,0002).

Tabelle 4-25: Anzahl an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz pro Patient:in aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anzahl an Ereignissen	Dapagliflozin+SoC n/N (%)	Placebo+SoC n/N (%)
Anzahl an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz		
0	2.802/3.131 (89,5)	2.714/3.132 (86,7)
1	224/3.131 (7,2)	271/3.132 (8,7)
2	60/3.131 (1,9)	82/3.132 (2,6)
3	34/3.131 (1,1)	33/3.132 (1,1)
≥4	11/3.131 (0,4)	32/3.132 (1,0)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care		

Im Dapagliflozin+SoC-Behandlungsarm wurden 7,2% der Patient:innen einmal aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert, im Placebo-SoC-Behandlungsarm waren es 8,7% der Patient:innen. 1,9% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe bzw. 2,6% der Patient:innen der Placebo-SoC-Gruppe wurden zweimal, jeweils 1,1% der Patient:innen dreimal und 0,4% bzw. 1,0% der Patient:innen mindestens viermal aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – II

Studie	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							
DELIVER	3.131	735 (23,5)	11,25	3.132	819 (26,1)	12,88	0,87 [0,79; 0,96] 0,0076
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz							
DELIVER	3.131	475 (15,2)	7,21	3.132	577 (18,4)	8,98	0,80 [0,71; 0,91] 0,0004

Studie	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 und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz							
DELIVER	3.131	698 (22,3)	10,59	3.132	791 (25,3)	12,31	0,86 [0,78; 0,95] 0,0038
Das HR sowie das zugehörige KI wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell 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							

Bei 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 23,5% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 26,1% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,87 [0,79; 0,96]; p-Wert: 0,0076).

Bei der Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz trat bei 15,2% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 18,4% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,80 [0,71; 0,91]; p-Wert: 0,0004).

Bei der Zeit bis zum kombinierten Endpunkt aus Tod aus jeglicher Ursache und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz trat bei 22,3% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 25,3% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,86 [0,78; 0,95]; p-Wert: 0,0038).

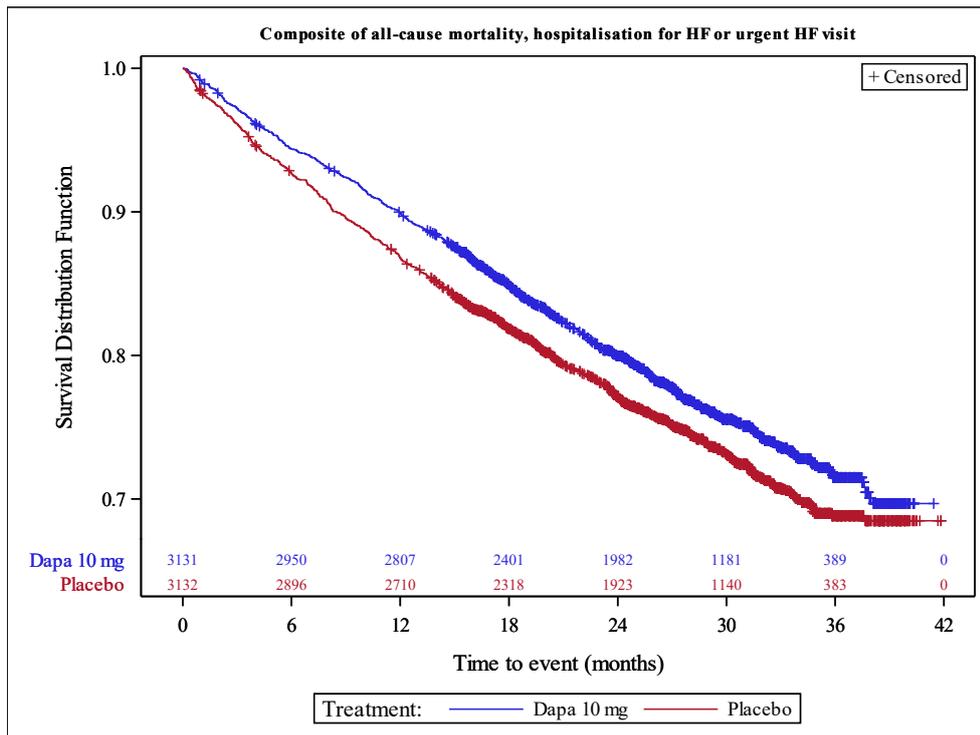


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz

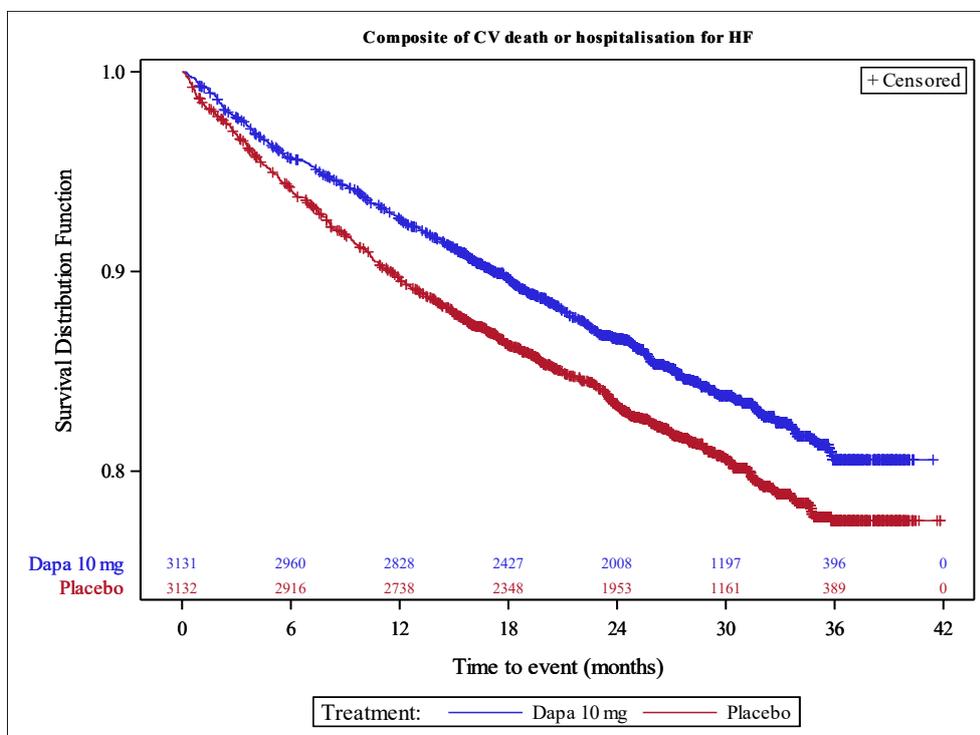


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

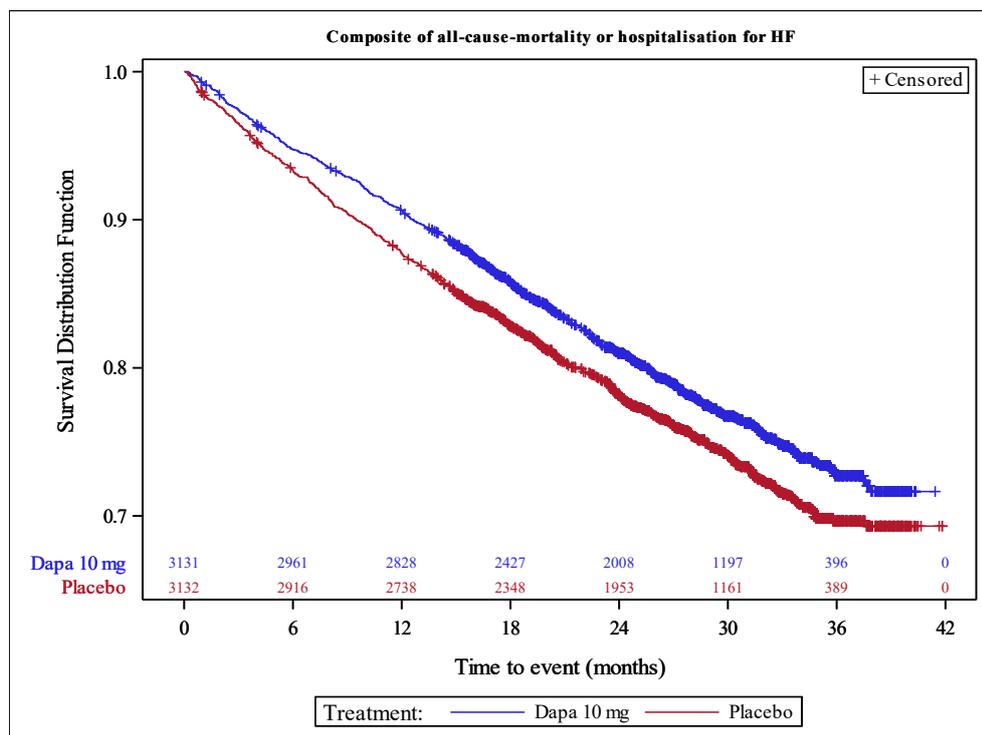


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Tabelle 4-27: Ergebnisse Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+SoC			Placebo+SoC			Behandlungseffekt
	N	n(%)	Eventrate / 100 PJ	N	n(%)	Eventrate / 100 PJ	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt							
DELIVER	3.131	83 (2,7)	1,21	3.132	81 (2,6)	1,19	1,02 [0,75; 1,39] 0,8904
Zeit bis zum tödlichen Myokardinfarkt							
DELIVER	3.131	12 (0,4)	0,17	3.132	15 (0,5)	0,22	0,80 [0,37; 1,70] 0,5595

Das HR sowie das zugehörige KI wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell 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 2,7% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 2,6% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,02 [0,75; 1,39]; p-Wert: 0,8904).

Hinsichtlich der Zeit bis zum tödlichen Myokardinfarkt trat bei 0,4% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 0,5% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,80 [0,37; 1,70]; p-Wert: 0,5595).

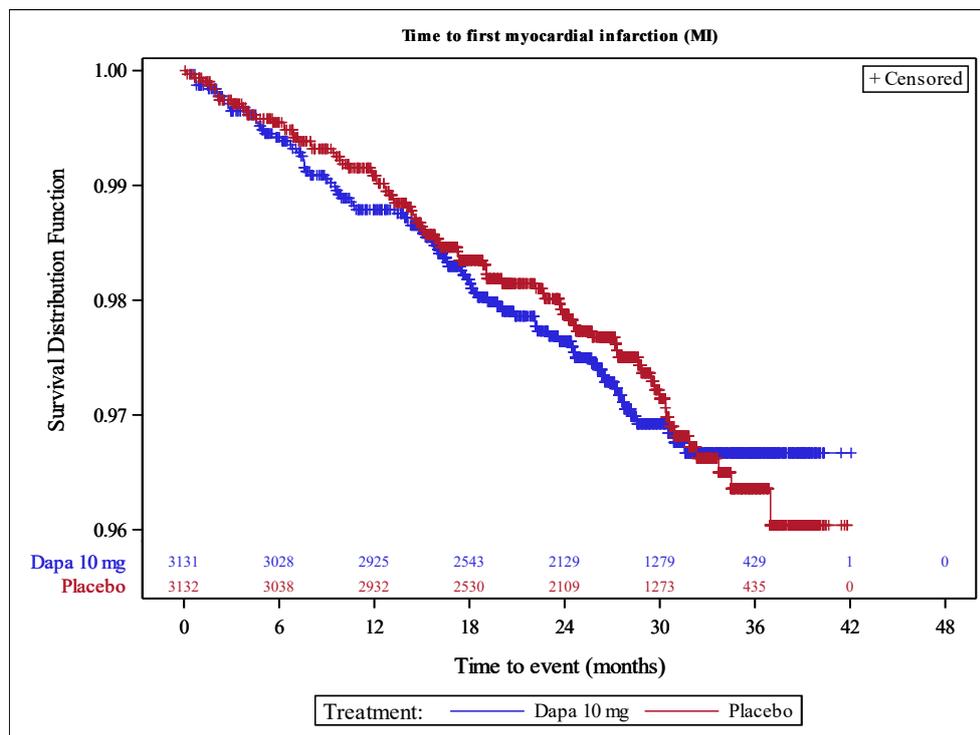


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt

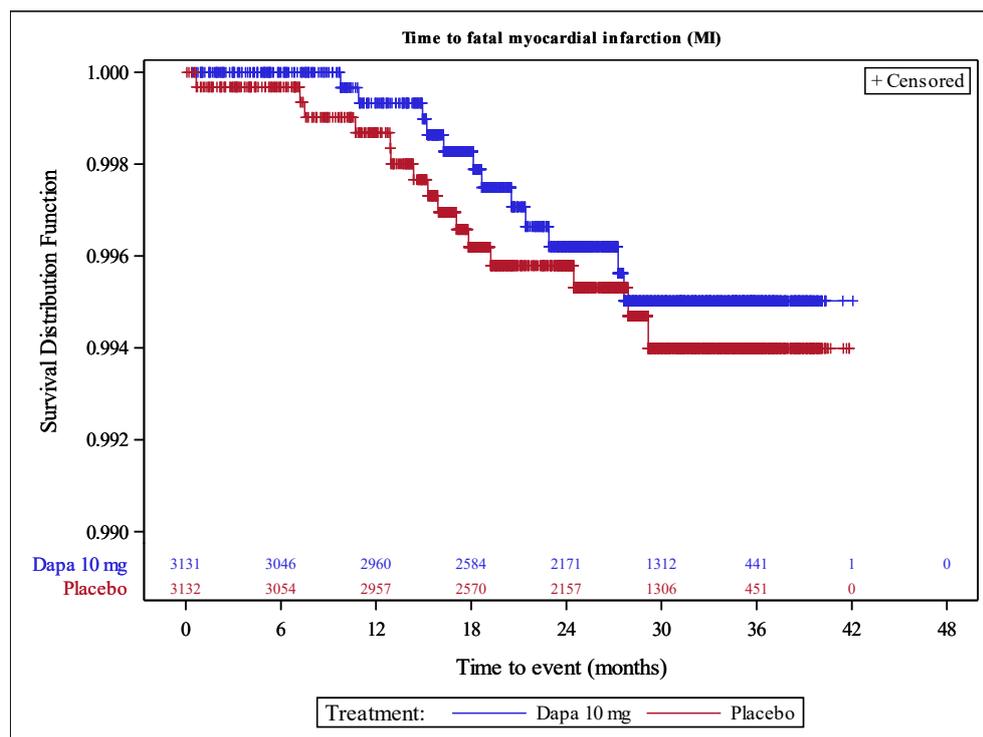


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum tödlichen Myokardinfarkt

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+SoC			Placebo+SoC			Behandlungs- effekt
	N	n(%)	Eventrate / 100PJ	N	n(%)	Eventrate / 100PJ	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten Schlaganfall aus jeglicher Ursache							
DELIVER	3.131	115 (3,7)	1,68	3.132	109 (3,5)	1,60	1,05 [0,81; 1,37] 0,7059
Zeit bis zum tödlichen Schlaganfall aus jeglicher Ursache							
DELIVER	3.131	28 (0,9)	0,40	3.132	25 (0,8)	0,36	1,12 [0,65; 1,92] 0,6822
Das HR sowie das zugehörige KI wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell 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							

Bei der Zeit bis zum ersten Schlaganfall aus jeglicher Ursache trat bei 3,7% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 3,5% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,05 [0,81; 1,37]; p-Wert: 0,7059).

Bei der Zeit bis zum tödlichen Schlaganfall aus jeglicher Ursache trat bei 0,9% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 0,8% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,12 [0,65; 1,92]; p-Wert: 0,6822).

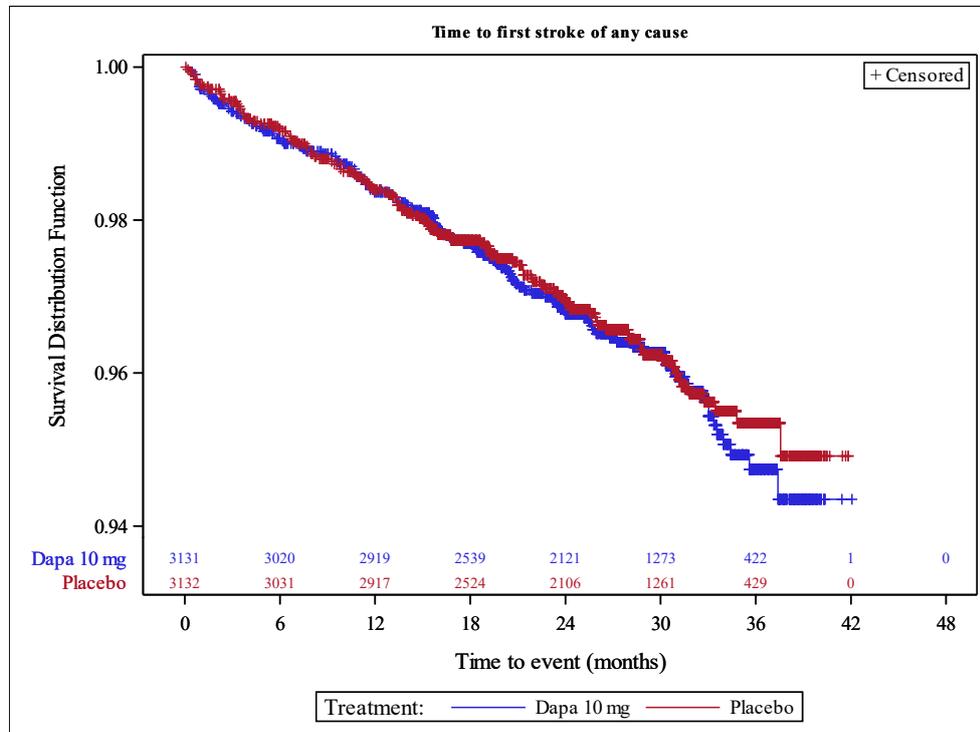


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Schlaganfall aus jeglicher Ursache

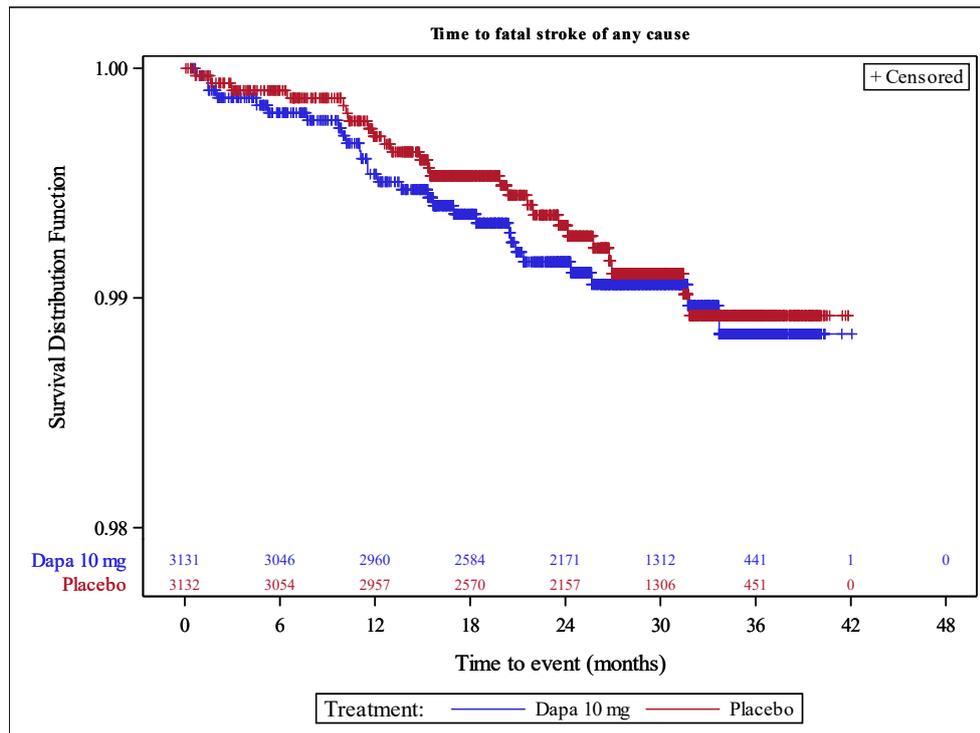


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum tödlichen Schlaganfall aus jeglicher Ursache

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.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

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 4-29: Operationalisierung von renale Morbidität

Studie	Operationalisierung
DELIVER	Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR. Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels im Zusammenhang mit eGFR ≤ 45 mL/min/1,73 m ² (FAS).
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; 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 4-30: 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
DELIVER	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber:innen waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patient:innen (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.

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 4-31: Ergebnisse für renale Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	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 einer bestätigten anhaltenden $\geq 50\%$igen Reduzierung der eGFR							
DELIVER	3.131	44 (1,4)	0,95	3.132	46 (1,5)	0,98	0,96 [0,63; 1,45] 0,8298
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels im Zusammenhang mit eGFR ≤ 45 mL/min/1,73 m							
DELIVER	3.131	35 (1,1)	0,76	3.132	36 (1,1)	0,77	0,98 [0,62; 1,56] 0,9320
Das HR sowie das zugehörige KI wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung mit Faktor für Behandlungsgruppe. eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; 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 einer bestätigten anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR trat bei 1,4% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 1,5% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,96 [0,63; 1,45]; p-Wert: 0,8298).

Bei der Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels im Zusammenhang mit eGFR ≤ 45 mL/min/1,73 m trat bei 1,1% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 1,1% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,98 [0,62; 1,56]; p-Wert: 0,9320).

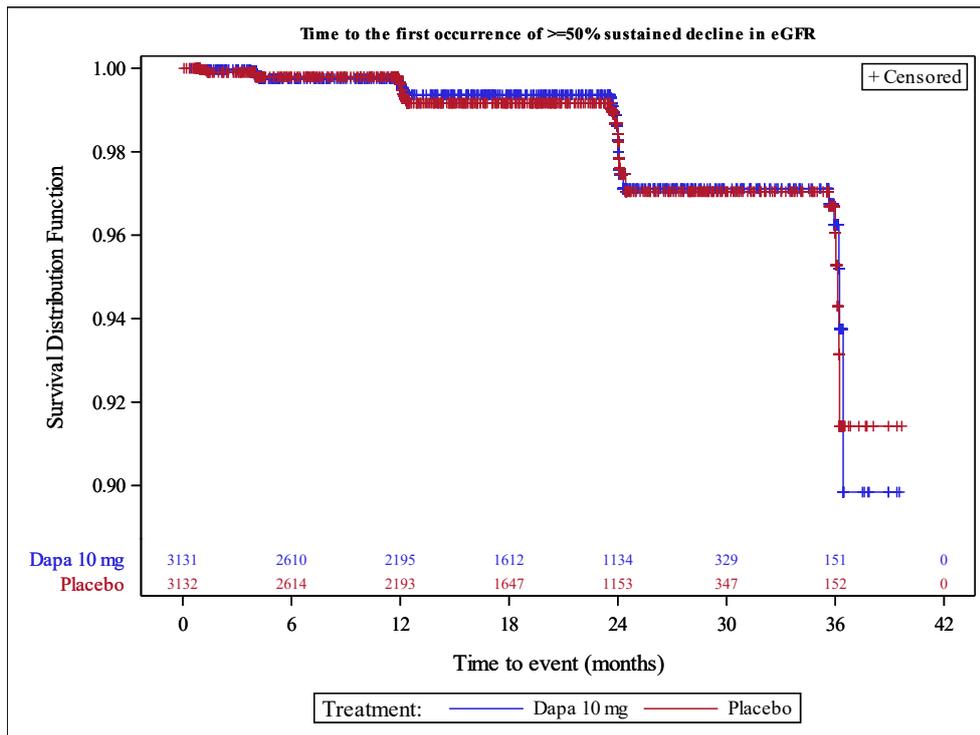


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR

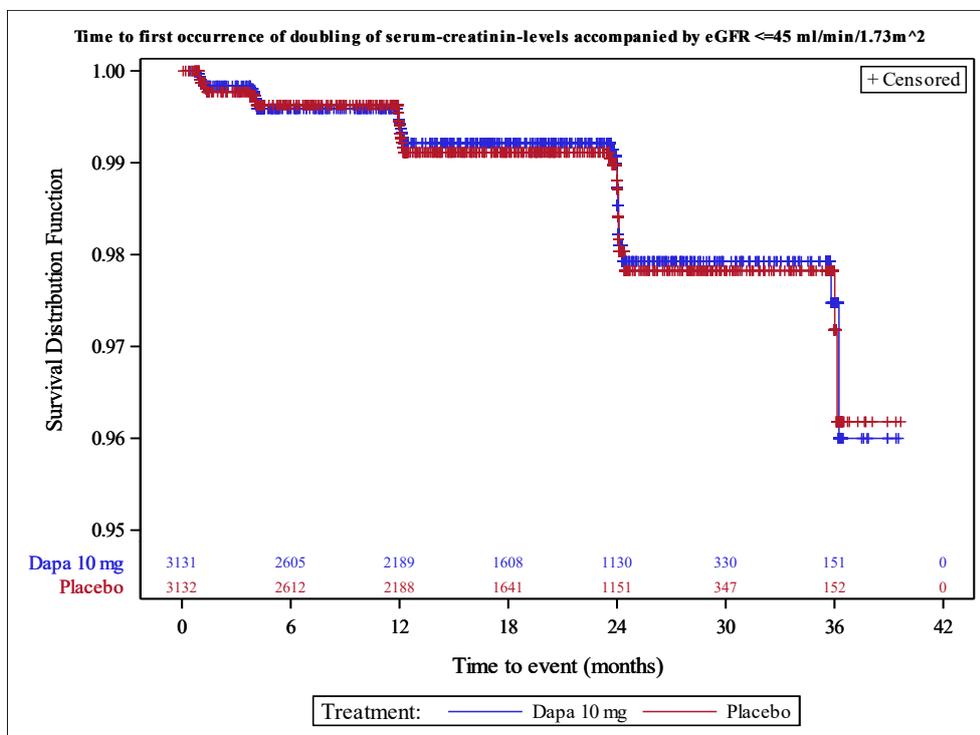


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels im Zusammenhang mit $eGFR \leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$

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.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.4 Hospitalisierung aus jeglichem Grund – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Hospitalisierung

Studie	Operationalisierung
DELIVER	Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aus jeglichem Grund (FAS).
	Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aus jeglichem Grund (FAS).
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 4-33: 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
DELIVER	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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 4-34: Ergebnisse für Zeit bis zur Hospitalisierung aus jeglichem Grund aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+SoC			Placebo+SoC			Behandlungseffekt
	N	n(%)	Eventrate / 100 PJ	N	n(%)	Eventrate / 100 PJ	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aus jeglichem Grund							
DELIVER	3.131	1.210 (38,6)	21,71	3.132	1.251 (39,9)	23,22	0,94 [0,86; 1,01] 0,1014
Das HR sowie das zugehörige KI wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell 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							

Bei der Zeit bis zur Hospitalisierung aus jeglichem Grund trat bei 38,6% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 39,9% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein

Ereignis auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,94 [0,86; 1,01]; p-Wert: 0,1014).

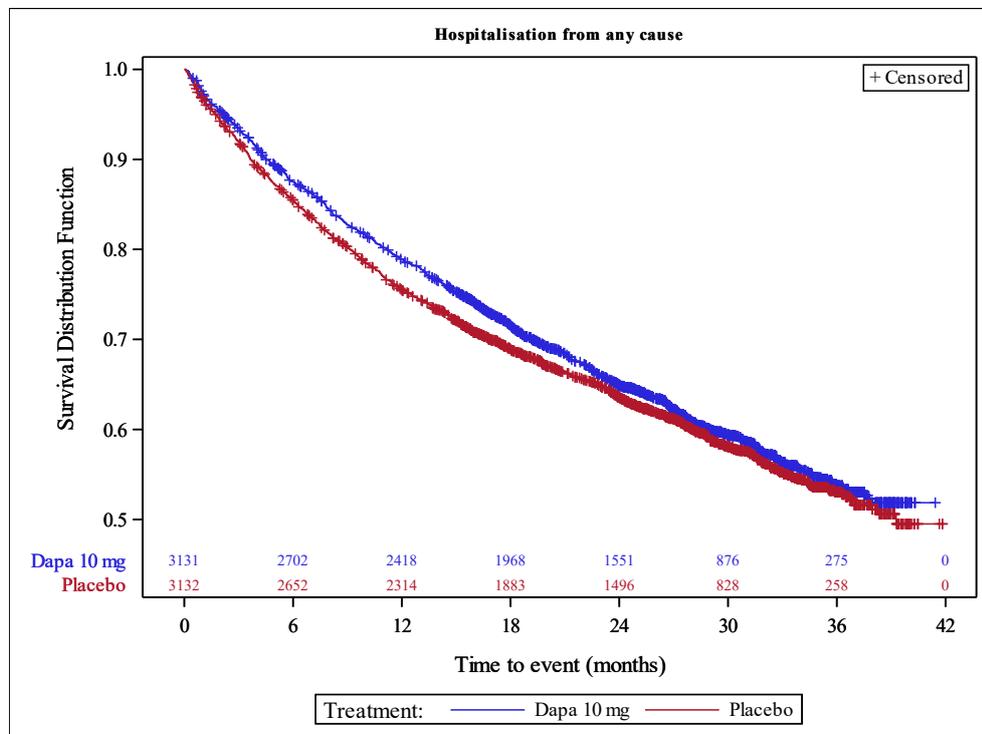


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aus jeglichem Grund

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aus jeglichem Grund aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+SoC			Placebo+SoC			Behandlungseffekt
	N	n	Eventrate / 100 PJ	N	n	Eventrate / 100 PJ	Ratenverhältnis [95%-KI] p-Wert
Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aus jeglichem Grund							
DELIVER	3.131	2.224	32,15	3.132	2.479	35,92	0,90 [0,82; 0,98] 0,0154
Das Ratenverhältnis sowie das zugehörige KI wurden mittels Lin Wei Yang Ying Proportional-Rates-Modell berechnet, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung. KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahren; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Hinsichtlich der Hospitalisierungen aus jeglichem Grund lag die Anzahl an Ereignissen bei 2.224 bzw. 2.479. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,90 [0,82; 0,98]; p-Wert: 0,0154).

Tabelle 4-36: Anzahl an Hospitalisierungen aus jeglichem Grund pro Patient:in aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anzahl an Ereignissen	Dapagliflozin+SoC n/N (%)	Placebo+SoC n/N (%)
Anzahl an Hospitalisierungen aus jeglichem Grund		
0	1.921/3.131 (61,4)	1.881/3.132 (60,1)
1	709/3.131 (22,6)	683/3.132 (21,8)
2	271/3.131 (8,7)	285/3.132 (9,1)
3	103/3.131 (3,3)	133/3.132 (4,2)
≥4	127/3.131 (4,1)	150/3.132 (4,8)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care		

Im Dapagliflozin+SoC-Behandlungsarm wurden 22,6% der Patient:innen einmal hospitalisiert, im Placebo-SoC-Behandlungsarm waren es 21,8% der Patient:innen. 8,7% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe bzw. 9,1% der Patient:innen der Placebo-SoC-Gruppe wurden zweimal, 3,3% bzw. 4,2% der Patient:innen dreimal und 4,1% bzw. 4,8% der Patient:innen mindestens viermal hospitalisiert.

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.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.5 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 4-37: Operationalisierung von PGIS

Studie	Operationalisierung
DELIVER	<p>Für den PGIS beurteilen die Patient:innen selbstständig die Schwere ihrer Symptome anhand einer sechsstufigen Skala von 1 (keine Symptome) bis 6 (sehr schwere Symptome)</p> <p>Der PGIS wurde zu Studienbeginn, zu Tag 1, Tag 30, Tag 120, Tag 240 danach zur Visite aufgrund von Studienabbruch oder Studienabschluss erhoben.</p> <p>Der PGIS wird anhand einer Responder-Analyse als Anteil an Patient:innen ohne Verschlechterung berechnet (LOCF; FAS). Eine Verschlechterung im PGIS ist definiert als eine Verschlechterung auf der sechsstufigen Skala um mindestens einen Punkt. Zur Bewertung werden, wie präspezifiziert, Werte bis Monat 8 herangezogen. Des Weiteren erfolgt eine Darstellung der Responder-Analyse bei der alle Werte bis zur Studienabschlussvisite berücksichtigt werden.</p>
FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; 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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
DELIVER	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Tabelle 4-39: Rücklaufquoten für PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Dapagliflozin+SoC N=3.131	Placebo+SoC N=3.132
	Rücklaufquote n ^a /N ^b (%)	Rücklaufquote n ^a /N ^b (%)
PGIS		
Studienbeginn	2.905/3.131 (92,8)	2.899/3.132 (92,6)
1 Monat ^c	2.680/3.130 (85,6)	2.686/3.128 (85,9)
4 Monate ^c	2.457/3.087 (79,6)	2.435/3.087 (78,9)
8 Monate ^c	2.242/3.030 (74,0)	2.246/3.032 (74,1)
Studienabschlussvisite ^d	2.161/2.621 (82,4)	2.157/2.599 (83,0)
Berücksichtigte Patient:innen in der Analyse ^e	MMRM und Responder-Analyse (LOCF) zu Monat 8: 2.802/3.131 (89,5)	MMRM und Responder-Analyse (LOCF) zu Monat 8: 2.811/3.132 (89,8)
	Responder-Analyse zur Studienabschlussvisite (LOCF): 2.842/3.131 (90,8)	Responder-Analyse zur Studienabschlussvisite (LOCF): 2.841/3.132 (90,7)
a: Anzahl an Patient:innen mit gültigem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt b: Anzahl an verfügbaren Patient:innen = Anzahl an Patient:innen in der ITT-Population – Verstorbene Patient:innen c: ±7 Tage d: Die Studienabschlussvisite sollte innerhalb von 6 Wochen nach dem PACD stattfinden. Die letzte Visite der Patient:innen fand im Mittel nach 27,3 Monaten (Median: 28,5 Monate) statt. e: In der Analyse werden alle Patient:innen berücksichtigt, die sowohl einen Wert zu Studienbeginn als auch mindestens einen Wert nach Studienbeginn aufweisen. ITT: Intention-to-treat; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care		

Die Endpunkterheber:innen 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 4-39). Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PGIS ist somit niedrig.

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 4-40: Ergebnisse für PGIS (Responder-Analysen bis Monat 8) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Anteil an Patient:innen ohne Verschlechterung im PGIS							
DELIVER	2.802	2.234 (79,7)	2.811	2.166 (77,1)	1,03 [1,01; 1,06] 0,0150*	1,17 [1,02; 1,35] 0,0251	0,03 [0,01; 0,05] 0,0149*
<p>*: Im Fall, dass das logistische Modell nicht konvergiert ist, wurde für den jeweiligen Effektschätzer das Ergebnis ohne Adjustierung dargestellt.</p> <p>a: 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>b: Anzahl an Patient:innen, die sowohl einen Wert zu Studienbeginn als auch mindestens einen Wert nach Studienbeginn aufweisen.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>							

Hinsichtlich des Anteils an Patient:innen ohne Verschlechterung im PGIS trat zu Monat 8 bei 79,7% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 77,1% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe keine Verschlechterung auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin (RR [95%-KI]: 1,03 [1,01; 1,06]; p-Wert: 0,0150).

Tabelle 4-41: Ergebnisse für PGIS (Responder-Analysen zur Studienabschlussvisite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Anteil an Patient:innen ohne Verschlechterung im PGIS							
DELIVER	2.842	2.154 (75,8)	2.841	2.088 (73,5)	1,03 [1,00; 1,06] 0,0467*	1,13 [0,99; 1,29] 0,0740	0,02 [0,00; 0,05] 0,0466*

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
<p>*: Im Fall, dass das logistische Modell nicht konvergiert ist, wurde für den jeweiligen Effektschätzer das Ergebnis ohne Adjustierung dargestellt.</p> <p>a: 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>b: Anzahl an Patient:innen, die sowohl einen Wert zu Studienbeginn als auch mindestens einen Wert nach Studienbeginn aufweisen.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>							

Hinsichtlich des Anteils an Patient:innen ohne Verschlechterung im PGIS trat zur Studienabschlussvisite bei 75,8% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 73,5% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe keine Verschlechterung auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin (RR [95%-KI]: 1,03 [1,00; 1,06]; p-Wert: 0,0467).

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.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.6 EQ-5D 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 4-42: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
DELIVER	<p>Die EQ-5D VAS stellt eine vertikale Skala zur Beurteilung des Gesundheitszustands 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.</p> <p>Die EQ-5D VAS wurde zu Studienbeginn, zu Tag 240 sowie zum Zeitpunkt des Studienabbruchs oder Studienabschlusses erhoben.</p> <p>Die Veränderung von Studienbeginn bis Monat 8 wird mittels Repeated-Measurements-Analyse berechnet (FAS).</p> <p>Neben der stetigen Analyse werden auch Responder-Analysen für den Anteil an Patient:innen mit Verbesserung um 15 Punkte bzw. den Anteil an Patient:innen mit Verschlechterung um 15 Punkte dargestellt (LOCF; FAS). Zur Bewertung werden, wie präspezifiziert, Werte bis Monat 8 herangezogen. Des Weiteren erfolgt eine Darstellung der Responder-Analyse bei der alle Werte bis zur Studienabschlussvisite berücksichtigt werden.</p>
EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions - visuelle Analogskala; 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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D 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
DELIVER	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions - visuelle Analogskala; ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Tabelle 4-44: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Dapagliflozin+SoC N=3.131	Placebo+SoC N=3.132
	Rücklaufquote n ^a /N ^b (%)	Rücklaufquote n ^a /N ^b (%)
EQ-5D VAS		
Studienbeginn	2.766/3.131 (88,3)	2.797/3.132 (89,3)
8 Monate ^c	2.214/3.030 (73,1)	2.221/3.032 (73,3)
Studienabschlussvisite ^d	2.153/2.621 (82,1)	2.145/2.599 (82,5)
Berücksichtigte Patient:innen in der Analyse ^e	MMRM und Responder-Analyse (LOCF) zu Monat 8: 2.076/3.131 (66,3)	MMRM und Responder-Analyse (LOCF) zu Monat 8: 2.102/3.132 (67,1)
	Responder-Analyse zur Studienabschlussvisite (LOCF): 2.498/3.131 (79,8)	Responder-Analyse zur Studienabschlussvisite (LOCF): 2.536/3.132 (81,0)
<p>a: Anzahl an Patient:innen mit gültigem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt</p> <p>b: Anzahl an verfügbaren Patient:innen = Anzahl an Patient:innen in der ITT-Population – verstorbene Patient:innen</p> <p>c: ±7 Tage</p> <p>d: Die Studienabschlussvisite sollte innerhalb von 6 Wochen nach dem PACD stattfinden. Die letzte Visite der Patient:innen fand im Mittel nach 27,3 Monaten (Median: 28,5 Monate) statt.</p> <p>e: In der Analyse werden alle Patient:innen berücksichtigt, die sowohl einen Wert zu Studienbeginn als auch mindestens einen Wert nach Studienbeginn aufweisen.</p> <p>EQ-5D VAS: Euro Quality of Life - visuelle Analogskala; ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care</p>		

Die Endpunkterheber:innen waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten waren sowohl zu Studienbeginn als auch zu Monat 8 hoch (>70%) und zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen (siehe Tabelle 4-44). Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D VAS ist somit niedrig.

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 4-45: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Visite	Dapagliflozin+SoC				Placebo+SoC				Behandlungsunterschied
		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 ^a [95%-KI] p-Wert
EQ-5D VAS										
DELIVER	Baseline	2.766	67,01 (17,21)	-	- (-)	2.797	67,16 (16,91)	-	- (-)	- [-; -]
	Monat 8	2.214	70,64 (15,78)	2.076	3,28 (0,31)	2.221	69,71 (16,09)	2.102	2,32 (0,31)	0,96 [0,11; 1,82] 0,0277
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 Patient:innen mit vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt b: Anzahl an Patient:innen mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions - visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care										

Hinsichtlich des Endpunkts EQ-5D VAS veränderte sich der Score zu Monat 8 um 3,28 Punkte im Mittel in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und um 2,32 Punkte im Mittel in der Placebo+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (MWD [95%-KI]: 0,96 [0,11; 1,82]; p-Wert: 0,0277).

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Responder-Analysen für EQ-5D VAS (Responder-Analysen zu Monat 8) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N ^b	n(%)	N ^b	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
EQ-5D VAS (Verbesserung um 15 Punkte)							
DELIVER	2.076	537 (25,9)	2.102	485 (23,1)	1,12 [1,01; 1,25] 0,0359*	1,20 [1,03; 1,39] 0,0163	0,03 [0,01; 0,05] 0,0152
EQ-5D VAS (Verschlechterung um 15 Punkte)							
DELIVER	2.076	242 (11,7)	2.102	264 (12,6)	0,92 [0,78; 1,07] 0,2674	0,90 [0,74; 1,09] 0,2904	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,3712*
<p>*: Im Fall, dass das logistische Modell nicht konvergiert ist, wurde für den jeweiligen Effektschätzer das Ergebnis ohne Adjustierung dargestellt.</p> <p>a: 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>b: Anzahl an Patient:innen, die sowohl einen Wert zu Studienbeginn als auch mindestens einen Wert nach Studienbeginn aufweisen.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions - visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>							

Für den Anteil an Patient:innen mit Verbesserung im EQ-5D VAS um 15 Punkte zeigten zu Monat 8 25,9% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und 23,1% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe eine Verbesserung auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC-Gruppe (RR [95%-KI]: 1,12 [1,01; 1,25]; p-Wert: 0,0359).

Hinsichtlich des Anteils an Patient:innen mit Verschlechterung im EQ-5D VAS um 15 Punkte zeigten 11,7% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und 12,6% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe eine Verschlechterung auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,92 [0,78; 1,07]; p-Wert: 0,2674).

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Responder-Analysen für EQ-5D VAS (Responder-Analysen zur Studienabschlussvisite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N ^b	n(%)	N ^b	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
EQ-5D VAS (Verbesserung um 15 Punkte)							
DELIVER	2.498	682 (27,3)	2.536	633 (25,0)	1,09 [1,00; 1,20] 0,0588*	1,15 [1,01; 1,31] 0,0407	0,02 [0,00; 0,04] 0,1214
EQ-5D VAS (Verschlechterung um 15 Punkte)							
DELIVER	2.498	352 (14,1)	2.536	399 (15,7)	0,90 [0,80; 1,02] 0,1072	0,86 [0,73; 1,02] 0,0769	-0,02 [-0,04; 0,00] 0,1018*
<p>*: Im Fall, dass das logistische Modell nicht konvergiert ist, wurde für den jeweiligen Effektschätzer das Ergebnis ohne Adjustierung dargestellt.</p> <p>a: 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>b: Anzahl an Patient:innen, die sowohl einen Wert zu Studienbeginn als auch mindestens einen Wert nach Studienbeginn aufweisen.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions - visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>							

Für den Anteil an Patient:innen mit Verbesserung im EQ-5D VAS um 15 Punkte zeigten zur Studienabschlussvisite 27,3% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und 25,0% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe eine Verbesserung auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,09 [1,00; 1,20]; p-Wert: 0,0588).

Hinsichtlich des Anteils an Patient:innen mit Verschlechterung im EQ-5D VAS um 15 Punkte zeigten 14,1% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und 15,7% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe eine Verschlechterung auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,90 [0,80; 1,02]; p-Wert: 0,1072).

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.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.7 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 4-48: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
DELIVER	<p>Der KCCQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Selbsteinschätzung der Lebensqualität durch die Patient:innen 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, CSS 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. Der CSS umfasst die Domänen körperliche Einschränkung und Symptome.</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 zur Randomisierung, zu Tag 30, Tag 120, Tag 240 und zum Zeitpunkt des Studienabbruchs oder Studienabschlusses erhoben.</p> <p>Die Veränderung von Studienbeginn bis Monat 8 wird mittels Repeated-Measurements-Analyse berechnet (sekundärer Endpunkt; FAS).</p> <p>Responder-Analyse: Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung, bzw. Verschlechterung zu Studienbeginn um 15 Punkte im TSS, OSS bzw. CSS (LOCF; FAS). Zur Bewertung werden, wie präspezifiziert, Werte bis Monat 8 herangezogen. Des Weiteren erfolgt eine Darstellung der Responder-Analyse bei der alle Werte bis zur Studienabschlussvisite berücksichtigt werden.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse (Ceiling-Korrektur):</u></p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Patient:innen, die einen anhaltend hohen Score (≥ 85 Punkte) bzw. niedrigen Score (≤ 15 Punkte) sowohl zu Studienbeginn als auch nach Studienbeginn aufweisen, werden ebenfalls als Patient:innen mit Verbesserung bzw. Patient:innen mit Verschlechterung gewertet, falls der Wert mindestens so hoch bzw. mindestens so niedrig wie zu Studienbeginn ist.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse (Verbesserung bzw. Verschlechterung um 5 Punkte):</u></p> <p>Responder-Analysen für den Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung zu Monat 8 bzw. bis zur Studienabschlussvisite im Vergleich zu Studienbeginn um 5 Punkte im TSS, OSS bzw. CSS (LOCF; FAS) mit und ohne Ceiling-Korrektur werden in Anhang 4-G dargestellt.</p>
<p>CSS: Clinical Summary Score; 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 4-49: 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
DELIVER	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Tabelle 4-50: Rücklaufquoten für den KCCQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Dapagliflozin+SoC N=3.131	Placebo+SoC N=3.132
	Rücklaufquote n ^a /N ^b (%)	Rücklaufquote n ^a /N ^b (%)
KCCQ (CSS/OSS/TSS)		
Studienbeginn	2.901/3.131 (92,7)	2.886/3.132 (92,1)

Zeitpunkt	Dapagliflozin+SoC N=3.131	Placebo+SoC N=3.132
	Rücklaufquote n ^a /N ^b (%)	Rücklaufquote n ^a /N ^b (%)
1 Monat ^c	2.675/3.130 (85,5)	2.678/3.128 (85,6)
4 Monate ^c	2.455/3.087 (79,5)	2.434/3.087 (78,8)
8 Monate ^c	2.241/3.030 (74,0)	2.246/3.032 (74,1)
Studienabschlussvisite ^d	2.159/2.621 (82,4)	2.154/2.599 (82,9)
Berücksichtigte Patient:innen in der Analyse ^e	MMRM und Responder-Analyse (LOCF) zu Monat 8: 2.801/3.131 (89,5)	MMRM und Responder-Analyse (LOCF) zu Monat 8: 2.805/3.132 (89,6)
	Responder-Analyse zur Studienabschlussvisite (LOCF): 2.842/3.131 (90,8)	Responder-Analyse zur Studienabschlussvisite (LOCF): 2.837/3.132 (90,6)

a: Anzahl an Patient:innen mit gültigem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt
b: Anzahl an verfügbaren Patient:innen = Anzahl an Patient:innen in der ITT-Population –verstorbene Patient:innen
c: ±7 Tage
d: Die Studienabschlussvisite sollte innerhalb von 6 Wochen nach dem PACD stattfinden. Die letzte Visite der Patient:innen fand im Mittel nach 27,3 Monaten (Median: 28,5 Monate) statt.
e: In der Analyse werden alle Patient:innen berücksichtigt, die sowohl einen Wert zu Studienbeginn als auch mindestens einen Wert nach Studienbeginn aufweisen.

CSS: Clinical Summary Score; ITT: Intention-to-treat; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LOCF: Last observation carried forward; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; OSS: Overall summary score; PACD: Primary analysis censoring date; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care; TSS: Total symptom score

Die Endpunkterheber:innen 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 4-50). Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ist somit niedrig.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden neben der primären Analyse auch Sensitivitätsanalysen durchgeführt, bei denen Patient:innen, die einen anhaltenden hohen Score bzw. niedrigen Score sowohl zu Studienbeginn als auch nach Studienbeginn aufweisen, ebenfalls als Patient:innen mit Verbesserung bzw. Patient:innen mit Verschlechterung gewertet werden, falls der Wert mindestens so hoch bzw. mindestens so niedrig wie zu Studienbeginn ist. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen entsprechen der primären Analyse der Studie des Studienprotokolls. Die Verteilung der Werte für die KCCQ-Summscores zu Studienbeginn (siehe Tabelle 4-51) zeigt, dass für etwa 1% der Patient:innen aufgrund ihrer niedrigen Ausgangswerte keine Verschlechterung um 15 Punkte möglich war, während für 21,4% (KCCQ-OSS) bis 30,8% (KCCQ-TSS) der Patient:innen keine Verbesserung um 15 Punkte möglich war.

Tabelle 4-51: Verteilung der Werte für KCCQ zu Studienbeginn

DELIVER	OSS		CSS		TSS	
	Dapagliflozin +SoC N ^a =2.901	Placebo +SoC N ^a =2.886	Dapagliflozin +SoC N ^a =2.901	Placebo +SoC N ^a =2.886	Dapagliflozin +SoC N ^a =2.901	Placebo +SoC N ^a =2.886
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
≤15 Punkte	28 (1,0)	16 (0,6)	20 (0,7)	19 (0,7)	38 (1,3)	30 (1,0)
15-85 Punkte	2.236 (77,1)	2.253 (78,1)	2.154 (74,3)	2.162 (74,9)	1.970 (67,9)	2.002 (69,4)
≥85 Punkte	637 (22,0)	617 (21,4)	727 (25,1)	705 (24,4)	893 (30,8)	854 (29,6)
a: Anzahl an Patient:innen mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn. CSS: Clinical Summary Score; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; OSS: Overall Summary Score; SoC: Standard of Care; TSS: Total Symptom Score						

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 4-52: 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 ^a [95%-KI] p-Wert
KCCQ-CSS										
DELIVER	Baseline	2.901	68,02 (21,13)	-	- (-)	2.886	68,67 (20,24)	-	- (-)	- [-; -] -
	Monat 1	2.675	74,55 (18,99)	2.638	6,08 (0,27)	2.678	73,32 (19,10)	2.637	4,31 (0,27)	1,76 [1,03; 2,50] <0,0001
	Monat 4	2.455	75,64 (18,93)	2.416	6,83 (0,30)	2.434	74,25 (19,13)	2.392	4,89 (0,30)	1,93 [1,11; 2,76] <0,0001
	Monat 8	2.241	76,65 (18,35)	2.207	6,99 (0,32)	2.246	74,41 (19,57)	2.204	4,70 (0,32)	2,30 [1,41; 3,19] <0,0001
	Gesamt ^c	-	- (-)	2.801	6,63 (0,23)	-	- (-)	2.805	4,63 (0,23)	2,00 [1,36; 2,64] <0,0001
KCCQ-OSS										
DELIVER	Baseline	2.901	66,28 (20,74)	-	- (-)	2.886	66,99 (19,73)	-	- (-)	- [-; -] -
	Monat 1	2.675	72,59 (18,52)	2.638	5,85 (0,25)	2.678	71,52 (18,74)	2.637	4,23 (0,25)	1,62 [0,92; 2,32] <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 ^a [95%-KI] p-Wert
	Monat 4	2.455	73,86 (18,65)	2.416	6,76 (0,29)	2.434	72,86 (18,63)	2.392	5,19 (0,29)	1,56 [0,76; 2,36] 0,0001
	Monat 8	2.241	75,06 (17,92)	2.207	7,10 (0,31)	2.246	72,98 (19,18)	2.204	5,02 (0,31)	2,07 [1,21; 2,94] <0,0001
	Gesamt ^c	-	- (-)	2.801	6,57 (0,23)	-	- (-)	2.805	4,81 (0,23)	1,75 [1,12; 2,38] <0,0001
	KCCQ-TSS									
DELIVER	Baseline	2.901	69,80 (22,62)	-	- (-)	2.886	70,26 (21,71)	-	- (-)	- [-; -] -
	Monat 1	2.675	77,15 (19,71)	2.638	6,91 (0,30)	2.678	75,74 (20,18)	2.637	5,10 (0,30)	1,81 [0,99; 2,62] <0,0001
	Monat 4	2.455	78,16 (19,52)	2.416	7,68 (0,33)	2.434	76,74 (19,98)	2.392	5,77 (0,33)	1,91 [1,01; 2,82] <0,0001
	Monat 8	2.241	79,25 (18,85)	2.207	7,93 (0,35)	2.246	76,87 (20,60)	2.204	5,57 (0,35)	2,36 [1,39; 3,32] <0,0001
	Gesamt ^c	-	- (-)	2.801	7,51 (0,25)	-	- (-)	2.805	5,48 (0,25)	2,02 [1,33; 2,72] <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 ^a [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 Patient:innen mit vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt b: Anzahl an Patient:innen mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt c: Analyse über den Studienverlauf bis Monat 8. Der LS Mean wird pro Behandlungsarm über alle vorliegenden Visiten nach Baseline bis Monat 8 berechnet.</p> <p>CSS: Clinical Summary Score; 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</p>										

Hinsichtlich des KCCQ-CSS zeigte sich eine Verbesserung um 6,99 Punkte im Mittel in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und um 4,70 Punkte im Mittel in der Placebo+SoC-Gruppe zu Monat 8. Sowohl zu Monat 8 (MWD [95%-KI]: 2,30 [1,41; 3,19]; p-Wert: <0,0001), als auch bei Betrachtung des Studienverlaufs bis Monat 8 (MWD [95%-KI]: 2,00 [1,36; 2,64]; p-Wert: <0,0001) zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC.

Für den KCCQ-OSS zeigte sich eine Verbesserung um 7,10 Punkte im Mittel in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und um 5,02 Punkte im Mittel in der Placebo+SoC-Gruppe zu Monat 8. Sowohl zu Monat 8 (MWD [95%-KI]: 2,07 [1,21; 2,94]; p-Wert: <0,0001) als auch bei Betrachtung des Studienverlaufs bis Monat 8 (MWD [95%-KI]: 1,75 [1,12; 2,38]; p-Wert: <0,0001) zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC.

Hinsichtlich des KCCQ-TSS verbesserte sich der Score zu Monat 8 um 7,93 Punkte im Mittel in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und um 5,57 Punkte im Mittel in der Placebo+SoC-Gruppe. Sowohl zu Monat 8 (MWD [95%-KI]: 2,36 [1,39; 3,32]; p-Wert: <0,0001) als auch bei Betrachtung des Studienverlaufs bis Monat 8 (MWD [95%-KI]: 2,02 [1,33; 2,72]; p-Wert: <0,0001) zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC.

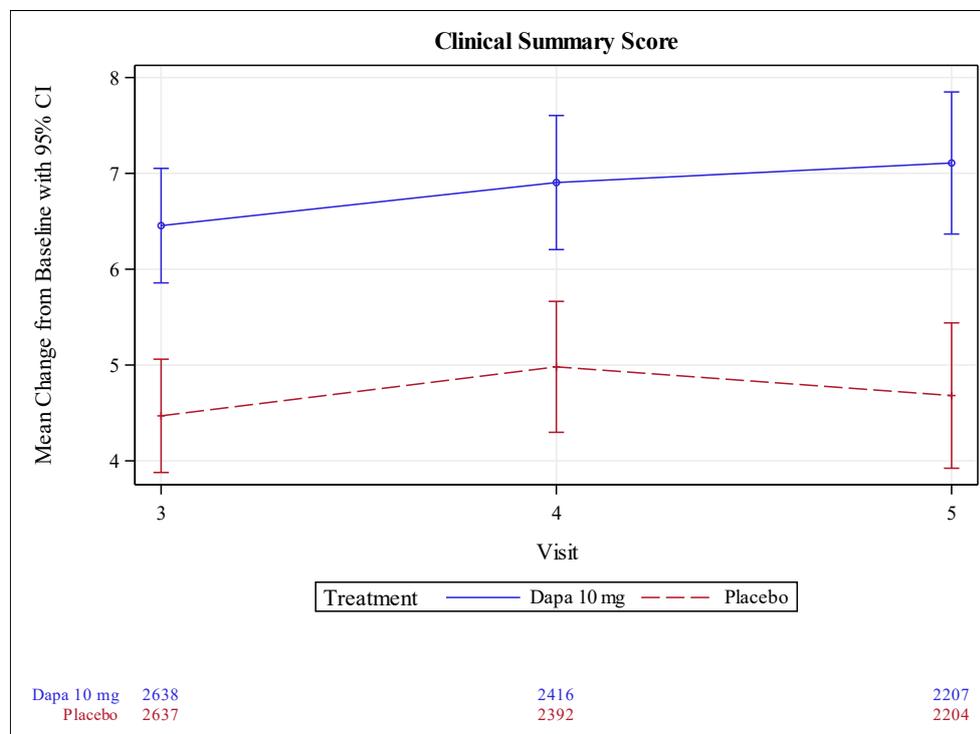


Abbildung 17: Verlaufskurve für KCCQ-CSS

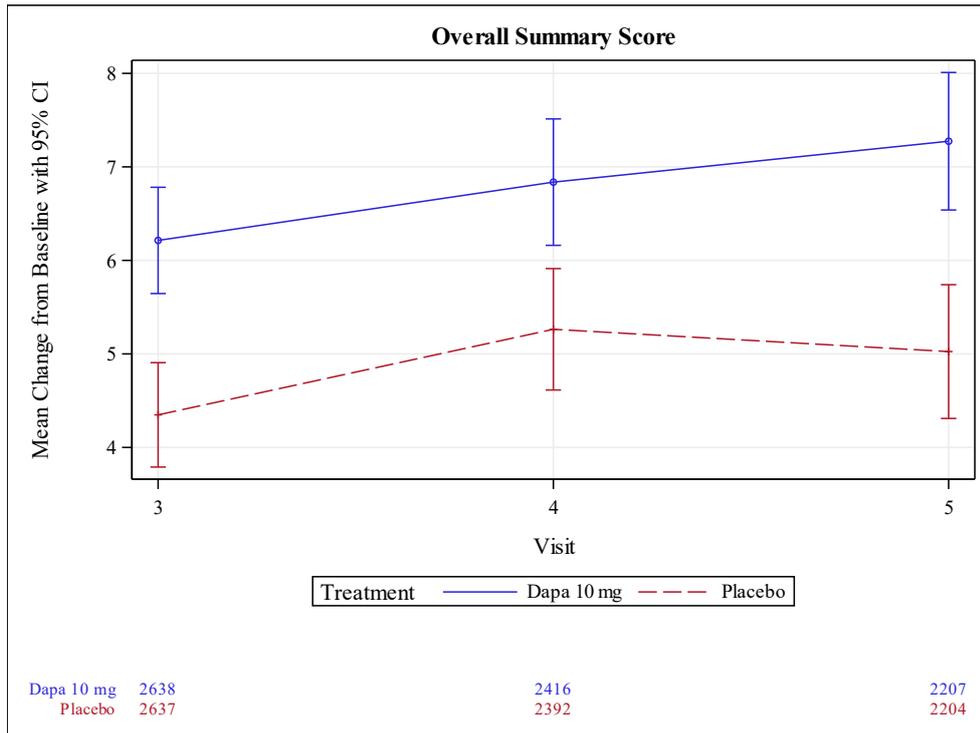


Abbildung 18: Verlaufskurve für KCCQ-OSS

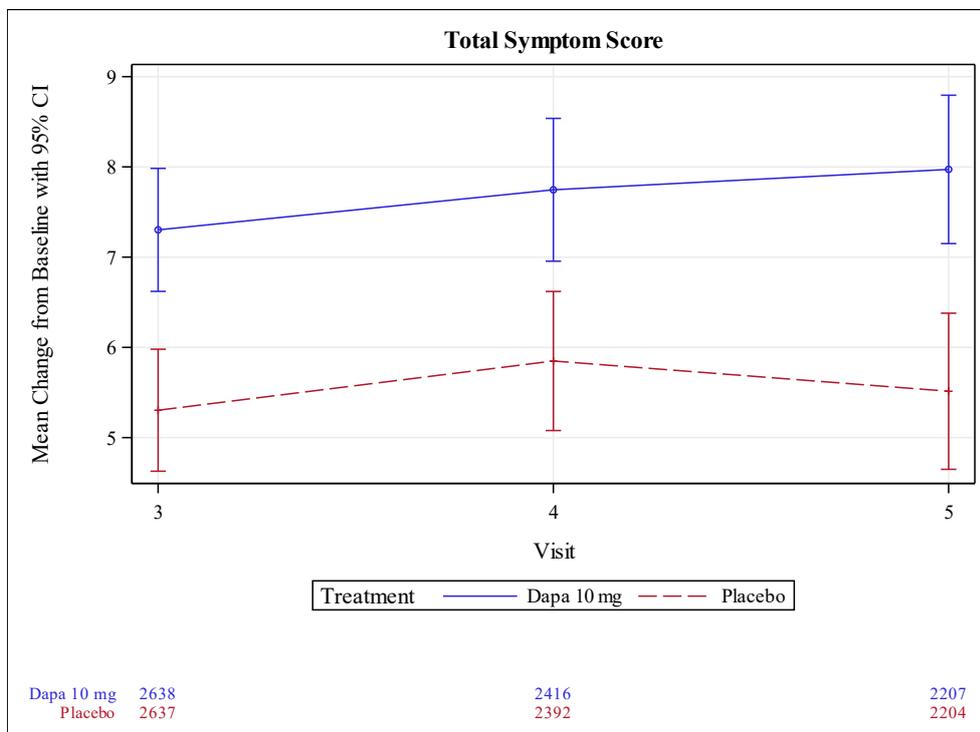


Abbildung 19: Verlaufskurve für KCCQ-TSS

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

Tabelle 4-53: 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 ^a [95%-KI] p-Wert
Körperliche Einschränkung										
DELIVER	Baseline	2.859	64,41 (23,66)	-	- (-)	2.850	65,47 (23,00)	-	- (-)	- [-; -] -
	Monat 1	2.622	69,19 (22,64)	2.561	4,15 (0,33)	2.629	68,37 (22,50)	2.566	2,63 (0,33)	1,53 [0,61; 2,44] 0,0011
	Monat 4	2.406	70,43 (22,67)	2.342	4,84 (0,36)	2.398	69,14 (22,66)	2.338	3,13 (0,36)	1,71 [0,71; 2,70] 0,0008
	Monat 8	2.188	71,22 (22,34)	2.133	4,85 (0,39)	2.202	69,27 (22,63)	2.144	2,90 (0,39)	1,95 [0,88; 3,02] 0,0003
	Gesamt ^c	-	- (-)	2.750	4,61 (0,28)	-	- (-)	2.758	2,88 (0,28)	1,73 [0,95; 2,51] <0,0001
Symptom-Häufigkeit										
DELIVER	Baseline	2.901	68,71 (23,88)	-	- (-)	2.886	68,96 (23,19)	-	- (-)	- [-; -] -
	Monat 1	2.675	75,72 (20,98)	2.638	6,68 (0,32)	2.678	74,24 (21,62)	2.637	4,90 (0,32)	1,79 [0,89; 2,68] <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 ^a [95%-KI] p-Wert
	Monat 4	2.455	76,75 (20,91)	2.416	7,46 (0,35)	2.434	75,38 (21,26)	2.392	5,75 (0,35)	1,71 [0,73; 2,68] 0,0006
	Monat 8	2.241	78,13 (19,90)	2.207	8,11 (0,38)	2.246	75,50 (22,02)	2.204	5,56 (0,38)	2,55 [1,51; 3,60] <0,0001
	Gesamt ^c	-	- (-)	2.801	7,42 (0,27)	-	- (-)	2.805	5,40 (0,27)	2,01 [1,27; 2,76] <0,0001
	Symptom-Schwere									
DELIVER	Baseline	2.901	70,90 (23,36)	-	- (-)	2.886	71,56 (22,44)	-	- (-)	- [-; -] -
	Monat 1	2.675	78,58 (20,34)	2.638	7,09 (0,31)	2.678	77,23 (20,66)	2.637	5,29 (0,31)	1,79 [0,92; 2,67] <0,0001
	Monat 4	2.455	79,56 (19,99)	2.416	7,88 (0,35)	2.434	78,10 (20,55)	2.392	5,81 (0,35)	2,07 [1,11; 3,03] <0,0001
	Monat 8	2.241	80,37 (19,73)	2.207	7,77 (0,37)	2.246	78,24 (20,92)	2.204	5,62 (0,37)	2,15 [1,13; 3,17] <0,0001
	Gesamt ^c	-	- (-)	2.801	7,58 (0,26)	-	- (-)	2.805	5,57 (0,26)	2,00 [1,28; 2,73] <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 ^a [95%-KI] p-Wert
Symptom-Stabilität										
DELIVER	Baseline	2.901	54,30 (18,18)	-	- (-)	2.886	54,57 (18,41)	-	- (-)	- [-; -] -
	Monat 1	2.675	60,27 (19,52)	2.638	5,82 (0,37)	2.678	58,84 (19,41)	2.637	4,21 (0,37)	1,60 [0,57; 2,63] 0,0024
	Monat 4	2.455	58,82 (20,01)	2.416	4,40 (0,40)	2.434	57,72 (19,78)	2.392	3,09 (0,40)	1,31 [0,20; 2,42] 0,0205
	Monat 8	2.241	57,99 (19,52)	2.207	3,42 (0,42)	2.246	56,98 (20,20)	2.204	2,48 (0,42)	0,94 [-0,22; 2,10] 0,1131
	Gesamt ^c		- (-)	2.801	4,55 (0,27)	-	- (-)	2.805	3,26 (0,27)	1,28 [0,53; 2,03] 0,0008
Soziale Einschränkung										
DELIVER	Baseline	2.743	66,67 (26,93)	-	- (-)	2.732	66,92 (25,95)	-	- (-)	- [-; -] -
	Monat 1	2.524	72,27 (24,54)	2.398	5,09 (0,39)	2.533	71,64 (24,71)	2.395	4,17 (0,39)	0,92 [-0,16; 2,00] 0,0963
	Monat 4	2.301	74,20 (24,23)	2.171	6,12 (0,42)	2.276	73,34 (24,05)	2.144	5,47 (0,42)	0,65 [-0,52; 1,82] 0,2760

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 ^a [95%-KI] p-Wert
	Monat 8	2.082	75,45 (23,39)	1.966	6,76 (0,46)	2.084	73,13 (24,61)	1.963	4,98 (0,46)	1,78 [0,51; 3,06] 0,0062
	Gesamt ^c	-	- (-)	2.625	5,99 (0,33)	-	- (-)	2.625	4,87 (0,33)	1,12 [0,21; 2,02] 0,0159
Selbstwirksamkeit										
DELIVER	Baseline	2.901	73,09 (23,14)	-	- (-)	2.886	73,05 (23,49)	-	- (-)	- [-; -] -
	Monat 1	2.675	77,35 (21,04)	2.638	4,56 (0,35)	2.678	77,80 (20,68)	2.637	4,92 (0,35)	-0,36 [-1,32; 0,59] 0,4576
	Monat 4	2.455	79,06 (20,13)	2.416	5,94 (0,35)	2.434	78,54 (20,02)	2.392	5,56 (0,36)	0,38 [-0,60; 1,37] 0,4468
	Monat 8	2.241	79,76 (19,86)	2.207	6,83 (0,37)	2.246	79,19 (19,60)	2.204	6,41 (0,37)	0,43 [-0,61; 1,46] 0,4215
	Gesamt ^c	-	- (-)	2.801	5,78 (0,26)	-	- (-)	2.805	5,63 (0,26)	0,15 [-0,59; 0,88] 0,6915
Psychische Lebensqualität										
DELIVER	Baseline	2.901	60,60 (23,63)	-	- (-)	2.886	61,80 (22,49)	-	- (-)	- [-; -] -

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 ^a [95%-KI] p-Wert
	Monat 1	2.675	66,89 (21,06)	2.638	5,67 (0,33)	2.678	66,04 (21,63)	2.637	4,12 (0,33)	1,55 [0,65; 2,45] 0,0008
	Monat 4	2.455	68,32 (21,54)	2.416	6,77 (0,36)	2.434	68,14 (21,14)	2.392	5,86 (0,36)	0,91 [-0,09; 1,91] 0,0750
	Monat 8	2.241	69,91 (20,69)	2.207	7,67 (0,37)	2.246	68,47 (21,34)	2.204	6,16 (0,37)	1,52 [0,48; 2,55] 0,0042
	Gesamt ^c	-	- (-)	2.801	6,70 (0,28)	-	- (-)	2.805	5,38 (0,28)	1,32 [0,56; 2,09] 0,0007
<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 Patient:innen mit vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt</p> <p>b: Anzahl an Patient:innen mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn und vorhandenem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt</p> <p>c: Analyse über den Studienverlauf bis Monat 8. Der LS Mean wird pro Behandlungsarm über alle vorliegenden Visiten nach Baseline bis Monat 8 berechnet.</p> <p>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</p>										

Hinsichtlich der körperlichen Einschränkung verbesserte sich der Score zu Monat 8 um 4,85 Punkte im Mittel in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und um 2,90 Punkte im Mittel in der Placebo+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (MWD [95%-KI]: 1,95 [0,88; 3,02]; p-Wert: 0,0003). Hinsichtlich des Studienverlaufs bis Monat 8 verbesserte sich der Score um 4,61 Punkte im Mittel in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und um 2,88 Punkte im Mittel in der Placebo+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (MWD [95%-KI]: 1,73 [0,95; 2,51]; p-Wert: <0,0001).

Bei der Symptom-Häufigkeit verbesserte sich der Score zu Monat 8 um 8,11 Punkte im Mittel in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und um 5,56 Punkte im Mittel in der Placebo+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (MWD [95%-KI]: 2,55 [1,51; 3,60]; p-Wert: <0,0001). Hinsichtlich des Studienverlaufs bis Monat 8 verbesserte sich der Score um 7,42 Punkte im Mittel in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und um 5,40 Punkte im Mittel in der Placebo+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (MWD [95%-KI]: 2,01 [1,27; 2,76]; p-Wert: <0,0001).

Für die Symptom-Schwere zeigt sich zu Monat 8 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (MWD [95%-KI]: 2,15 [1,13; 3,17]; p-Wert: <0,0001). Der Score verbesserte sich zu Monat 8 um 7,77 Punkte im Mittel in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und um 5,62 Punkte im Mittel in der Placebo+SoC-Gruppe. Hinsichtlich des Studienverlaufs bis Monat 8 verbesserte sich der Score um 7,58 Punkte im Mittel in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und um 5,57 Punkte im Mittel in der Placebo+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (MWD [95%-KI]: 2,00 [1,28; 2,73]; p-Wert: <0,0001).

Hinsichtlich des Studienverlaufs bis Monat 8 der Symptom-Stabilität verbesserte sich der Score um 4,55 Punkte im Mittel in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und um 3,26 Punkte im Mittel in der Placebo+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (MWD [95%-KI]: 1,28 [0,53; 2,03]; p-Wert: 0,0008). Zu Monat 8 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: 0,94 [-0,22; 2,10]; p-Wert: 0,1131)

Für die soziale Einschränkung zeigt sich zu Monat 8 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (MWD [95%-KI]: 1,78 [0,51; 3,06]; p-Wert: 0,0062). Der Score verbesserte sich zu Monat 8 um 6,76 Punkte im Mittel in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und um 4,98 Punkte im Mittel in der Placebo+SoC-Gruppe. Hinsichtlich des Studienverlaufs bis Monat 8 verbesserte sich der Score um 5,99 Punkte im Mittel in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und um 4,87 Punkte im Mittel in der Placebo+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (MWD [95%-KI]: 1,12 [0,21; 2,02]; p-Wert: 0,0159).

Hinsichtlich der Selbstwirksamkeit verbesserte sich der Score zu Monat 8 um 6,83 Punkte im Mittel in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und um 6,41 Punkte im Mittel in der Placebo+SoC-

Gruppe. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: 0,43 [-0,61; 1,46]; p-Wert: 0,4215). Hinsichtlich des Studienverlaufs bis Monat 8 zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: 0,15 [-0,59; 0,88]; p-Wert: 0,6915).

Bei der psychischen Lebensqualität verbesserte sich der Score zu Monat 8 um 7,67 Punkte im Mittel in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und um 6,16 Punkte im Mittel in der Placebo+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (MWD [95%-KI]: 1,52 [0,48; 2,55]; p-Wert: 0,0042). Hinsichtlich des Studienverlaufs bis Monat 8 verbesserte sich der Score um 6,70 Punkte im Mittel in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und um 5,38 Punkte im Mittel in der Placebo+SoC-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (MWD [95%-KI]: 1,32 [0,56; 2,09]; p-Wert: 0,0007).

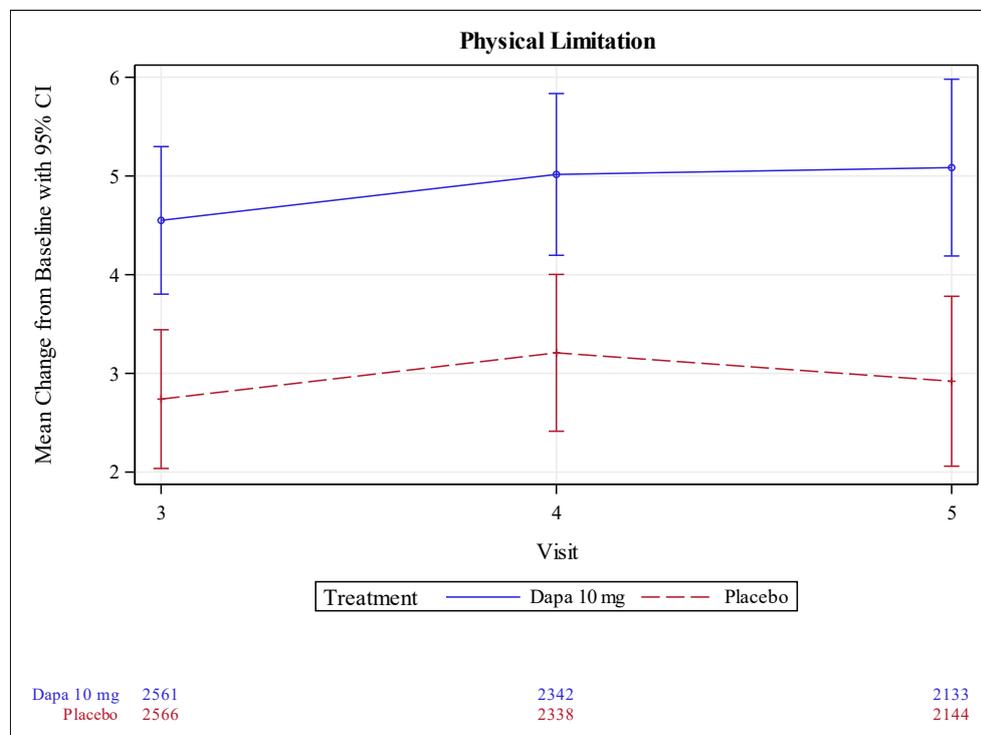


Abbildung 20: Verlaufskurve für körperliche Einschränkung

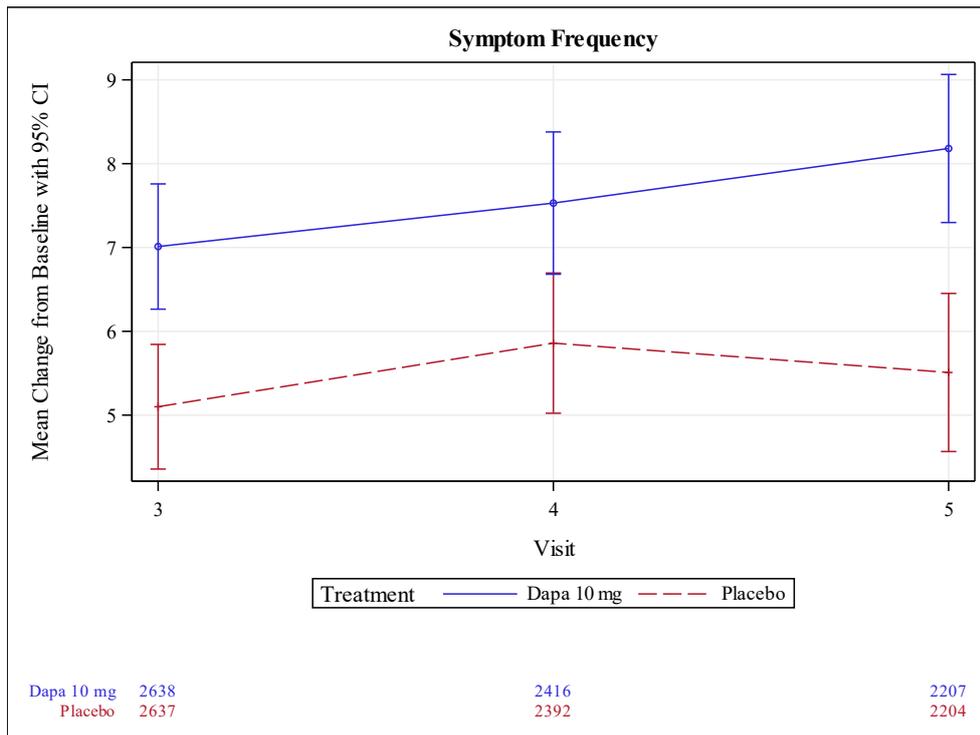


Abbildung 21: Verlaufskurve für Symptom-Häufigkeit

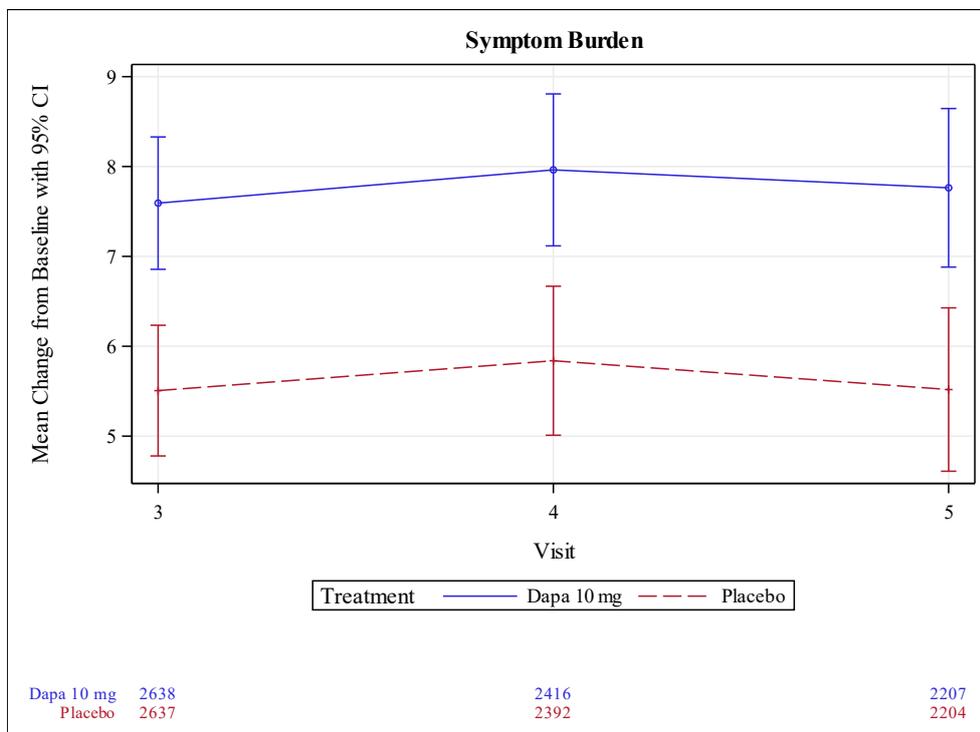


Abbildung 22: Verlaufskurve für Symptom-Schwere

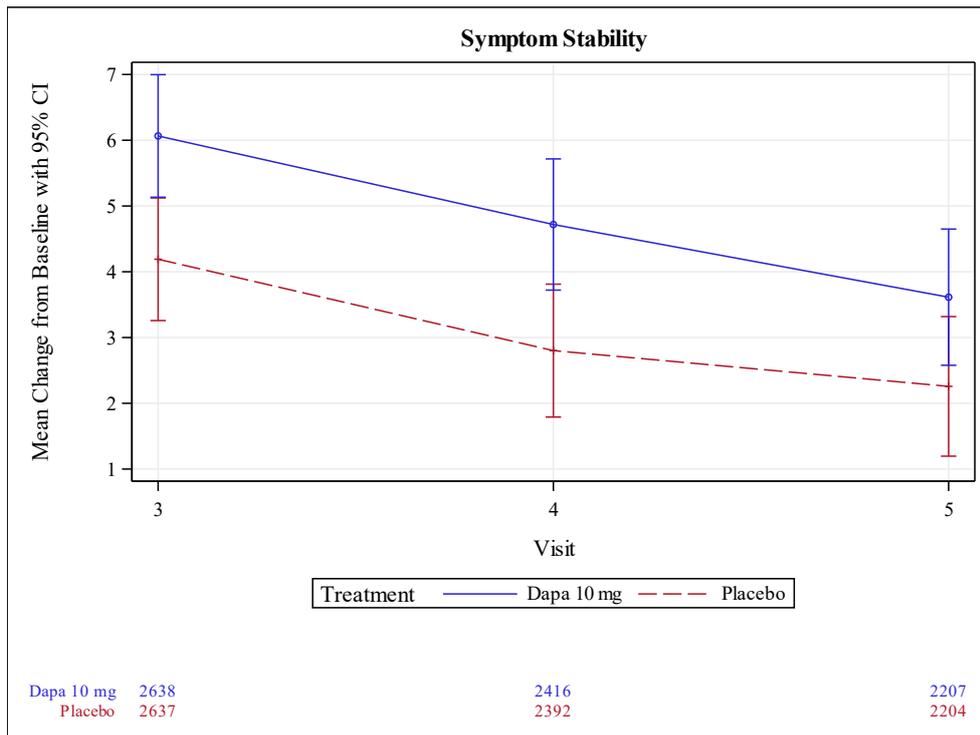


Abbildung 23: Verlaufskurve für Symptom-Stabilität

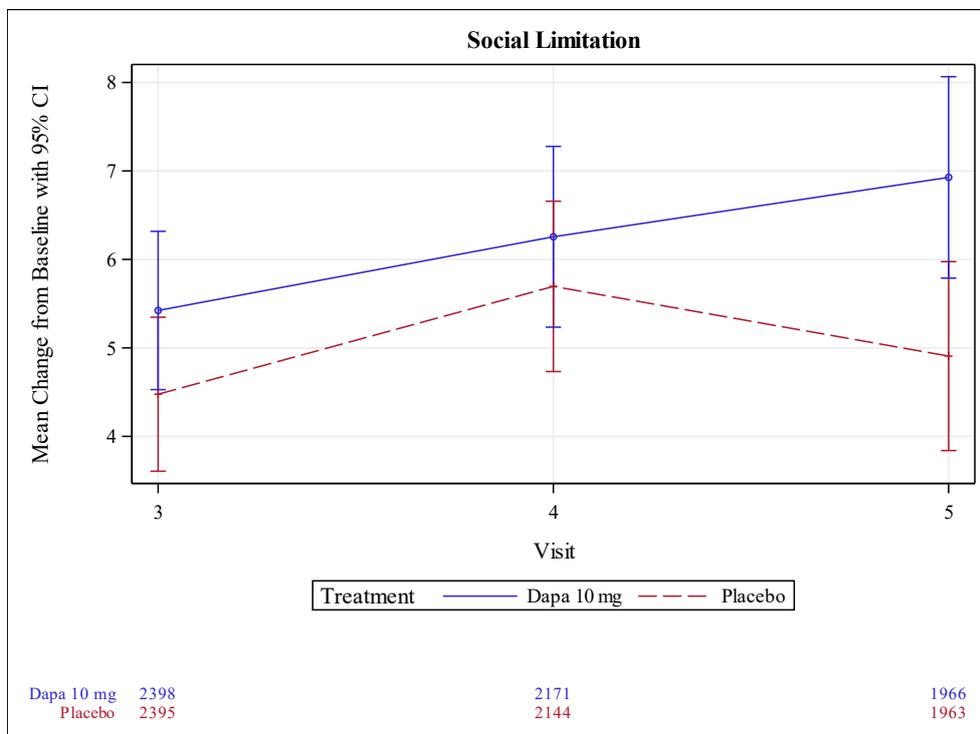


Abbildung 24: Verlaufskurve für soziale Einschränkung

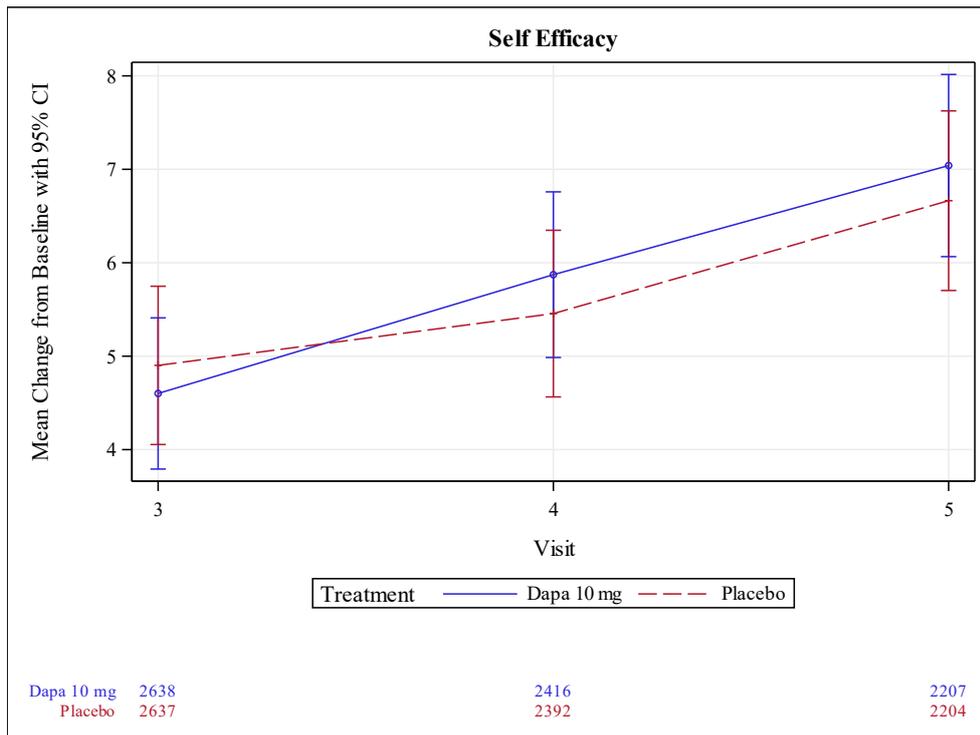


Abbildung 25: Verlaufskurve für Selbstwirksamkeit

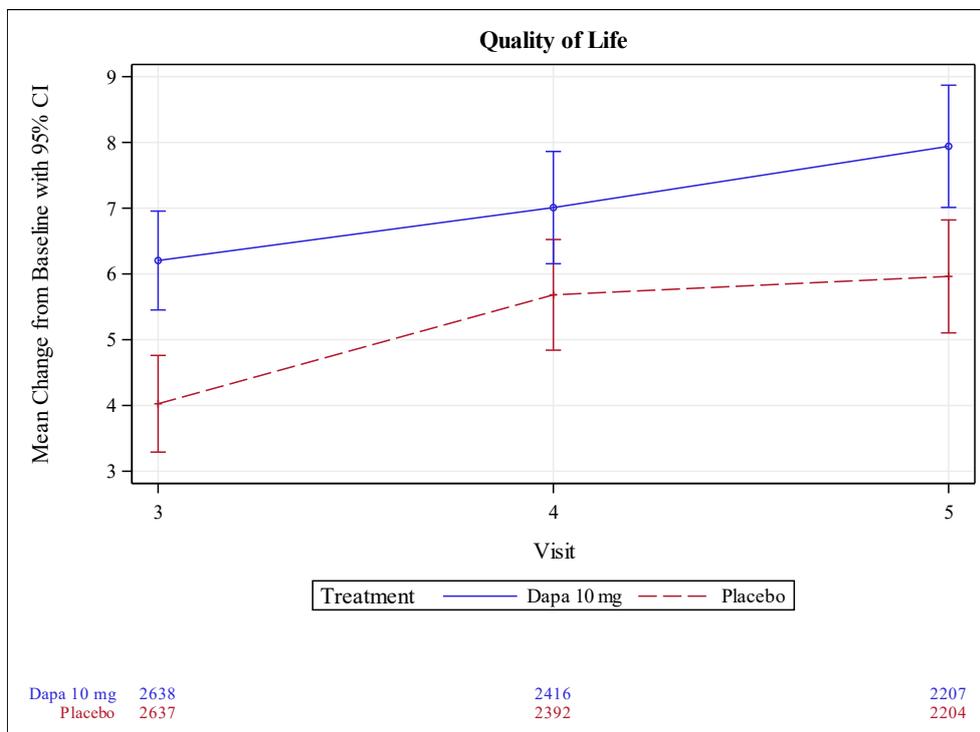


Abbildung 26: Verlaufskurve für psychische Lebensqualität

Tabelle 4-54: Ergebnisse für KCCQ-Summscores (Responder-Analysen zu Monat 8) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N ^b	n(%)	N ^b	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
KCCQ-TSS (Verbesserung um 15 Punkte)							
DELIVER	2.801	875 (31,2)	2.805	792 (28,2)	1,11 [1,02; 1,20] 0,0140*	1,15 [1,00; 1,32] 0,0427	0,03 [0,01; 0,05] 0,0138*
KCCQ-TSS (Verschlechterung um 15 Punkte)							
DELIVER	2.801	254 (9,1)	2.805	366 (13,0)	0,70 [0,61; 0,82] <0,0001	0,66 [0,56; 0,78] <0,0001	-0,04 [-0,06; -0,02] <0,0001*
KCCQ-OSS (Verbesserung um 15 Punkte)							
DELIVER	2.801	794 (28,3)	2.805	703 (25,1)	1,13 [1,04; 1,23] 0,0055*	1,15 [1,01; 1,32] 0,0397	0,03 [0,01; 0,06] 0,0054*
KCCQ-OSS (Verschlechterung um 15 Punkte)							
DELIVER	2.801	234 (8,4)	2.805	282 (10,1)	0,84 [0,71; 0,99] 0,0388	0,82 [0,68; 0,98] 0,0334	-0,02 [-0,03; 0,00] 0,0277*
KCCQ-CSS (Verbesserung um 15 Punkte)							
DELIVER	2.801	812 (29,0)	2.805	733 (26,1)	1,11 [1,02; 1,21] 0,0168*	1,13 [0,98; 1,29] 0,0847	0,03 [0,01; 0,05] 0,0166*
KCCQ-CSS (Verschlechterung um 15 Punkte)							
DELIVER	2.801	245 (8,7)	2.805	337 (12,0)	0,74 [0,63; 0,86] <0,0001	0,70 [0,59; 0,84] <0,0001	-0,03 [-0,05; -0,02] <0,0001*
<p>*: Im Fall, dass das logistische Modell nicht konvergiert ist, wurde für den jeweiligen Effektschätzer das Ergebnis ohne Adjustierung dargestellt.</p> <p>a: 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>b: Anzahl an Patient:innen, die sowohl einen Wert zu Studienbeginn als auch mindestens einen Wert nach Studienbeginn aufweisen.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>							

Hinsichtlich des KCCQ-TSS (Verbesserung um 15 Punkte) trat zu Monat 8 bei 31,2% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 28,2% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe eine Verbesserung auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 1,11 [1,02; 1,20]; p-Wert: 0,0140).

Hinsichtlich des KCCQ-TSS (Verschlechterung um 15 Punkte) trat zu Monat 8 bei 9,1% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 13,0% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe eine Verschlechterung auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,70 [0,61; 0,82]; p-Wert: <0,0001).

Hinsichtlich des KCCQ-OSS (Verbesserung um 15 Punkte) trat zu Monat 8 bei 28,3% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 25,1% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe eine Verbesserung auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 1,13 [1,04; 1,23]; p-Wert: 0,0055).

Hinsichtlich des KCCQ-OSS (Verschlechterung um 15 Punkte) trat zu Monat 8 bei 8,4% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 10,1% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe eine Verschlechterung auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,84 [0,71; 0,99]; p-Wert: 0,0388).

Hinsichtlich des KCCQ-CSS (Verbesserung um 15 Punkte) trat zu Monat 8 bei 29,0% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 26,1% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe eine Verbesserung auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 1,11 [1,02; 1,21]; p-Wert: 0,0168).

Hinsichtlich des KCCQ-CSS (Verschlechterung um 15 Punkte) trat zu Monat 8 bei 8,7% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 12,0% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe eine Verschlechterung auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,74 [0,63; 0,86]; p-Wert: <0,0001).

Tabelle 4-55: Ergebnisse für KCCQ-Summenscores (Sensitivitätsanalysen mit Ceiling-Korrektur zu Monat 8) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N ^b	n(%)	N ^b	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
KCCQ-TSS (Verbesserung um 15 Punkte)							
DELIVER	2.801	1.344 (48,0)	2.805	1.218 (43,4)	1,10 [1,04; 1,16] 0,0007	1,20 [1,08; 1,33] 0,0009	0,04 [0,02; 0,07] 0,0009

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N ^b	n(%)	N ^b	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
KCCQ-TSS (Verschlechterung um 15 Punkte)							
DELIVER	2.801	254 (9,1)	2.805	368 (13,1)	0,70 [0,60; 0,81] <0,0001	0,66 [0,55; 0,78] <0,0001	-0,04 [-0,06; -0,02] <0,0001*
KCCQ-OSS (Verbesserung um 15 Punkte)							
DELIVER	2.801	1.089 (38,9)	2.805	971 (34,6)	1,11 [1,04; 1,19] 0,0014	1,19 [1,06; 1,33] 0,0022	0,04 [0,01; 0,06] 0,0018
KCCQ-OSS (Verschlechterung um 15 Punkte)							
DELIVER	2.801	234 (8,4)	2.805	285 (10,2)	0,83 [0,71; 0,98] 0,0285	0,81 [0,67; 0,97] 0,0239	-0,02 [-0,03; 0,00] 0,0196*
KCCQ-CSS (Verbesserung um 15 Punkte)							
DELIVER	2.801	1.174 (41,9)	2.805	1.033 (36,8)	1,13 [1,06; 1,20] 0,0002	1,23 [1,10; 1,37] 0,0002	0,05 [0,02; 0,07] 0,0002
KCCQ-CSS (Verschlechterung um 15 Punkte)							
DELIVER	2.801	245 (8,7)	2.805	337 (12,0)	0,74 [0,63; 0,86] <0,0001	0,70 [0,59; 0,84] <0,0001	-0,03 [-0,05; -0,02] <0,0001*
<p>*: Im Fall, dass das logistische Modell nicht konvergiert ist, wurde für den jeweiligen Effektschätzer das Ergebnis ohne Adjustierung dargestellt.</p> <p>a: 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>b: Anzahl an Patient:innen, die sowohl einen Wert zu Studienbeginn als auch mindestens einen Wert nach Studienbeginn aufweisen.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; CSS: Clinical Summary Score; 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; TSS: Total symptom score; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>							

Die Sensitivitätsanalysen mittels Ceiling-Korrektur des KCCQ bestätigen die Ergebnisse der primären Analyse. Es zeigen sich für alle Operationalisierungen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin+SoC.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für KCCQ-Summscores (Responder-Analysen zur Studienabschlussvisite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N ^b	n(%)	N ^b	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
KCCQ-TSS (Verbesserung um 15 Punkte)							
DELIVER	2.842	920 (32,4)	2.837	857 (30,2)	1,07 [0,99; 1,16] 0,0789*	1,10 [0,96; 1,26] 0,1675	0,02 [0,00; 0,05] 0,0786*
KCCQ-TSS (Verschlechterung um 15 Punkte)							
DELIVER	2.842	334 (11,8)	2.837	422 (14,9)	0,79 [0,70; 0,90] 0,0005	0,76 [0,65; 0,88] 0,0005	-0,03 [-0,05; -0,01] 0,0005*
KCCQ-OSS (Verbesserung um 15 Punkte)							
DELIVER	2.842	855 (30,1)	2.837	769 (27,1)	1,11 [1,02; 1,21] 0,0131*	1,13 [0,99; 1,29] 0,0635	0,03 [0,01; 0,05] 0,0130*
KCCQ-OSS (Verschlechterung um 15 Punkte)							
DELIVER	2.842	321 (11,3)	2.837	380 (13,4)	0,85 [0,74; 0,97] 0,0195	0,82 [0,70; 0,97] 0,0185	-0,02 [-0,04; 0,00] 0,0161*
KCCQ-CSS (Verbesserung um 15 Punkte)							
DELIVER	2.842	865 (30,4)	2.837	769 (27,1)	1,12 [1,03; 1,22] 0,0056*	1,17 [1,02; 1,33] 0,0222	0,03 [0,01; 0,06] 0,0055*
KCCQ-CSS (Verschlechterung um 15 Punkte)							
DELIVER	2.842	338 (11,9)	2.837	408 (14,4)	0,83 [0,73; 0,95] 0,0072	0,80 [0,69; 0,94] 0,0065	-0,02 [-0,04; -0,01] 0,0055*
<p>*: Im Fall, dass das logistische Modell nicht konvergiert ist, wurde für den jeweiligen Effektschätzer das Ergebnis ohne Adjustierung dargestellt.</p> <p>a: 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>b: Anzahl an Patient:innen, die sowohl einen Wert zu Studienbeginn als auch mindestens einen Wert nach Studienbeginn aufweisen</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; CSS: Clinical Summary Score; 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; TSS: Total symptom score; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>							

Hinsichtlich des KCCQ-TSS (Verbesserung um 15 Punkte) trat zur Studienabschlussvisite bei 32,4% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 30,2% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe eine Verbesserung auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,07 [0,99; 1,16]; p-Wert: 0,0789).

Hinsichtlich des KCCQ-TSS (Verschlechterung um 15 Punkte) trat zur Studienabschlussvisite bei 11,8% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 14,9% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe eine Verschlechterung auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,79 [0,70; 0,90]; p-Wert: 0,0005).

Hinsichtlich des KCCQ-OSS (Verbesserung um 15 Punkte) trat zur Studienabschlussvisite bei 30,1% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 27,1% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe eine Verbesserung auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 1,11 [1,02; 1,21]; p-Wert: 0,0131).

Hinsichtlich des KCCQ-OSS (Verschlechterung um 15 Punkte) trat zur Studienabschlussvisite bei 11,3% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 13,4% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe eine Verschlechterung auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,85 [0,74; 0,97]; p-Wert: 0,0195).

Hinsichtlich des KCCQ-CSS (Verbesserung um 15 Punkte) trat zur Studienabschlussvisite bei 30,4% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 27,1% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe eine Verbesserung auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 1,12 [1,03; 1,22]; p-Wert: 0,0056).

Hinsichtlich des KCCQ-CSS (Verschlechterung um 15 Punkte) trat zur Studienabschlussvisite bei 11,9% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 14,4% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe eine Verschlechterung auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,83 [0,73; 0,95]; p-Wert: 0,0072).

Tabelle 4-57: Ergebnisse für KCCQ-Summenscores (Sensitivitätsanalysen mit Ceiling-Korrektur zur Studienabschlussvisite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N ^b	n(%)	N ^b	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
KCCQ-TSS (Verbesserung um 15 Punkte)							
DELIVER	2.842	1.378 (48,5)	2.837	1.253 (44,2)	1,09 [1,03; 1,15] 0,0014	1,19 [1,07; 1,32] 0,0015	0,04 [0,02; 0,07] 0,0012

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N ^b	n(%)	N ^b	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
KCCQ-TSS (Verschlechterung um 15 Punkte)							
DELIVER	2.842	334 (11,8)	2.837	424 (14,9)	0,79 [0,69; 0,90] 0,0004	0,75 [0,64; 0,88] 0,0004	-0,03 [-0,05; -0,01] 0,0004*
KCCQ-OSS (Verbesserung um 15 Punkte)							
DELIVER	2.842	1.147 (40,4)	2.837	1.020 (36,0)	1,11 [1,04; 1,18] 0,0013	1,20 [1,07; 1,33] 0,0014	0,04 [0,02; 0,07] 0,0008
KCCQ-OSS (Verschlechterung um 15 Punkte)							
DELIVER	2.842	321 (11,3)	2.837	382 (13,5)	0,85 [0,74; 0,97] 0,0163	0,82 [0,70; 0,96] 0,0150	-0,02 [-0,04; 0,00] 0,0130*
KCCQ-CSS (Verbesserung um 15 Punkte)							
DELIVER	2.842	1.209 (42,5)	2.837	1.068 (37,6)	1,12 [1,06; 1,19] 0,0002	1,22 [1,09; 1,36] 0,0003	0,05 [0,02; 0,07] 0,0002
KCCQ-CSS (Verschlechterung um 15 Punkte)							
DELIVER	2.842	338 (11,9)	2.837	408 (14,4)	0,83 [0,73; 0,95] 0,0072	0,80 [0,69; 0,94] 0,0065	-0,02 [-0,04; -0,01] 0,0055*
<p>*: Im Fall, dass das logistische Modell nicht konvergiert ist, wurde für den jeweiligen Effektschätzer das Ergebnis ohne Adjustierung dargestellt.</p> <p>a: 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>b: Anzahl an Patient:innen, die sowohl einen Wert zu Studienbeginn als auch mindestens einen Wert nach Studienbeginn aufweisen.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; CSS: Clinical Summary Score; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; OSS: Overall summary score; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; TSS: Total symptom score; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>							

Die Sensitivitätsanalysen mittels Ceiling-Korrektur des KCCQ bestätigen die Ergebnisse der primären Analyse. Es zeigen sich für alle Operationalisierungen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin+SoC.

Responder-Analysen für den Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um 5 Punkte in den KCCQ-Summenscores bestätigen ebenfalls die Ergebnisse der primären Analyse (siehe Anhang 4-G).

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.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.8 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 4-58: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
DELIVER	<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 SUE^c (unter Ausschluss von COVID-19-assoziierten Ereignissen^d) <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtrate SUE^c (unter Ausschluss von milden/moderaten COVID-19-assoziierten Ereignissen^d) - Gesamtrate SUE^c (unter Ausschluss von Folgekomplikationen und milden/moderaten COVID-19-assoziierten Ereignissen^d) - Gesamtrate schwerer UE^a - Gesamtrate nicht-schwerer UE^a - Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE - Abbrüche der Studienmedikation aufgrund SUE - UE, die zum Tod führen - Raten an UE, die gemäß Studienprotokoll gesondert erfasst bzw. dargestellt werden (UESI) (differenziert nach Schweregraden): <ul style="list-style-type: none"> • Schwere Hypoglykämien • Diabetische Ketoazidosen • UE, die zur Amputation führen • UE, die mit der Gefahr der Amputation einer unteren Extremität einhergehen • Volumendepletion (SUE und Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE) • Renale Ereignisse^e (SUE und Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE) - 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 (Tod jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorisch ischämische Attacke, Vorhofflimmern, akutes Nierenversagen und instabile Angina) wurden im Rahmen dieser Analysen ausgeschlossen.</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: Alle COVID-19-assoziierten Ereignisse (basierend auf einer von AstraZeneca präspezifizierten Liste an PT) wurden laut Studienprotokoll unabhängig vom Schweregrad als SUE gewertet. Um eine Auswertung der SUE ohne milde Verläufe von COVID-19 zu ermöglichen, wurden diese Ereignisse im Rahmen dieser Analyse ausgeschlossen.</p> <p>e: Renale Ereignisse basieren auf der SMQ „Akutes Nierenversagen“.</p>	

Studie	Operationalisierung
	COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SAS: Safety Analysis Set; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

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 4-59: 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
DELIVER	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig/hoch ^a
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. ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte in der Studie DELIVER 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 systematisch erfasst, die potenziell auch als Wirksamkeitsendpunkt (wie z. B. tödliche UE und Herzinsuffizienz-Ereignisse) erfasst wurden oder die zum Abbruch/Unterbrechung der Studienmedikation führten. Zusätzlich wurden nicht-schwerwiegende UE erhoben, die im Zusammenhang mit Amputationen, potenziellen diabetischen Ketoazidosen, schweren hypoglykämischen Ereignissen, kardialen ischämischen Ereignissen oder Schlaganfällen standen, sowie nicht-schwerwiegende UE, die zu Amputationen führten. Derartige UE wurden, mit Ausnahme der kardialen ischämischen Ereignisse und Schlaganfälle aufgrund der bereits erfolgten Darstellung innerhalb der Wirksamkeitsanalysen, als UESI definiert

Neben der Darstellung der Gesamtrate aller (schwerwiegenden) UE erfolgt eine Analyse, in der erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Folgekomplikationen (Tod jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt,

Schlaganfall, transitorisch ischämische Attacke, Vorhofflimmern, akutes Nierenversagen und instabile Angina) wurden im Rahmen dieser Analysen ausgeschlossen. Dies entspricht dem Vorgehen im Dossier zu Empagliflozin in der Indikation HFpEF, welches so bereits durch den G-BA akzeptiert wurde (G-BA, 2022).

Des Weiteren erfolgt eine Darstellung der SUE ohne COVID-19-assoziierte Ereignisse bzw. ohne milde/moderate COVID-19-assoziierte Ereignisse. Alle COVID-19-assoziierten Ereignisse wurden laut Studienprotokoll unabhängig vom Schweregrad als SUE gewertet. Um eine Auswertung der SUE ohne milde Verläufe von COVID-19 zu ermöglichen, wurden diese Ereignisse im Rahmen dieser Analyse ausgeschlossen.

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 Patient:innen Ereignisse auftreten. UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, werden in Anhang 4-G vollumfänglich, aber nur deskriptiv dargestellt.

Die Endpunkterheber:innen 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.

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 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Gesamtrate UE							
DELIVER	3.126	2.072 (66,3)	3.127	2.199 (70,3)	0,94 [0,91; 0,97] 0,0003	0,83 [0,75; 0,92] 0,0006	-0,04 [-0,06; -0,02] 0,0004
Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen^b)							
DELIVER	3.126	1.720 (55,0)	3.127	1.825 (58,4)	0,94 [0,90; 0,98] 0,0071	0,87 [0,79; 0,96] 0,0077	-0,03 [-0,06; -0,01] 0,0075

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

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Gesamtrate SUE							
DELIVER	3.126	1.454 (46,5)	3.127	1.508 (48,2)	0,96 [0,91; 1,01] 0,1503	0,93 [0,84; 1,03] 0,1731	-0,02 [-0,04; 0,01] 0,1758
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen^b)							
DELIVER	3.126	947 (30,3)	3.127	975 (31,2)	0,97 [0,90; 1,05] 0,4429	0,96 [0,86; 1,07] 0,4462	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,4507
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von COVID-19-assoziierten Ereignissen^c)							
DELIVER	3.126	1.297 (41,5)	3.127	1.379 (44,1)	0,94 [0,89; 0,99] 0,0308	0,90 [0,81; 0,99] 0,0364	-0,03 [-0,05; 0,00] 0,0385
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von milden/moderaten COVID-19-assoziierten Ereignissen^c)							
DELIVER	3.126	1.353 (43,3)	3.127	1.433 (45,8)	0,94 [0,89; 1,00] 0,0340	0,90 [0,82; 1,00] 0,0421	-0,03 [-0,05; 0,00] 0,0444
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen^b und milden/moderaten COVID-19-assoziierten Ereignissen^c)							
DELIVER	3.126	821 (26,3)	3.127	878 (28,1)	0,93 [0,86; 1,01] 0,1041	0,91 [0,82; 1,02] 0,1060	-0,02 [-0,04; 0,00] 0,1098
Gesamtrate schwerer UE							
DELIVER	3.126	913 (29,2)	3.127	962 (30,8)	0,95 [0,88; 1,02] 0,1626	0,93 [0,83; 1,03] 0,1767	-0,01 [-0,04; 0,01] 0,1984
Gesamtrate nicht-schwerer UE							
DELIVER	3.126	1.749 (56,0)	3.127	1.861 (59,5)	0,94 [0,90; 0,98] 0,0039	0,86 [0,78; 0,96] 0,0043	-0,04 [-0,06; -0,01] 0,0042
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE							
DELIVER	3.126	183 (5,9)	3.127	181 (5,8)	1,01 [0,83; 1,24] 0,9068	1,01 [0,82; 1,25] 0,9104	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9656
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund SUE							
DELIVER	3.126	79 (2,5)	3.127	100 (3,2)	0,79 [0,59; 1,06] 0,1124	0,78 [0,58; 1,06] 0,1126	-0,01 [-0,01; 0,00] 0,1220

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
UE, die zum Tod führen							
DELIVER	3.126	507 (16,2)	3.127	529 (16,9)	0,96 [0,86; 1,07] 0,4505	0,95 [0,83; 1,09] 0,4562	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,4810
<p>a: 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>b: Folgekomplikationen (Tod jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorisch ischämische Attacke, Vorhofflimmern, akutes Nierenversagen und instabile Angina) wurden im Rahmen dieser Analysen ausgeschlossen.</p> <p>c: Alle COVID-19-assoziierten Ereignisse wurden laut Studienprotokoll unabhängig vom Schweregrad als SUE gewertet. Um eine Auswertung der SUE ohne milde Verläufe von COVID-19 zu ermöglichen, wurden diese Ereignisse im Rahmen dieser Analyse ausgeschlossen.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; 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>							

Hinsichtlich der Gesamtrate UE trat bei 66,3% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 70,3% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,94 [0,91; 0,97]; p-Wert: 0,0003). Bei der Gesamtrate UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen trat bei 55,0% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 58,4% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,94 [0,90; 0,98]; p-Wert: 0,0071).

Hinsichtlich der Gesamtrate SUE trat bei 46,5% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 48,2% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,96 [0,91; 1,01]; p-Wert: 0,1503). Bei der Gesamtrate SUE unter Ausschluss von Folgekomplikationen trat bei 30,3% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 31,2% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,97 [0,90; 1,05]; p-Wert: 0,4429). Hinsichtlich der SUE unter Ausschluss der COVID-19-assoziierten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,94 [0,89; 0,99]; p-Wert: 0,0308). Hinsichtlich der SUE unter Ausschluss der milden/moderaten COVID-19-assoziierten Ereignisse zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,94 [0,89; 1,00]; p-Wert: 0,0340). Hinsichtlich der SUE unter Ausschluss von Folgekomplikationen und der milden/moderaten COVID-19-assoziierten Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,93 [0,86; 1,01]; p-Wert: 0,1041).

Von den insgesamt 316 aufgetretenen COVID-19-assoziierten Ereignissen im Dapagliflozin+SoC-Arm bzw. 277 COVID-19-assoziierten Ereignissen im Placebo+SoC-Arm wurden 111 (35,1%) bzw. 77 (27,8%) als mild eingestuft, 96 (30,4%) bzw. 83 (30,0%) als moderat und 109 (34,5%) bzw. 117 (42,2%) als schwer. Hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigen sich für die PT COVID-19 (RR [95%-KI]: 0,93 [0,61; 1,43]; p-Wert: 0,7415) und COVID-19-Lungenentzündung (RR [95%-KI]: 0,86 [0,61; 1,23]; p-Wert: 0,4095) jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der Gesamtrate schwerer UE trat bei 29,2% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 30,8% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,95 [0,88; 1,02]; p-Wert: 0,1626).

Bei der Gesamtrate nicht-schwerer UE trat bei 56,0% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 59,5% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,94 [0,90; 0,98]; p-Wert: 0,0039).

Hinsichtlich der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE brachen 5,9% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und 5,8% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe die Behandlung ab. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,01 [0,83; 1,24]; p-Wert: 0,9068). Hinsichtlich der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund SUE brachen 2,5% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und 3,2% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe die Behandlung ab. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,79 [0,59; 1,06]; p-Wert: 0,1124).

Hinsichtlich der UE, die zum Tod führen, trat bei 16,2% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 16,9% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Todesfall auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,96 [0,86; 1,07]; p-Wert: 0,4505).

Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
UE, die zur Amputation führen							
DELIVER	3.126	19 (0,6)	3.127	26 (0,8)	0,73 [0,41; 1,31] 0,2944	0,73 [0,40; 1,32] 0,2951	0,00 [0,00; 0,00] 0,6260

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

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
UE, die zur Amputation führen (nicht-schwere UE)							
DELIVER	3.126	6 (0,2)	3.127	14 (0,4)	0,43 [0,16; 1,11] 0,0812	0,43 [0,16; 1,11] 0,0814	0,00 [0,00; 0,00] 0,7338
UE, die zur Amputation führen (SUE)							
DELIVER	3.126	18 (0,6)	3.127	24 (0,8)	0,75 [0,41; 1,38] 0,3527	0,75 [0,40; 1,38] 0,3526	0,00 [0,00; 0,00] 0,4937
UE, die zur Amputation führen (schwere UE)							
DELIVER	3.126	13 (0,4)	3.127	14 (0,4)	0,93 [0,44; 1,97] 0,8462	0,93 [0,43; 1,98] 0,8456	0,00 [0,00; 0,00] 0,6854
Diabetische Ketoazidosen							
DELIVER	3.126	2 (0,1)	3.127	0 (0,0)	5,00 [0,24; 104,1] 0,2987*	5,00 [0,24; 104,3] 0,2986*	0,00 [0,00; 0,00] 0,1572*
Diabetische Ketoazidosen (nicht-schwere UE)							
DELIVER	3.126	1 (0,0)	3.127	0 (0,0)	3,00 [0,12; 73,64] 0,5009*	3,00 [0,12; 73,72] 0,5009*	0,00 [0,00; 0,00] 0,3172*
Diabetische Ketoazidosen (SUE)							
DELIVER	3.126	2 (0,1)	3.127	0 (0,0)	5,00 [0,24; 104,1] 0,2987*	5,00 [0,24; 104,3] 0,2986*	0,00 [0,00; 0,00] 0,1572*
Diabetische Ketoazidosen (schwere UE)							
DELIVER	3.126	1 (0,0)	3.127	0 (0,0)	3,00 [0,12; 73,64] 0,5009*	3,00 [0,12; 73,72] 0,5009*	0,00 [0,00; 0,00] 0,3172*
UE, die mit der Gefahr der Amputation einer unteren Extremität einhergehen							
DELIVER	3.126	206 (6,6)	3.127	218 (7,0)	0,94 [0,79; 1,13] 0,5432	0,94 [0,77; 1,15] 0,5452	0,00 [-0,02; 0,01] 0,5812
UE, die mit der Gefahr der Amputation einer unteren Extremität einhergehen (nicht-schwere UE)							
DELIVER	3.126	169 (5,4)	3.127	188 (6,0)	0,90 [0,73; 1,10] 0,2936	0,89 [0,72; 1,11] 0,3001	0,00 [-0,02; 0,01] 0,4262
UE, die mit der Gefahr der Amputation einer unteren Extremität einhergehen (SUE)							
DELIVER	3.126	103 (3,3)	3.127	93 (3,0)	1,11 [0,84; 1,46] 0,4608	1,11 [0,84; 1,48] 0,4683	0,00 [-0,01; 0,01] 0,7640

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	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 (schwere UE)							
DELIVER	3.126	50 (1,6)	3.127	47 (1,5)	1,07 [0,72; 1,58] 0,7509	1,06 [0,71; 1,59] 0,7596	0,00 [-0,01; 0,00] 0,6161
Schwere Hypoglykämien							
DELIVER	3.126	8 (0,3)	3.127	7 (0,2)	1,14 [0,41; 3,14] 0,7986	1,14 [0,41; 3,16] 0,7973	0,00 [0,00; 0,00] 0,7955*
Schwere Hypoglykämien (nicht-schwere UE)							
DELIVER	3.126	6 (0,2)	3.127	5 (0,2)	1,20 [0,37; 3,92] 0,7649	1,20 [0,37; 3,94] 0,7642	0,00 [0,00; 0,00] 0,7624*
Schwere Hypoglykämien (SUE)							
DELIVER	3.126	5 (0,2)	3.127	1 (0,0)	5,00 [0,58; 42,72] 0,1418	5,01 [0,58; 42,87] 0,1417	0,00 [0,00; 0,00] 0,1022*
Schwere Hypoglykämien (schwere UE)							
DELIVER	3.126	2 (0,1)	3.127	2 (0,1)	1,00 [0,14; 7,09] 0,9994	1,00 [0,14; 7,10] 0,9996	0,00 [0,00; 0,00] 0,9997*
Renale Ereignisse (SUE und Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE)							
DELIVER	3.126	84 (2,7)	3.127	91 (2,9)	0,92 [0,69; 1,24] 0,5921	0,92 [0,68; 1,24] 0,5913	0,00 [-0,01; 0,01] 0,5751
Volumendepletion (SUE und Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE)							
DELIVER	3.126	49 (1,6)	3.127	37 (1,2)	1,32 [0,87; 2,02] 0,1939	1,33 [0,87; 2,04] 0,1930	0,00 [0,00; 0,01] 0,1392
<p>*: Im Fall, dass das logistische Modell nicht konvergiert ist, wurde für den jeweiligen Effektschätzer das Ergebnis ohne Adjustierung dargestellt.</p> <p>a: 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>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>							

Hinsichtlich der UE, die zur Amputation führen, trat bei 0,6% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 0,8% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,73 [0,41; 1,31]; p-Wert: 0,2944). Auch bei

Differenzierung der Schweregrade zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich des Endpunkts Diabetische Ketoazidosen trat bei 0,1% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 0,0% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 5,00 [0,24; 104,1]; p-Wert: 0,2987). Auch bei Differenzierung der Schweregrade zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der UE, die mit der Gefahr der Amputation einer unteren Extremität einhergehen, trat bei 6,6% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 7,0% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,94 [0,79; 1,13]; p-Wert: 0,5432). Auch bei Differenzierung der Schweregrade zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der schweren Hypoglykämien trat bei 0,3% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 0,2% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,14 [0,41; 3,14]; p-Wert: 0,7986). Auch bei Differenzierung der Schweregrade zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der renalen Ereignisse (SUE und Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE) trat bei 2,7% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 2,9% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,92 [0,69; 1,24]; p-Wert: 0,5921).

Hinsichtlich der Volumendepletion (SUE und Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE) trat bei 1,6% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 1,2% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,32 [0,87; 2,02]; p-Wert: 0,1939).

Tabelle 4-62: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Gesamt	3.126	114 (3,6)	3.127	142 (4,5)	0,80 [0,63; 1,02] 0,0747	0,80 [0,62; 1,02] 0,0748	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,0791
Anämie	3.126	52 (1,7)	3.127	66 (2,1)	0,79 [0,55; 1,13] 0,1947	0,78 [0,54; 1,13] 0,1946	0,00 [-0,01; 0,00] 0,1927
Herzerkrankungen							
Gesamt	3.126	880 (28,2)	3.127	984 (31,5)	0,89 [0,83; 0,96] 0,0036	0,85 [0,76; 0,95] 0,0040	-0,03 [-0,06; -0,01] 0,0048
Akuter Myokardinfarkt	3.126	64 (2,0)	3.127	65 (2,1)	0,98 [0,70; 1,38] 0,9242	0,98 [0,69; 1,40] 0,9285	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8581
Angina pectoris	3.126	34 (1,1)	3.127	41 (1,3)	0,83 [0,53; 1,30] 0,4149	0,83 [0,52; 1,31] 0,4161	0,00 [-0,01; 0,00] 0,5517
Angina pectoris instabil	3.126	57 (1,8)	3.127	71 (2,3)	0,80 [0,57; 1,13] 0,2106	0,80 [0,56; 1,14] 0,2122	0,00 [-0,01; 0,00] 0,3058
Vorhofflimmern	3.126	148 (4,7)	3.127	115 (3,7)	1,29 [1,01; 1,63] 0,0378	1,30 [1,01; 1,67] 0,0378	0,01 [0,00; 0,02] 0,0379
Bradykardie	3.126	28 (0,9)	3.127	36 (1,2)	0,78 [0,48; 1,27] 0,3163	0,78 [0,47; 1,27] 0,3165	0,00 [-0,01; 0,00] 0,3414
Herzinsuffizienz	3.126	436 (13,9)	3.127	526 (16,8)	0,83 [0,74; 0,93] 0,0016	0,80 [0,70; 0,92] 0,0016	-0,03 [-0,05; -0,01] 0,0018
Herzinsuffizienz akut	3.126	61 (2,0)	3.127	67 (2,1)	0,91 [0,65; 1,28] 0,5916	0,91 [0,64; 1,29] 0,5923	0,00 [-0,01; 0,01] 0,6301
Herzinsuffizienz chronisch	3.126	26 (0,8)	3.127	39 (1,2)	0,67 [0,41; 1,09] 0,1080	0,66 [0,40; 1,09] 0,1076	0,00 [-0,01; 0,00] 0,0661
Stauungsinsuffizienz	3.126	93 (3,0)	3.127	122 (3,9)	0,76 [0,58; 0,99] 0,0451	0,75 [0,57; 0,99] 0,0448	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,0408

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

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths							
Gesamt	3.126	44 (1,4)	3.127	47 (1,5)	0,94 [0,62; 1,41] 0,7547	0,94 [0,62; 1,42] 0,7534	0,00 [-0,01; 0,00] 0,6697
Endokrine Erkrankungen							
Gesamt	3.126	23 (0,7)	3.127	34 (1,1)	0,68 [0,40; 1,15] 0,1462	0,67 [0,40; 1,15] 0,1461	0,00 [-0,01; 0,00] 0,1365
Augenerkrankungen							
Gesamt	3.126	81 (2,6)	3.127	78 (2,5)	1,04 [0,76; 1,41] 0,8080	1,04 [0,76; 1,42] 0,8090	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8464
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gesamt	3.126	306 (9,8)	3.127	384 (12,3)	0,80 [0,69; 0,92] 0,0017	0,78 [0,66; 0,91] 0,0017	-0,02 [-0,04; -0,01] 0,0017
Obstipation	3.126	46 (1,5)	3.127	52 (1,7)	0,88 [0,60; 1,31] 0,5427	0,88 [0,59; 1,32] 0,5427	0,00 [-0,01; 0,00] 0,5451
Diarrhö	3.126	55 (1,8)	3.127	66 (2,1)	0,83 [0,58; 1,19] 0,3137	0,83 [0,58; 1,19] 0,3138	0,00 [-0,01; 0,00] 0,3246
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Gesamt	3.126	256 (8,2)	3.127	293 (9,4)	0,87 [0,74; 1,03] 0,0983	0,86 [0,72; 1,03] 0,0992	-0,01 [-0,03; 0,00] 0,1070
Tod	3.126	54 (1,7)	3.127	52 (1,7)	1,04 [0,71; 1,52] 0,8433	1,04 [0,71; 1,53] 0,8432	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8402
Ödem peripher	3.126	17 (0,5)	3.127	33 (1,1)	0,52 [0,29; 0,92] 0,0257	0,51 [0,28; 0,92] 0,0257	0,00 [-0,01; 0,00] 0,0328
Plötzlicher Herztod	3.126	26 (0,8)	3.127	37 (1,2)	0,70 [0,43; 1,16] 0,1664	0,70 [0,42; 1,16] 0,1663	0,00 [-0,01; 0,00] 0,1615
Leber- und Gallenerkrankungen							
Gesamt	3.126	61 (2,0)	3.127	61 (2,0)	1,00 [0,70; 1,42] 0,9964	1,00 [0,70; 1,43] 0,9977	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9343

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

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamt	3.126	915 (29,3)	3.127	893 (28,6)	1,02 [0,95; 1,11] 0,5474	1,04 [0,93; 1,15] 0,5350	0,01 [-0,02; 0,03] 0,5173
Bronchitis	3.126	39 (1,2)	3.127	37 (1,2)	1,05 [0,67; 1,65] 0,8160	1,06 [0,67; 1,66] 0,8158	0,00 [0,00; 0,01] 0,7963
COVID-19	3.126	183 (5,9)	3.127	144 (4,6)	1,27 [1,03; 1,57] 0,0268	1,29 [1,03; 1,61] 0,0269	0,01 [0,00; 0,02] 0,0325
COVID-19- Lungen- entzündung	3.126	86 (2,8)	3.127	89 (2,8)	0,97 [0,72; 1,29] 0,8115	0,97 [0,71; 1,30] 0,8181	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9473
Zellulitis	3.126	57 (1,8)	3.127	53 (1,7)	1,08 [0,74; 1,56] 0,6991	1,08 [0,74; 1,57] 0,7002	0,00 [-0,01; 0,01] 0,7724
Naso- pharyngitis	3.126	59 (1,9)	3.127	60 (1,9)	0,98 [0,69; 1,40] 0,9295	0,98 [0,68; 1,41] 0,9288	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8914
Pneumonie	3.126	145 (4,6)	3.127	146 (4,7)	0,99 [0,79; 1,24] 0,9537	0,99 [0,78; 1,26] 0,9538	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9565
Harnwegs- infektion	3.126	146 (4,7)	3.127	140 (4,5)	1,04 [0,83; 1,31] 0,7170	1,05 [0,82; 1,33] 0,7147	0,00 [-0,01; 0,01] 0,6669
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Gesamt	3.126	238 (7,6)	3.127	260 (8,3)	0,92 [0,77; 1,08] 0,3057	0,91 [0,76; 1,09] 0,3064	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,3147
Kontusion	3.126	23 (0,7)	3.127	34 (1,1)	0,68 [0,40; 1,15] 0,1465	0,67 [0,40; 1,15] 0,1464	0,00 [-0,01; 0,00] 0,1602
Sturz	3.126	34 (1,1)	3.127	35 (1,1)	0,97 [0,61; 1,55] 0,9061	0,97 [0,60; 1,56] 0,9040	0,00 [-0,01; 0,00] 0,7163
Untersuchungen							
Gesamt	3.126	95 (3,0)	3.127	112 (3,6)	0,85 [0,65; 1,11] 0,2331	0,84 [0,64; 1,11] 0,2312	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,1787

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

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Gesamt	3.126	303 (9,7)	3.127	351 (11,2)	0,86 [0,75; 1,00] 0,0463	0,85 [0,72; 1,00] 0,0467	-0,01 [-0,03; 0,00] 0,0564
Diabetes mellitus ungenügend eingestellt	3.126	49 (1,6)	3.127	52 (1,7)	0,94 [0,64; 1,38] 0,7592	0,94 [0,63; 1,40] 0,7568	0,00 [-0,01; 0,01] 0,7467
Hyperkaliämie	3.126	45 (1,4)	3.127	43 (1,4)	1,05 [0,69; 1,58] 0,8309	1,05 [0,69; 1,60] 0,8293	0,00 [0,00; 0,01] 0,7229
Hyperurikämie	3.126	20 (0,6)	3.127	36 (1,2)	0,56 [0,32; 0,96] 0,0344	0,55 [0,32; 0,96] 0,0342	-0,01 [-0,01; 0,00] 0,0300
Hypoglykämie	3.126	38 (1,2)	3.127	31 (1,0)	1,22 [0,76; 1,96] 0,3999	1,23 [0,76; 1,98] 0,3981	0,00 [0,00; 0,00] 0,3384
Hypokaliämie	3.126	41 (1,3)	3.127	29 (0,9)	1,41 [0,88; 2,27] 0,1508	1,42 [0,88; 2,29] 0,1508	0,00 [0,00; 0,01] 0,1521
Diabetes mellitus Typ 2	3.126	22 (0,7)	3.127	32 (1,0)	0,69 [0,40; 1,18] 0,1747	0,69 [0,40; 1,18] 0,1748	0,00 [-0,01; 0,00] 0,1944
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Gesamt	3.126	251 (8,0)	3.127	266 (8,5)	0,94 [0,80; 1,11] 0,4939	0,94 [0,78; 1,12] 0,4937	0,00 [-0,02; 0,01] 0,4925
Arthralgie	3.126	43 (1,4)	3.127	60 (1,9)	0,72 [0,49; 1,06] 0,0934	0,71 [0,48; 1,06] 0,0932	-0,01 [-0,01; 0,00] 0,0833
Rückenschmerzen	3.126	58 (1,9)	3.127	58 (1,9)	1,00 [0,70; 1,43] 0,9986	1,00 [0,69; 1,44] 0,9985	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9902
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Gesamt	3.126	143 (4,6)	3.127	158 (5,1)	0,91 [0,73; 1,13] 0,3774	0,90 [0,71; 1,14] 0,3773	0,00 [-0,02; 0,01] 0,3754
Erkrankungen des Nervensystems							
Gesamt	3.126	384 (12,3)	3.127	397 (12,7)	0,97 [0,85; 1,10] 0,6224	0,96 [0,83; 1,12] 0,6224	0,00 [-0,02; 0,01] 0,6224

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

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Schwindel- gefühl	3.126	66 (2,1)	3.127	58 (1,9)	1,14 [0,80; 1,61] 0,4650	1,14 [0,80; 1,63] 0,4662	0,00 [0,00; 0,01] 0,5353
Kopf- schmerzen	3.126	62 (2,0)	3.127	61 (2,0)	1,02 [0,72; 1,44] 0,9262	1,02 [0,71; 1,45] 0,9256	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8966
Ischämisch- er Schlag- anfall	3.126	71 (2,3)	3.127	68 (2,2)	1,04 [0,75; 1,45] 0,7959	1,05 [0,75; 1,46] 0,7959	0,00 [-0,01; 0,01] 0,7991
Synkope	3.126	35 (1,1)	3.127	36 (1,2)	0,97 [0,61; 1,54] 0,9052	0,97 [0,61; 1,55] 0,9067	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9603
Psychiatrische Erkrankungen							
Gesamt	3.126	84 (2,7)	3.127	87 (2,8)	0,97 [0,72; 1,30] 0,8184	0,96 [0,71; 1,31] 0,8182	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8135
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Gesamt	3.126	276 (8,8)	3.127	300 (9,6)	0,92 [0,79; 1,08] 0,2963	0,91 [0,77; 1,08] 0,2950	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,2848
Akute Nieren- schädigung	3.126	90 (2,9)	3.127	99 (3,2)	0,91 [0,69; 1,21] 0,5123	0,91 [0,68; 1,21] 0,5062	0,00 [-0,01; 0,00] 0,3354
Chronische Nieren- erkrankung	3.126	50 (1,6)	3.127	39 (1,2)	1,28 [0,85; 1,94] 0,2426	1,29 [0,84; 1,96] 0,2413	0,00 [0,00; 0,01] 0,1693
Nieren- versagen	3.126	31 (1,0)	3.127	34 (1,1)	0,91 [0,56; 1,48] 0,7085	0,91 [0,56; 1,49] 0,7081	0,00 [-0,01; 0,00] 0,6747
Nieren- funktions- beein- trächtigung	3.126	62 (2,0)	3.127	61 (2,0)	1,02 [0,72; 1,44] 0,9266	1,02 [0,71; 1,45] 0,9263	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9121
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Gesamt	3.126	62 (2,0)	3.127	55 (1,8)	1,13 [0,79; 1,62] 0,5135	1,13 [0,78; 1,63] 0,5118	0,00 [0,00; 0,01] 0,4307
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamt	3.126	282 (9,0)	3.127	303 (9,7)	0,93 [0,80; 1,09] 0,3648	0,92 [0,78; 1,10] 0,3639	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,3559

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Chronisch-obstruktive Lungen-erkrankung	3.126	30 (1,0)	3.127	38 (1,2)	0,79 [0,49; 1,27] 0,3314	0,79 [0,49; 1,27] 0,3303	0,00 [-0,01; 0,00] 0,2472
Husten	3.126	32 (1,0)	3.127	35 (1,1)	0,91 [0,57; 1,47] 0,7125	0,91 [0,56; 1,48] 0,7142	0,00 [-0,01; 0,00] 0,8757
Dyspnoe	3.126	40 (1,3)	3.127	32 (1,0)	1,25 [0,79; 1,98] 0,3434	1,25 [0,79; 2,00] 0,3436	0,00 [0,00; 0,01] 0,3659
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Gesamt	3.126	169 (5,4)	3.127	172 (5,5)	0,98 [0,80; 1,21] 0,8646	0,98 [0,79; 1,22] 0,8683	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9300
Gefäßerkrankungen							
Gesamt	3.126	318 (10,2)	3.127	288 (9,2)	1,10 [0,95; 1,29] 0,1988	1,12 [0,94; 1,32] 0,1985	0,01 [-0,01; 0,02] 0,1972
Hypertonie	3.126	95 (3,0)	3.127	111 (3,5)	0,86 [0,65; 1,12] 0,2580	0,85 [0,64; 1,13] 0,2583	-0,01 [-0,01; 0,00] 0,2666
Hypotonie	3.126	79 (2,5)	3.127	67 (2,1)	1,18 [0,86; 1,63] 0,3139	1,18 [0,85; 1,65] 0,3139	0,00 [0,00; 0,01] 0,3200
Periphere arterielle Verschluss-krankheit	3.126	40 (1,3)	3.127	30 (1,0)	1,33 [0,83; 2,13] 0,2309	1,34 [0,83; 2,15] 0,2310	0,00 [0,00; 0,01] 0,2665
<p>a: 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>ARR: Absolute Risikoreduktion; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; 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</p>							

Hinsichtlich der UE nach SOC und PT zeigt sich für die SOC Herzerkrankungen ein statistisch signifikanter Vorteil für Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,89 [0,83; 0,96]; p-Wert: 0,0036). Für das PT Vorhofflimmern zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 1,29 [1,01; 1,63]; p-Wert: 0,0378). Hinsichtlich Herzinsuffizienz (RR [95%-KI]: 0,83 [0,74; 0,93]; p-Wert: 0,0016) und Stauungsinsuffizienz zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,76 [0,58; 0,99]; p-Wert: 0,0451).

Hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (RR [95%-KI]: 0,80 [0,69; 0,92]; p-Wert: 0,0017) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (RR [95%-KI]: 0,86 [0,75; 1,00]; p-Wert: 0,0463) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin+SoC.

Für die PT Ödem peripher (RR [95%-KI]: 0,52 [0,29; 0,92]; p-Wert: 0,0257) und Hyperurikämie (RR [95%-KI]: 0,56 [0,32; 0,96]; p-Wert: 0,0344) zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin+SoC. Bezüglich dem PT COVID-19 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 1,27 [1,03; 1,57]; p-Wert: 0,0268).

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Gesamt	3.126	34 (1,1)	3.127	47 (1,5)	0,72 [0,47; 1,12] 0,1478	0,72 [0,46; 1,12] 0,1478	0,00 [-0,01; 0,00] 0,1556
Herzerkrankungen							
Gesamt	3.126	651 (20,8)	3.127	717 (22,9)	0,91 [0,83; 1,00] 0,0453	0,88 [0,78; 1,00] 0,0434	-0,02 [-0,04; 0,00] 0,0399
Akuter Myokardinfarkt	3.126	63 (2,0)	3.127	63 (2,0)	1,00 [0,71; 1,41] 0,9959	1,00 [0,70; 1,42] 0,9996	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8160
Angina pectoris instabil	3.126	49 (1,6)	3.127	62 (2,0)	0,79 [0,54; 1,14] 0,2122	0,79 [0,54; 1,15] 0,2141	0,00 [-0,01; 0,00] 0,3505
Vorhofflimmern	3.126	69 (2,2)	3.127	57 (1,8)	1,21 [0,86; 1,71] 0,2805	1,22 [0,85; 1,73] 0,2805	0,00 [0,00; 0,01] 0,2855
Herzinsuffizienz	3.126	308 (9,9)	3.127	377 (12,1)	0,82 [0,71; 0,94] 0,0055	0,80 [0,68; 0,93] 0,0053	-0,02 [-0,04; -0,01] 0,0041
Herzinsuffizienz akut	3.126	57 (1,8)	3.127	63 (2,0)	0,90 [0,63; 1,29] 0,5806	0,90 [0,63; 1,30] 0,5804	0,00 [-0,01; 0,00] 0,5750

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

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Stauungs- insuffizienz	3.126	63 (2,0)	3.127	82 (2,6)	0,77 [0,56; 1,06] 0,1123	0,76 [0,55; 1,06] 0,1109	-0,01 [-0,01; 0,00] 0,0737
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gesamt	3.126	86 (2,8)	3.127	147 (4,7)	0,59 [0,45; 0,76] <0,0001	0,57 [0,44; 0,75] <0,0001	-0,02 [-0,03; -0,01] <0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Gesamt	3.126	140 (4,5)	3.127	151 (4,8)	0,93 [0,74; 1,16] 0,5094	0,92 [0,73; 1,17] 0,5104	0,00 [-0,01; 0,01] 0,5303
Tod	3.126	54 (1,7)	3.127	52 (1,7)	1,04 [0,71; 1,52] 0,8433	1,04 [0,71; 1,53] 0,8432	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8402
Plötzlicher Herztod	3.126	26 (0,8)	3.127	37 (1,2)	0,70 [0,43; 1,16] 0,1664	0,70 [0,42; 1,16] 0,1663	0,00 [-0,01; 0,00] 0,1615
Leber- und Gallenerkrankungen							
Gesamt	3.126	34 (1,1)	3.127	33 (1,1)	1,03 [0,64; 1,66] 0,9001	1,03 [0,64; 1,67] 0,9005	0,00 [0,00; 0,01] 0,9400
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamt	3.126	585 (18,7)	3.127	559 (17,9)	1,05 [0,94; 1,16] 0,3931	1,06 [0,93; 1,20] 0,3931	0,01 [-0,01; 0,03] 0,3962
COVID-19	3.126	183 (5,9)	3.127	144 (4,6)	1,27 [1,03; 1,57] 0,0268	1,29 [1,03; 1,61] 0,0269	0,01 [0,00; 0,02] 0,0325
COVID-19- Lungen- entzündung	3.126	86 (2,8)	3.127	89 (2,8)	0,97 [0,72; 1,29] 0,8115	0,97 [0,71; 1,30] 0,8181	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9473
Zellulitis	3.126	35 (1,1)	3.127	22 (0,7)	1,59 [0,94; 2,70] 0,0863	1,60 [0,94; 2,73] 0,0864	0,00 [0,00; 0,01] 0,1342
Pneumonie	3.126	113 (3,6)	3.127	106 (3,4)	1,07 [0,82; 1,38] 0,6301	1,07 [0,82; 1,40] 0,6292	0,00 [-0,01; 0,01] 0,6072
Harnwegs- infektion	3.126	40 (1,3)	3.127	33 (1,1)	1,21 [0,77; 1,92] 0,4096	1,21 [0,76; 1,93] 0,4107	0,00 [0,00; 0,01] 0,5363

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

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Gesamt	3.126	97 (3,1)	3.127	103 (3,3)	0,94 [0,72; 1,24] 0,6700	0,94 [0,71; 1,25] 0,6688	0,00 [-0,01; 0,01] 0,6355
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Gesamt	3.126	74 (2,4)	3.127	84 (2,7)	0,88 [0,65; 1,20] 0,4178	0,88 [0,64; 1,20] 0,4189	0,00 [-0,01; 0,00] 0,4984
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Gesamt	3.126	39 (1,2)	3.127	51 (1,6)	0,76 [0,51; 1,16] 0,2044	0,76 [0,50; 1,16] 0,2044	0,00 [-0,01; 0,00] 0,2058
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Gesamt	3.126	123 (3,9)	3.127	125 (4,0)	0,98 [0,77; 1,26] 0,8990	0,98 [0,76; 1,27] 0,8990	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8989
Erkrankungen des Nervensystems							
Gesamt	3.126	172 (5,5)	3.127	169 (5,4)	1,02 [0,83; 1,25] 0,8623	1,02 [0,82; 1,27] 0,8657	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9219
Ischämischer Schlaganfall	3.126	70 (2,2)	3.127	65 (2,1)	1,08 [0,77; 1,50] 0,6625	1,08 [0,77; 1,52] 0,6626	0,00 [-0,01; 0,01] 0,6649
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Gesamt	3.126	104 (3,3)	3.127	107 (3,4)	0,97 [0,75; 1,27] 0,8348	0,97 [0,74; 1,28] 0,8335	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8013
Akute Nierenschädigung	3.126	54 (1,7)	3.127	63 (2,0)	0,86 [0,60; 1,23] 0,4017	0,85 [0,59; 1,23] 0,4010	0,00 [-0,01; 0,00] 0,3772
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamt	3.126	101 (3,2)	3.127	111 (3,5)	0,91 [0,70; 1,19] 0,4902	0,91 [0,69; 1,19] 0,4850	0,00 [-0,01; 0,00] 0,3534
Gefäßerkrankungen							
Gesamt	3.126	93 (3,0)	3.127	76 (2,4)	1,22 [0,91; 1,65] 0,1853	1,23 [0,91; 1,67] 0,1853	0,01 [0,00; 0,01] 0,1900

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
<p>a: 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>ARR: Absolute Risikoreduktion; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; 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</p>							

Hinsichtlich der SUE nach SOC und PT ergibt sich für die SOC Herzerkrankungen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,91 [0,83; 1,00]; p-Wert: 0,0453). Für das PT Herzinsuffizienz ergibt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,82 [0,71; 0,94]; p-Wert: 0,0055).

Bezüglich der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,59 [0,45; 0,76]; p-Wert: <0,0001). Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+SoC zeigt sich für das PT COVID-19 (RR [95%-KI]: 1,27 [1,03; 1,57]; p-Wert: 0,0268).

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Herzerkrankungen							
Gesamt	3.126	374 (12,0)	3.127	404 (12,9)	0,93 [0,81; 1,06] 0,2523	0,92 [0,79; 1,06] 0,2496	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,2400
Akuter Myokardinfarkt	3.126	44 (1,4)	3.127	41 (1,3)	1,07 [0,70; 1,63] 0,7480	1,07 [0,70; 1,65] 0,7437	0,00 [0,00; 0,01] 0,4512
Herzinsuffizienz	3.126	171 (5,5)	3.127	196 (6,3)	0,87 [0,72; 1,07] 0,1810	0,86 [0,70; 1,07] 0,1788	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,1528

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Stauungs- insuffizienz	3.126	28 (0,9)	3.127	39 (1,2)	0,72 [0,44; 1,16] 0,1792	0,72 [0,44; 1,17] 0,1785	0,00 [-0,01; 0,00] 0,1240
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gesamt	3.126	50 (1,6)	3.127	71 (2,3)	0,70 [0,49; 1,01] 0,0552	0,70 [0,49; 1,01] 0,0552	-0,01 [-0,01; 0,00] 0,0608
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Gesamt	3.126	124 (4,0)	3.127	132 (4,2)	0,94 [0,74; 1,19] 0,6106	0,94 [0,73; 1,20] 0,6113	0,00 [-0,01; 0,01] 0,6268
Tod	3.126	54 (1,7)	3.127	51 (1,6)	1,06 [0,72; 1,55] 0,7665	1,06 [0,72; 1,56] 0,7665	0,00 [-0,01; 0,01] 0,7657
Plötzlicher Herztod	3.126	26 (0,8)	3.127	37 (1,2)	0,70 [0,43; 1,16] 0,1664	0,70 [0,42; 1,16] 0,1663	0,00 [-0,01; 0,00] 0,1615
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamt	3.126	273 (8,7)	3.127	264 (8,4)	1,03 [0,88; 1,22] 0,6840	1,04 [0,87; 1,24] 0,6836	0,00 [-0,01; 0,02] 0,6833
COVID-19	3.126	40 (1,3)	3.127	43 (1,4)	0,93 [0,61; 1,43] 0,7415	0,93 [0,60; 1,43] 0,7404	0,00 [-0,01; 0,00] 0,6628
COVID-19- Lungen- entzündung	3.126	57 (1,8)	3.127	66 (2,1)	0,86 [0,61; 1,23] 0,4095	0,86 [0,60; 1,23] 0,4123	0,00 [-0,01; 0,00] 0,5851
Pneumonie	3.126	69 (2,2)	3.127	49 (1,6)	1,41 [0,98; 2,02] 0,0645	1,42 [0,98; 2,05] 0,0642	0,01 [0,00; 0,01] 0,0618
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Gesamt	3.126	46 (1,5)	3.127	49 (1,6)	0,94 [0,63; 1,40] 0,7581	0,94 [0,63; 1,41] 0,7579	0,00 [-0,01; 0,01] 0,7443
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Gesamt	3.126	31 (1,0)	3.127	40 (1,3)	0,77 [0,49; 1,23] 0,2822	0,77 [0,48; 1,24] 0,2834	0,00 [-0,01; 0,00] 0,4402
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Gesamt	3.126	68 (2,2)	3.127	78 (2,5)	0,87 [0,63; 1,20] 0,4056	0,87 [0,63; 1,21] 0,4030	0,00 [-0,01; 0,00] 0,3027

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Nervensystems							
Gesamt	3.126	106 (3,4)	3.127	101 (3,2)	1,05 [0,80; 1,37] 0,7216	1,05 [0,80; 1,39] 0,7222	0,00 [-0,01; 0,01] 0,7386
Ischämischer Schlaganfall	3.126	52 (1,7)	3.127	39 (1,2)	1,33 [0,88; 2,01] 0,1709	1,34 [0,88; 2,03] 0,1707	0,00 [0,00; 0,01] 0,1597
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Gesamt	3.126	56 (1,8)	3.127	69 (2,2)	0,81 [0,57; 1,15] 0,2429	0,81 [0,57; 1,15] 0,2408	0,00 [-0,01; 0,00] 0,1598
Akute Nierenschädigung	3.126	35 (1,1)	3.127	36 (1,2)	0,97 [0,61; 1,55] 0,9084	0,97 [0,61; 1,55] 0,9051	0,00 [-0,01; 0,00] 0,6117
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamt	3.126	60 (1,9)	3.127	69 (2,2)	0,87 [0,62; 1,22] 0,4243	0,87 [0,61; 1,23] 0,4241	0,00 [-0,01; 0,00] 0,4154
Gefäßerkrankungen							
Gesamt	3.126	43 (1,4)	3.127	42 (1,3)	1,02 [0,67; 1,56] 0,9119	1,02 [0,67; 1,57] 0,9133	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9821
<p>a: 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>ARR: Absolute Risikoreduktion; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; 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</p>							

Hinsichtlich der schweren UE nach SOC und PT zeigen sich für keine SOC und PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Gesamt	3.126	94 (3,0)	3.127	126 (4,0)	0,75 [0,57; 0,97] 0,0288	0,74 [0,56; 0,97] 0,0288	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,0287
Anämie	3.126	44 (1,4)	3.127	56 (1,8)	0,79 [0,53; 1,16] 0,2282	0,78 [0,53; 1,17] 0,2280	0,00 [-0,01; 0,00] 0,2202
Herzerkrankungen							
Gesamt	3.126	670 (21,4)	3.127	749 (24,0)	0,89 [0,81; 0,98] 0,0154	0,87 [0,77; 0,97] 0,0172	-0,02 [-0,04; 0,00] 0,0226
Angina pectoris	3.126	30 (1,0)	3.127	35 (1,1)	0,86 [0,53; 1,39] 0,5315	0,86 [0,52; 1,40] 0,5328	0,00 [-0,01; 0,00] 0,6974
Angina pectoris instabil	3.126	33 (1,1)	3.127	47 (1,5)	0,70 [0,45; 1,09] 0,1175	0,70 [0,45; 1,09] 0,1174	0,00 [-0,01; 0,00] 0,1044
Vorhofflimmern	3.126	127 (4,1)	3.127	99 (3,2)	1,28 [0,99; 1,66] 0,0577	1,30 [0,99; 1,69] 0,0579	0,01 [0,00; 0,02] 0,0659
Herzinsuffizienz	3.126	323 (10,3)	3.127	395 (12,6)	0,82 [0,71; 0,94] 0,0043	0,80 [0,68; 0,93] 0,0043	-0,02 [-0,04; -0,01] 0,0051
Herzinsuffizienz akut	3.126	37 (1,2)	3.127	42 (1,3)	0,88 [0,57; 1,37] 0,5708	0,88 [0,56; 1,37] 0,5715	0,00 [-0,01; 0,00] 0,6396
Stauungsinsuffizienz	3.126	74 (2,4)	3.127	94 (3,0)	0,79 [0,58; 1,06] 0,1188	0,78 [0,57; 1,07] 0,1187	-0,01 [-0,01; 0,00] 0,1199
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths							
Gesamt	3.126	39 (1,2)	3.127	44 (1,4)	0,89 [0,58; 1,36] 0,5835	0,89 [0,57; 1,37] 0,5826	0,00 [-0,01; 0,00] 0,5174
Endokrine Erkrankungen							
Gesamt	3.126	23 (0,7)	3.127	33 (1,1)	0,70 [0,41; 1,18] 0,1823	0,69 [0,41; 1,19] 0,1822	0,00 [-0,01; 0,00] 0,1721

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Augenerkrankungen							
Gesamt	3.126	71 (2,3)	3.127	73 (2,3)	0,97 [0,70; 1,34] 0,8675	0,97 [0,70; 1,35] 0,8669	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8421
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gesamt	3.126	273 (8,7)	3.127	328 (10,5)	0,83 [0,71; 0,97] 0,0186	0,82 [0,69; 0,97] 0,0187	-0,02 [-0,03; 0,00] 0,0200
Obstipation	3.126	46 (1,5)	3.127	51 (1,6)	0,90 [0,61; 1,34] 0,6102	0,90 [0,60; 1,35] 0,6102	0,00 [-0,01; 0,00] 0,6108
Diarrhö	3.126	52 (1,7)	3.127	66 (2,1)	0,79 [0,55; 1,13] 0,1946	0,78 [0,54; 1,13] 0,1946	0,00 [-0,01; 0,00] 0,2011
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Gesamt	3.126	140 (4,5)	3.127	168 (5,4)	0,83 [0,67; 1,04] 0,1022	0,83 [0,66; 1,04] 0,1027	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,1130
Ödem peripher	3.126	17 (0,5)	3.127	32 (1,0)	0,53 [0,30; 0,95] 0,0344	0,53 [0,29; 0,95] 0,0344	0,00 [-0,01; 0,00] 0,0407
Leber- und Gallenerkrankungen							
Gesamt	3.126	51 (1,6)	3.127	46 (1,5)	1,11 [0,75; 1,65] 0,6071	1,11 [0,74; 1,66] 0,6071	0,00 [0,00; 0,01] 0,6143
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamt	3.126	713 (22,8)	3.127	705 (22,5)	1,01 [0,92; 1,11] 0,8041	1,02 [0,90; 1,14] 0,8038	0,00 [-0,02; 0,02] 0,8032
Bronchitis	3.126	35 (1,1)	3.127	35 (1,1)	1,00 [0,63; 1,59] 0,9985	1,00 [0,62; 1,60] 0,9985	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9989
COVID-19	3.126	143 (4,6)	3.127	103 (3,3)	1,39 [1,08; 1,78] 0,0095	1,41 [1,09; 1,82] 0,0095	0,01 [0,00; 0,02] 0,0106
Zellulitis	3.126	47 (1,5)	3.127	51 (1,6)	0,92 [0,62; 1,37] 0,6858	0,92 [0,62; 1,37] 0,6839	0,00 [-0,01; 0,00] 0,5728
Naso-pharyngitis	3.126	59 (1,9)	3.127	60 (1,9)	0,98 [0,69; 1,40] 0,9295	0,98 [0,68; 1,41] 0,9288	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8914

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

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Pneumonie	3.126	82 (2,6)	3.127	102 (3,3)	0,80 [0,60; 1,07] 0,1363	0,80 [0,59; 1,07] 0,1359	-0,01 [-0,01; 0,00] 0,1274
Harnwegs- infektion	3.126	140 (4,5)	3.127	131 (4,2)	1,07 [0,85; 1,35] 0,5759	1,07 [0,84; 1,37] 0,5746	0,00 [-0,01; 0,01] 0,5426
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Gesamt	3.126	205 (6,6)	3.127	220 (7,0)	0,93 [0,78; 1,12] 0,4521	0,93 [0,76; 1,13] 0,4538	0,00 [-0,02; 0,01] 0,4763
Kontusion	3.126	22 (0,7)	3.127	34 (1,1)	0,65 [0,38; 1,10] 0,1105	0,64 [0,38; 1,11] 0,1105	0,00 [-0,01; 0,00] 0,1273
Sturz	3.126	33 (1,1)	3.127	35 (1,1)	0,94 [0,59; 1,51] 0,8101	0,94 [0,58; 1,52] 0,8076	0,00 [-0,01; 0,00] 0,5847
Untersuchungen							
Gesamt	3.126	91 (2,9)	3.127	109 (3,5)	0,84 [0,64; 1,10] 0,1992	0,83 [0,63; 1,10] 0,1974	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,1467
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Gesamt	3.126	284 (9,1)	3.127	325 (10,4)	0,87 [0,75; 1,02] 0,0793	0,86 [0,73; 1,02] 0,0796	-0,01 [-0,03; 0,00] 0,0910
Diabetes mellitus un- genügend eingestellt	3.126	46 (1,5)	3.127	44 (1,4)	1,04 [0,70; 1,57] 0,8329	1,05 [0,69; 1,59] 0,8353	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8306
Hyper- kaliämie	3.126	42 (1,3)	3.127	40 (1,3)	1,05 [0,68; 1,61] 0,8242	1,05 [0,68; 1,63] 0,8233	0,00 [0,00; 0,01] 0,7601
Hyper- urikämie	3.126	20 (0,6)	3.127	36 (1,2)	0,56 [0,32; 0,96] 0,0344	0,55 [0,32; 0,96] 0,0342	-0,01 [-0,01; 0,00] 0,0300
Hypo- glykämie	3.126	34 (1,1)	3.127	30 (1,0)	1,13 [0,70; 1,84] 0,6182	1,13 [0,69; 1,86] 0,6171	0,00 [0,00; 0,00] 0,5905
Hypo- kaliämie	3.126	38 (1,2)	3.127	27 (0,9)	1,41 [0,86; 2,30] 0,1718	1,41 [0,86; 2,32] 0,1718	0,00 [0,00; 0,01] 0,1712
Diabetes mellitus Typ 2	3.126	22 (0,7)	3.127	32 (1,0)	0,69 [0,40; 1,18] 0,1747	0,69 [0,40; 1,18] 0,1748	0,00 [-0,01; 0,00] 0,1944

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Gesamt	3.126	244 (7,8)	3.127	249 (8,0)	0,98 [0,83; 1,16] 0,8184	0,98 [0,81; 1,18] 0,8178	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8120
Arthralgie	3.126	43 (1,4)	3.127	58 (1,9)	0,74 [0,50; 1,10] 0,1347	0,74 [0,50; 1,10] 0,1345	0,00 [-0,01; 0,00] 0,1261
Rücken- schmerzen	3.126	57 (1,8)	3.127	55 (1,8)	1,04 [0,72; 1,50] 0,8477	1,04 [0,71; 1,51] 0,8471	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8144
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Gesamt	3.126	81 (2,6)	3.127	83 (2,7)	0,98 [0,72; 1,32] 0,8836	0,98 [0,72; 1,33] 0,8771	0,00 [-0,01; 0,01] 0,6427
Erkrankungen des Nervensystems							
Gesamt	3.126	304 (9,7)	3.127	307 (9,8)	0,99 [0,85; 1,15] 0,9021	0,99 [0,84; 1,17] 0,9017	0,00 [-0,02; 0,01] 0,8990
Schwindel- gefühl	3.126	64 (2,0)	3.127	58 (1,9)	1,10 [0,78; 1,57] 0,5796	1,11 [0,77; 1,58] 0,5811	0,00 [-0,01; 0,01] 0,6615
Kopf- schmerzen	3.126	62 (2,0)	3.127	61 (2,0)	1,02 [0,72; 1,44] 0,9262	1,02 [0,71; 1,45] 0,9256	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8966
Psychiatrische Erkrankungen							
Gesamt	3.126	81 (2,6)	3.127	80 (2,6)	1,01 [0,75; 1,37] 0,9345	1,01 [0,74; 1,39] 0,9343	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9239
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Gesamt	3.126	241 (7,7)	3.127	249 (8,0)	0,97 [0,82; 1,15] 0,7087	0,97 [0,80; 1,16] 0,7082	0,00 [-0,02; 0,01] 0,7032
Akute Nieren- schädigung	3.126	61 (2,0)	3.127	70 (2,2)	0,87 [0,62; 1,22] 0,4295	0,87 [0,61; 1,23] 0,4268	0,00 [-0,01; 0,00] 0,3207
Chronische Nieren- erkrankung	3.126	45 (1,4)	3.127	33 (1,1)	1,36 [0,87; 2,13] 0,1740	1,37 [0,87; 2,15] 0,1731	0,00 [0,00; 0,01] 0,1206
Nieren- funktions- beein- trächtigung	3.126	61 (2,0)	3.127	54 (1,7)	1,13 [0,79; 1,62] 0,5094	1,13 [0,78; 1,64] 0,5093	0,00 [0,00; 0,01] 0,5011

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Gesamt	3.126	62 (2,0)	3.127	54 (1,7)	1,15 [0,80; 1,65] 0,4537	1,15 [0,80; 1,66] 0,4518	0,00 [0,00; 0,01] 0,3617
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamt	3.126	238 (7,6)	3.127	251 (8,0)	0,95 [0,80; 1,12] 0,5419	0,94 [0,79; 1,14] 0,5430	0,00 [-0,02; 0,01] 0,5547
Husten	3.126	32 (1,0)	3.127	35 (1,1)	0,91 [0,57; 1,47] 0,7125	0,91 [0,56; 1,48] 0,7142	0,00 [-0,01; 0,00] 0,8757
Dyspnoe	3.126	39 (1,2)	3.127	31 (1,0)	1,26 [0,79; 2,01] 0,3368	1,26 [0,79; 2,03] 0,3371	0,00 [0,00; 0,01] 0,3655
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Gesamt	3.126	161 (5,2)	3.127	168 (5,4)	0,96 [0,78; 1,18] 0,6889	0,96 [0,77; 1,19] 0,6926	0,00 [-0,01; 0,01] 0,7590
Gefäßerkrankungen							
Gesamt	3.126	283 (9,1)	3.127	254 (8,1)	1,11 [0,95; 1,31] 0,1895	1,13 [0,94; 1,34] 0,1894	0,01 [0,00; 0,02] 0,1896
Hypertonie	3.126	93 (3,0)	3.127	107 (3,4)	0,87 [0,66; 1,14] 0,3157	0,87 [0,65; 1,15] 0,3158	0,00 [-0,01; 0,00] 0,3179
Hypotonie	3.126	77 (2,5)	3.127	65 (2,1)	1,19 [0,86; 1,64] 0,3074	1,19 [0,85; 1,66] 0,3074	0,00 [0,00; 0,01] 0,3136
<p>a: 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>ARR: Absolute Risikoreduktion; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; 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</p>							

Hinsichtlich nicht-schwerer UE nach SOC und PT zeigen sich für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (RR [95%-KI]: 0,75 [0,57; 0,97]; p-Wert: 0,0288), Herzerkrankungen (RR [95%-KI]: 0,89 [0,81; 0,98]; p-Wert: 0,0154) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (RR [95%-KI]: 0,83 [0,71; 0,97]; p-Wert: 0,0186) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin+SoC.

Für die PT Herzinsuffizienz (RR [95%-KI]: 0,82 [0,71; 0,94]; p-Wert: 0,0043), Ödem peripher (RR [95%-KI]: 0,53 [0,30; 0,95]; p-Wert: 0,0344) und Hyperurikämie (RR [95%-KI]: 0,56 [0,32; 0,96]; p-Wert: 0,0344) zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin+SoC. Für das PT COVID-19 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 1,39 [1,08; 1,78]; p-Wert: 0,0095).

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

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.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

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 4.3.1.3.1.¹³

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.

¹⁶ unbesetzt

- 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.
- 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 4-66 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – I

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	NYHA-Klasse	LVEF1	NT-proBNP	Randomisiert während Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder höchstens 30 Tage nach Entlassung	eGFR zu Baseline	BMI
Mortalität										
Zeit bis zum Tod aus jeglicher Ursache	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Zeit bis zum kardiovaskulären Tod	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität										
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztbesuch aufgrund von Herzinsuffizienz	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>							
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Notfallmäßiger Arztbesuch aufgrund von Herzinsuffizienz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Kombinierter Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztbesuch wegen Herzinsuffizienz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	NYHA-Klasse	LVEF1	NT-proBNP	Randomisiert während Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder höchstens 30 Tage nach Entlassung	eGFR zu Baseline	BMI
Kombinierter Endpunkt aus Tod aus jeglicher Ursache und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum tödlichen Myokardinfarkt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum ersten Schlaganfall aus jeglicher Ursache	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum tödlichen Schlaganfall aus jeglicher Ursache	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Renale Morbidität										
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels im Zusammenhang mit eGFR ≤ 45 mL/min/1,73 m ²	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hospitalisierung aus jeglichem Grund										
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aus jeglichem Grund	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aus jeglichem Grund	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	NYHA-Klasse	LVEF1	NT-proBNP	Randomisiert während Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder höchstens 30 Tage nach Entlassung	eGFR zu Baseline	BMI
PGIS										
Anteil an Patient:innen ohne Verschlechterung im PGIS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
EQ-5D VAS										
EQ-5D VAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität										
KCCQ-Analysen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
Unerwünschte Ereignisse										
Unerwünschte Ereignisse ^a	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse</p> <p>a: 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; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions - visuelle Analogskala; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class</p>										

Tabelle 4-67 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – II

Endpunkt	T2DM	SBP	Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund	LVEF2	MRA zu Baseline	ACEi oder ARB zu Baseline	ARNI zu Baseline	Beta Blocker zu Baseline	Diuretika zu Baseline
Mortalität									
Zeit bis zum Tod aus jeglicher Ursache	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Endpunkt	T2DM	SBP	Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund	LVEF2	MRA zu Baseline	ACEi oder ARB zu Baseline	ARNI zu Baseline	Beta Blocker zu Baseline	Diuretika zu Baseline
Zeit bis zum kardiovaskulären Tod	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität									
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztbesuch aufgrund von Herzinsuffizienz	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Notfallmäßiger Arztbesuch aufgrund von Herzinsuffizienz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kombinierter Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztbesuch wegen Herzinsuffizienz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kombinierter Endpunkt aus Tod aus jeglicher Ursache und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zeit bis zum tödlichen Myokardinfarkt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Endpunkt	T2DM	SBP	Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund	LVEF2	MRA zu Baseline	ACEi oder ARB zu Baseline	ARNI zu Baseline	Beta Blocker zu Baseline	Diuretika zu Baseline
Zeit bis zum ersten Schlaganfall aus jeglicher Ursache	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum tödlichen Schlaganfall aus jeglicher Ursache	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Renale Morbidität									
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels im Zusammenhang mit eGFR ≤ 45 mL/min/1,73 m ²	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hospitalisierung aus jeglichem Grund									
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aus jeglichem Grund	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aus jeglichem Grund	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PGIS									
Anteil an Patient:innen ohne Verschlechterung im PGIS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EQ-5D VAS									
EQ-5D VAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
KCCQ-Analysen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Unerwünschte Ereignisse									
Unerwünschte Ereignisse ^a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Endpunkt	T2DM	SBP	Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund	LVEF2	MRA zu Baseline	ACEi oder ARB zu Baseline	ARNI zu Baseline	Beta Blocker zu Baseline	Diuretika zu Baseline
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse</p> <p>a: 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>ACEi: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions – visuelle Analogskala; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; SBP: Systolischer Blutdruck; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>									

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-68 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 4-68: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-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.

Liegen für einen Endpunkt sowohl stetige als auch Responder-Analysen vor, so erfolgt die Darstellung der Subgruppenanalysen anhand der Responder-Analysen. Ergebnisse zu den stetigen Analysen erfolgen zusätzlich vollumfänglich in Anhang 4-G.

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

- Alter (\leq Median vs. $>$ Median)
- Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
- Abstammung (Weiß vs. Schwarz oder Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere)
- Geografische Region (Asien vs. Europa und Saudi-Arabien vs. Nordamerika vs. Lateinamerika)
- NYHA-Klasse (II vs. III/IV)
- LVEF ($\leq 49\%$ vs. 50% bis 59% vs. $\geq 60\%$)
- NT-proBNP (\leq Median vs. $>$ Median)
- Randomisierung während Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder binnen 30 Tagen nach Entlassung (Ja vs. Nein)
- eGFR (< 60 mL/min/1,73 m² vs. ≥ 60 mL/min/1,73 m²)
- BMI (< 30 kg/m² vs. ≥ 30 kg/m²)

- T2DM (Ja vs. Nein)
- SBP (\leq Median vs. $>$ Median)
- Vorhofflimmern oder Vorhofflattern (Ja vs. Nein)

Für die folgenden nicht-präspezifizierten Merkmale werden ebenfalls Subgruppenanalysen dargestellt:

- LVEF ($\leq 49\%$ vs. $\geq 50\%$)
- MRA zu Baseline (Ja vs. Nein)
- ACEi oder ARB zu Baseline (Ja vs. Nein)
- ARNI zu Baseline (Ja vs. Nein)
- Beta Blocker zu Baseline (Ja vs. Nein)
- Diuretika zu Baseline (Ja vs. Nein)

Subgruppenanalysen für Sensitivitätsanalysen werden ausschließlich in Anhang 4-G dargestellt. Des Weiteren erfolgt die Darstellung der Responder-Analysen für PGIS, EQ5D VAS und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Studienbeginn bis zur Studienabschlussvisite ebenfalls in Anhang 4-G, da die präspezifizierten Analysen, die Werte bis Monat 8 einschließen, als primäre Analyseverfahren bereits vollumfänglich in den Abschnitten 4.3.1.3.2.5 bis 4.3.1.3.2.7 dargestellt werden.

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

4.3.1.3.2.1 Mortalität – RCT

Tabelle 4-69: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Mortalität – I

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	NYHA-Klasse	LVEF1	NT-proBNP	Randomisiert während Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder höchstens 30 Tage nach Entlassung	eGFR zu Baseline	BMI
Mortalität										
Zeit bis zum Tod aus jeglicher Ursache	0,7707	0,4871	0,5711	0,5440	0,7150	0,5712	0,8963	0,9489	0,8277	0,4231
Zeit bis zum kardiovaskulären Tod	0,9664	0,6637	0,6698	0,4117	0,5415	0,1969	0,1600	0,7744	0,7394	0,9758
BMI: Body Mass Index; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie										

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

Tabelle 4-70: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Mortalität – II

Endpunkt	T2DM	SBP	Vorhofflimmern oder - Fluttern gemäß EKG- Befund	LVEF2	MRA zu Baseline	ACEi oder ARB zu Baseline	ARNI zu Baseline	Beta Blocker zu Baseline	Diuretika zu Baseline
Mortalität									
Zeit bis zum Tod aus jeglicher Ursache	0,6797	0,6898	0,4691	0,9233	0,6528	0,6490	0,3432	0,1960	0,9386
Zeit bis zum kardiovaskulären Tod	0,7274	0,3570	0,7302	0,8662	0,0854	0,2230	0,5986	0,9346	0,6509
ACEi: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; EKG: Elektrokardiogramm; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; SBP: Systolischer Blutdruck; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus									

Für den Endpunkt Mortalität zeigt sich in keiner der betrachteten Subgruppen eine Effektmodifikation. Daher wird auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.

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

4.3.1.3.2.2 Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität – RCT

Tabelle 4-71: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität – I

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	NYHA-Klasse	LVEFI	NT-proBNP	Randomisiert während Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder höchstens 30 Tage nach Entlassung	eGFR zu Baseline	BMI
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität										
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztbesuch aufgrund von Herzinsuffizienz	0,9283	0,8510	0,6434	0,8510	0,9213	0,7240	0,6623	0,7091	0,7564	0,1435
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	0,7007	0,8852	0,5365	0,7462	0,2461	0,6297	0,6651	0,8991	0,5375	0,4929
Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz	0,9373	0,9238	0,4326	0,6934	0,1349	0,4512	0,4875	0,5571	0,7592	0,2194
Notfallmäßiger Arztbesuch aufgrund von Herzinsuffizienz	0,9216	0,8579	0,8855	0,7980	0,7437	0,6137	0,3499	0,4478	0,1794	0,0684

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	NYHA-Klasse	LVEF1	NT-proBNP	Randomisiert während Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder höchstens 30 Tage nach Entlassung	eGFR zu Baseline	BMI
Kombinierter Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztbesuch wegen Herzinsuffizienz	0,5576	0,9614	0,9996	0,7048	0,9271	0,8418	0,9469	0,6599	0,9218	0,5915
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	0,9119	0,8332	0,6233	0,7865	0,7190	0,7902	0,4638	0,7028	0,3748	0,2793
Kombinierter Endpunkt aus Tod aus jeglicher Ursache und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	0,5311	0,9976	0,9835	0,8028	0,7484	0,9061	0,8952	0,6671	0,5598	0,8036
Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt	0,3075	0,4758	0,1706	0,1300	0,9788	0,5576	0,2614	0,6783	0,3576	0,4871
Zeit bis zum tödlichen Myokardinfarkt	0,1138	0,6211	0,8720	0,5041	0,1451	0,0908	0,1630	0,8958	0,8880	0,3603

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	NYHA-Klasse	LVEF1	NT-proBNP	Randomisiert während Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder höchstens 30 Tage nach Entlassung	eGFR zu Baseline	BMI
Zeit bis zum ersten Schlaganfall aus jeglicher Ursache	0,9579	0,9411	0,4991	0,4305	0,2428	0,1826	0,2379	0,0757	0,5183	0,8230
Zeit bis zum tödlichen Schlaganfall aus jeglicher Ursache	0,1283	0,2089	0,9998	0,8579	0,1599	0,2841	0,2043	0,1220	0,7170	0,8845
BMI: Body Mass Index; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association										

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

Tabelle 4-72: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität – II

Endpunkt	T2DM	SBP	Vorhofflimmern oder - Flattern gemäß EKG- Befund	LVEF2	MRA zu Baseline	ACEi oder ARB zu Baseline	ARNI zu Baseline	Beta Blocker zu Baseline	Diuretika zu Baseline
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität									
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztbesuch aufgrund von Herzinsuffizienz	0,8606	0,0278	0,9168	0,4313	0,2962	0,7979	0,7547	0,8490	0,6052
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	0,5470	0,0046	0,7874	0,6430	0,2830	0,7812	0,7759	0,9305	0,5654
Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz	0,2360	0,0711	0,5681	0,7454	0,2928	0,8549	0,5763	0,2223	0,9086
Notfallmäßiger Arztbesuch aufgrund von Herzinsuffizienz	0,9159	0,3755	0,7472	0,3371	0,8983	0,4263	0,1930	0,2296	0,3923
Kombinierter Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztbesuch wegen Herzinsuffizienz	0,7854	0,0906	0,6700	0,5804	0,6695	0,6733	0,4331	0,2784	0,8411

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

Endpunkt	T2DM	SBP	Vorhofflimmern oder - Flattern gemäß EKG- Befund	LVEF2	MRA zu Baseline	ACEi oder ARB zu Baseline	ARNI zu Baseline	Beta Blocker zu Baseline	Diuretika zu Baseline
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	0,9015	0,0080	0,9103	0,5275	0,2338	0,9635	0,9373	0,8402	0,6388
Kombinierter Endpunkt aus Tod aus jeglicher Ursache und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	0,6645	0,0431	0,6334	0,6973	0,5914	0,5408	0,5692	0,4807	0,8610
Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt	0,3852	0,5976	0,4158	0,2988	0,9580	0,3188	0,4249	0,1897	0,6251
Zeit bis zum tödlichen Myokardinfarkt	0,1083	0,0166	0,2302	0,9694	0,6934	0,8954	0,9998	0,9223	0,6860
Zeit bis zum ersten Schlaganfall aus jeglicher Ursache	0,7652	0,9930	0,1642	0,5109	0,5942	0,8013	0,3258	0,4660	0,1868
Zeit bis zum tödlichen Schlaganfall aus jeglicher Ursache	0,4702	0,5298	0,7540	0,5445	0,6617	0,7485	0,9657	0,2375	0,9218
ACEi: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; EKG: Elektrokardiogramm; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; SBP: Systolischer Blutdruck; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus									

Für die kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität ergeben sich Effektmodifikationen hinsichtlich des systolischen Blutdrucks. Für die restlichen Subgruppen ergeben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität 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
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztbesuch aufgrund von Herzinsuffizienz							
SBP							
≤Median	1.568	280 (17,9)	8,80	1.590	300 (18,9)	9,43	0,93 [0,79; 1,10] 0,3956
>Median	1.563	232 (14,8)	6,92	1.542	310 (20,1)	9,76	0,71 [0,60; 0,85] 0,0001
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz							
SBP							
≤Median	1.568	185 (11,8)	5,76	1.590	196 (12,3)	6,09	0,95 [0,77; 1,16] 0,5946
>Median	1.563	144 (9,2)	4,26	1.542	222 (14,4)	6,92	0,62 [0,50; 0,77] <0,0001
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz							
SBP							
≤Median	1.568	265 (16,9)	8,25	1.590	281 (17,7)	8,73	0,94 [0,80; 1,12] 0,5054
>Median	1.563	210 (13,4)	6,21	1.542	296 (19,2)	9,22	0,68 [0,57; 0,81] <0,0001
Kombinierter Endpunkt aus Tod aus jeglicher Ursache und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz							
SBP							
≤Median	1.568	371 (23,7)	11,55	1.590	388 (24,4)	12,06	0,96 [0,83; 1,10] 0,5289
>Median	1.563	327 (20,9)	9,67	1.542	403 (26,1)	12,56	0,77 [0,67; 0,90] 0,0006

Ausprägung	Dapagliflozin+SoC			Placebo+SoC			Behandlungseffekt
	N	n(%)	Eventrate / 100 PJ	N	n(%)	Eventrate / 100 PJ	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zum tödlichen Myokardinfarkt							
SBP							
≤Median	1.568	9 (0,6)	0,27	1.590	4 (0,3)	0,12	2,27 [0,70; 7,39] 0,1716
>Median	1.563	3 (0,2)	0,08	1.542	11 (0,7)	0,32	0,27 [0,08; 0,97] 0,0455
Das HR sowie das zugehörige KI wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung mit Faktor für Behandlungsgruppe. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SBP: Systolischer Blutdruck; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Für Patient:innen mit systolischem Blutdruck >Median zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin+SoC hinsichtlich:

- Kombiniertes Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztbesuch aufgrund von Herzinsuffizienz (HR [95%-KI]: 0,71 [0,60; 0,85]; p-Wert: 0,0001)
- Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (HR [95%-KI]: 0,62 [0,50; 0,77]; p-Wert: <0,0001)
- Kombiniertes Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (HR [95%-KI]: 0,68 [0,57; 0,81]; p-Wert: <0,0001)
- Kombiniertes Endpunkt aus Tod aus jeglicher Ursache und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (HR [95%-KI]: 0,77 [0,67; 0,90]; p-Wert: 0,0006)
- Zeit bis zum tödlichen Myokardinfarkt (HR [95%-KI]: 0,27 [0,08; 0,97]; p-Wert: 0,0455)

Für Patient:innen mit einem systolischem Blutdruck ≤Median zeigt sich für die Zeit bis zum tödlichen Myokardinfarkt ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 2,27 [0,70; 7,39]; p-Wert: 0,1716). Hinsichtlich der weiteren kardio-/zerebrovaskulären Endpunkte zeigen sich für Patient:innen mit systolischem Blutdruck ≤Median numerische, aber nicht statistisch signifikante, Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC. Die Effektmodifikation wird daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

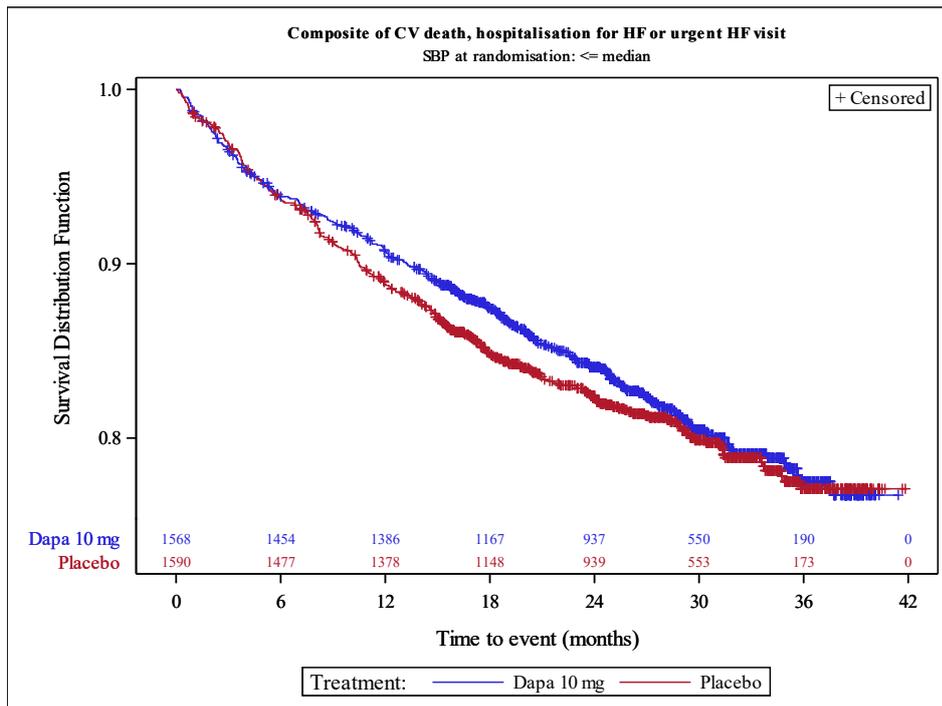


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztbesuch aufgrund von Herzinsuffizienz (SBP ≤ Median)

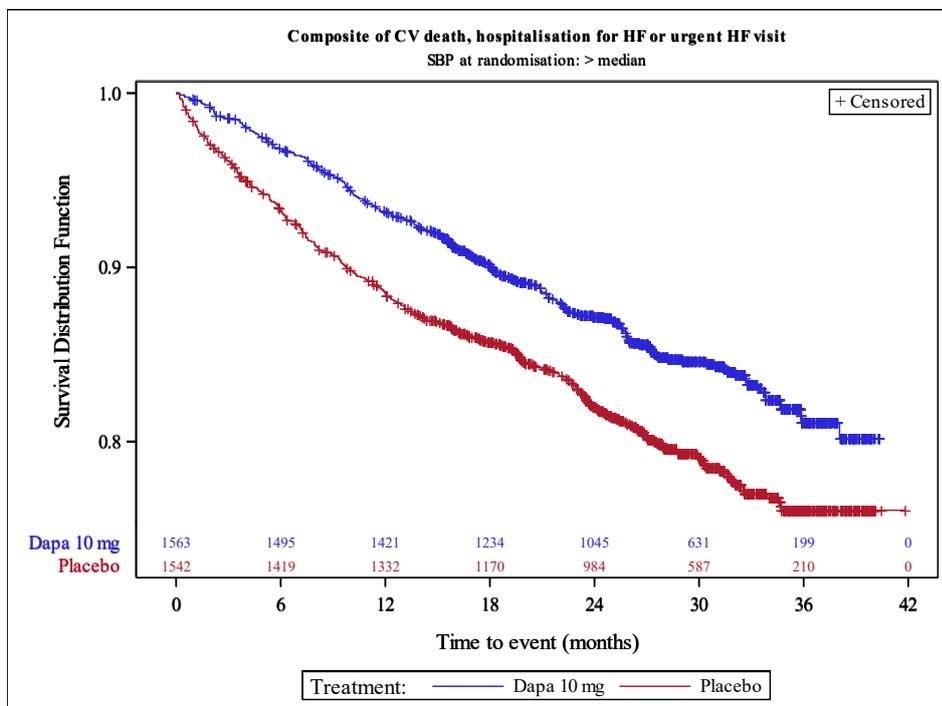


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztbesuch aufgrund von Herzinsuffizienz (SBP > Median)

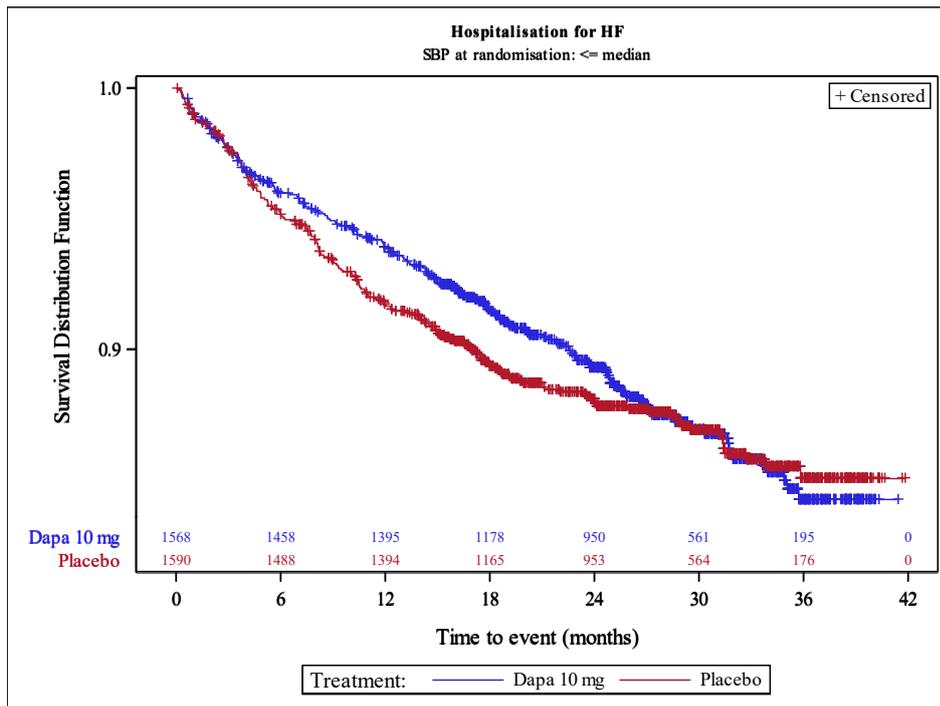


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (SBP ≤ Median)

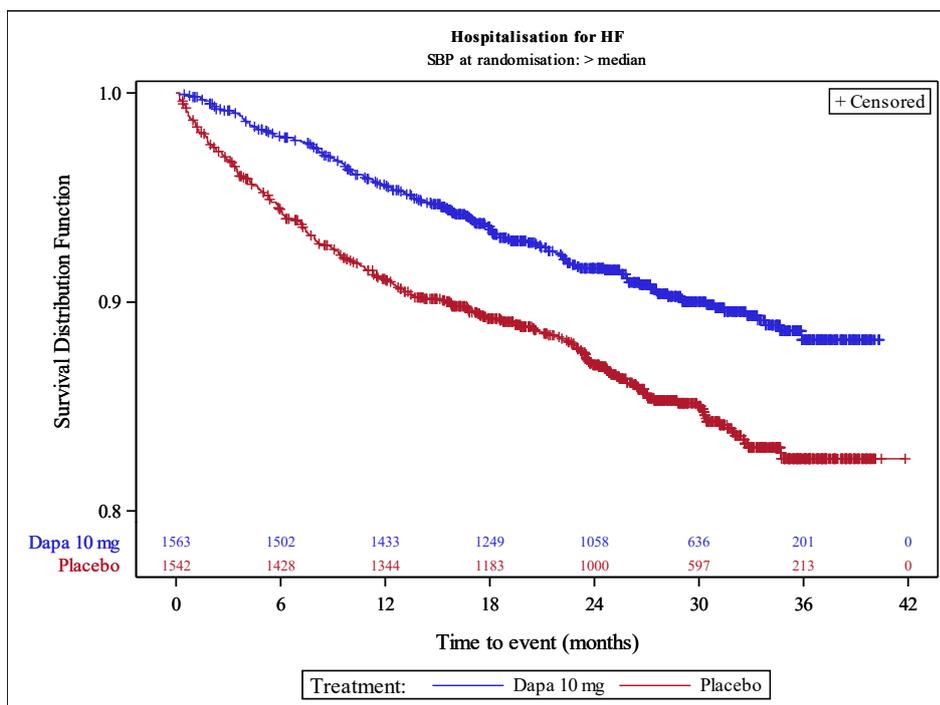


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (SBP > Median)

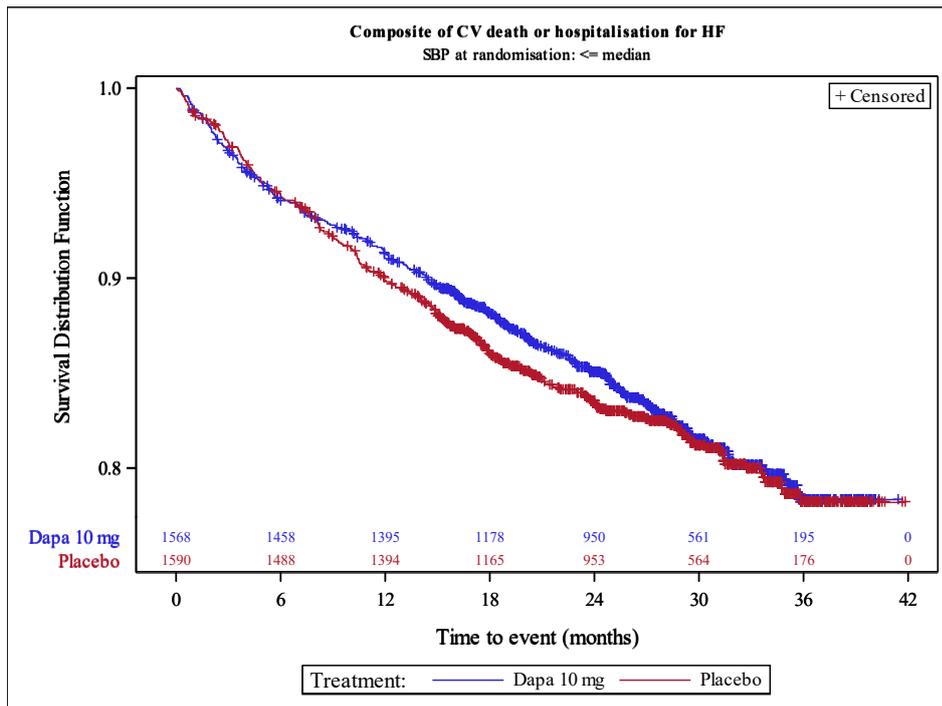


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (SBP ≤ Median)

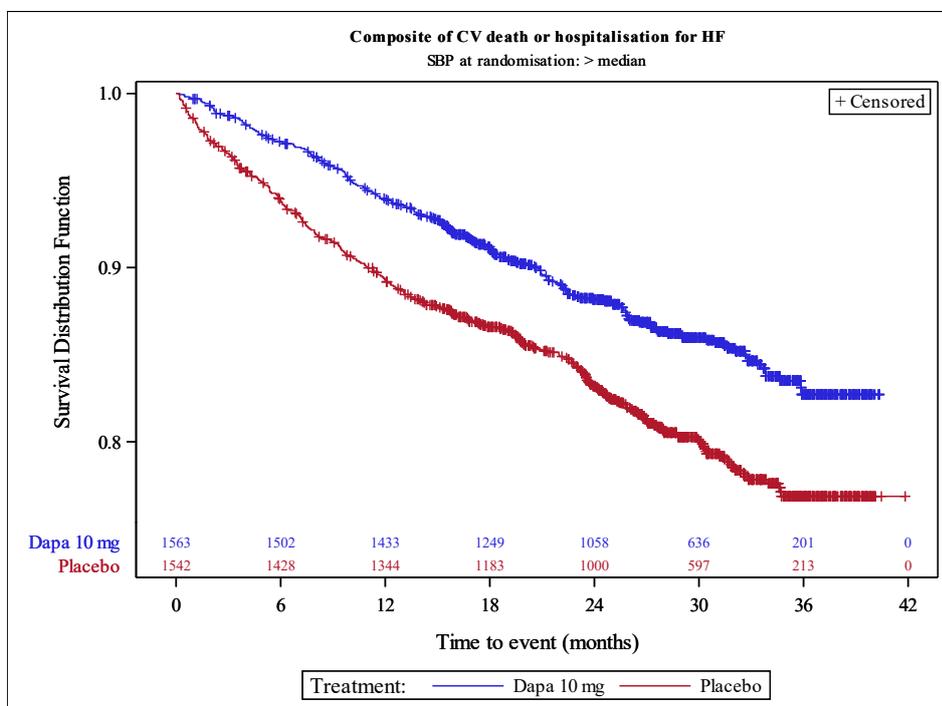


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (SBP > Median)

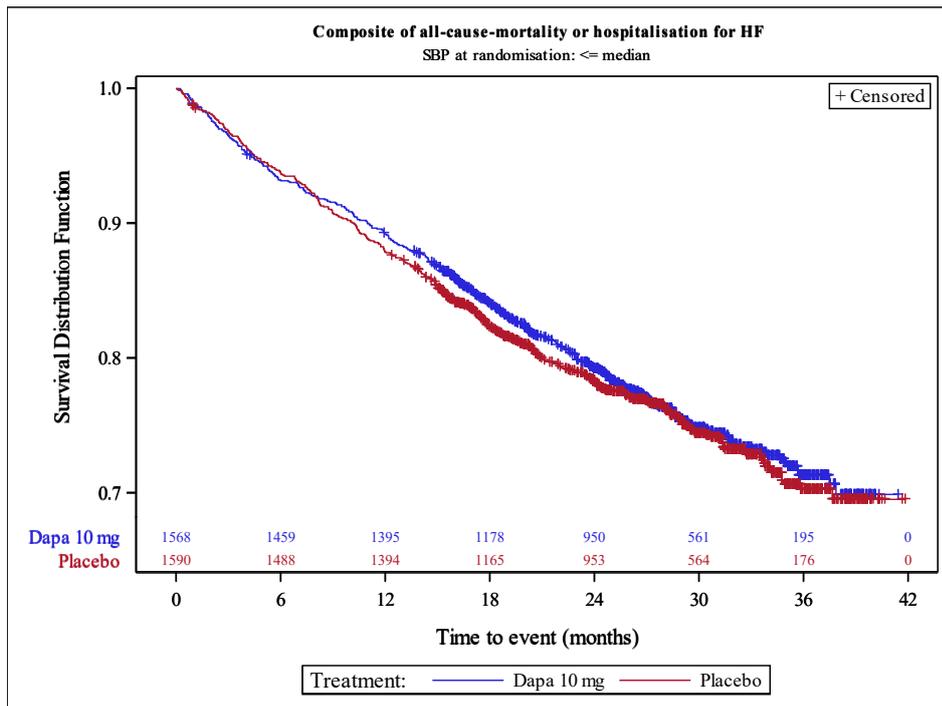


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (SBP ≤ Median)

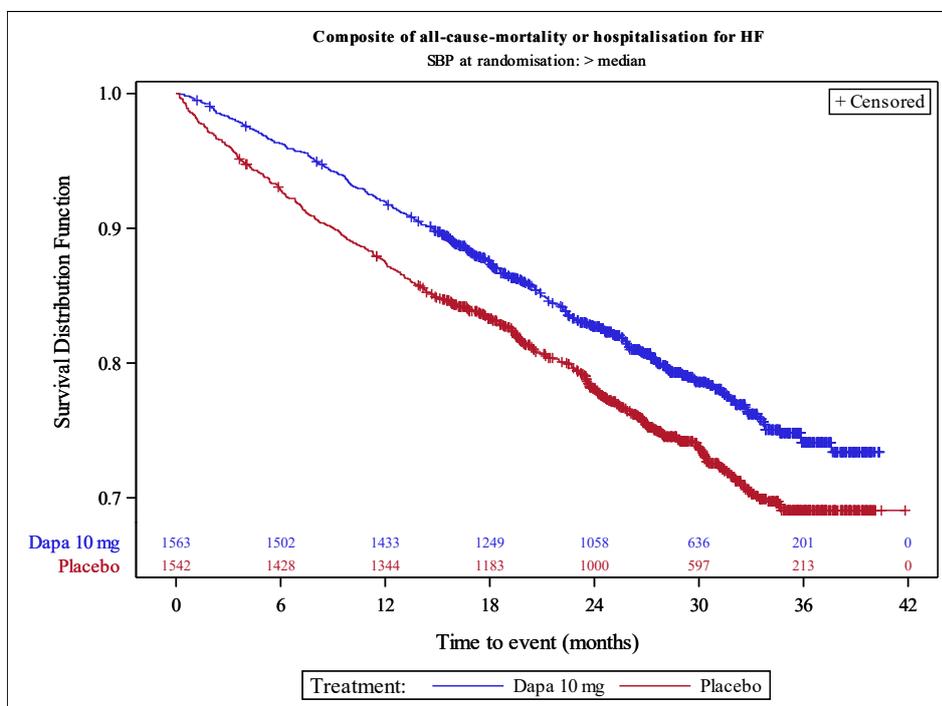


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (SBP > Median)

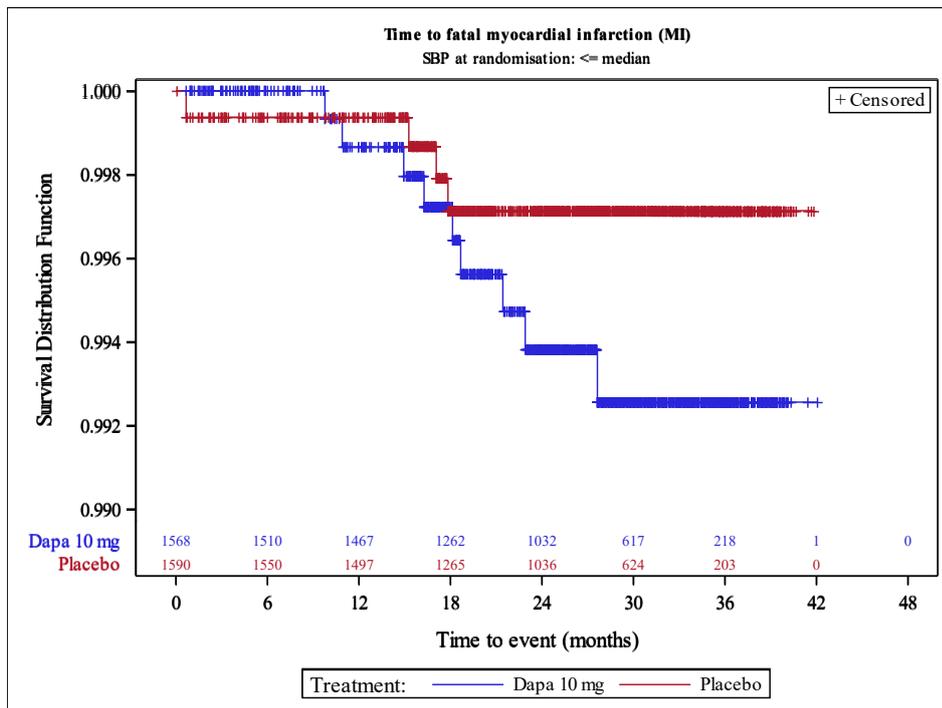


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum tödlichen Myokardinfarkt (SBP ≤ Median)

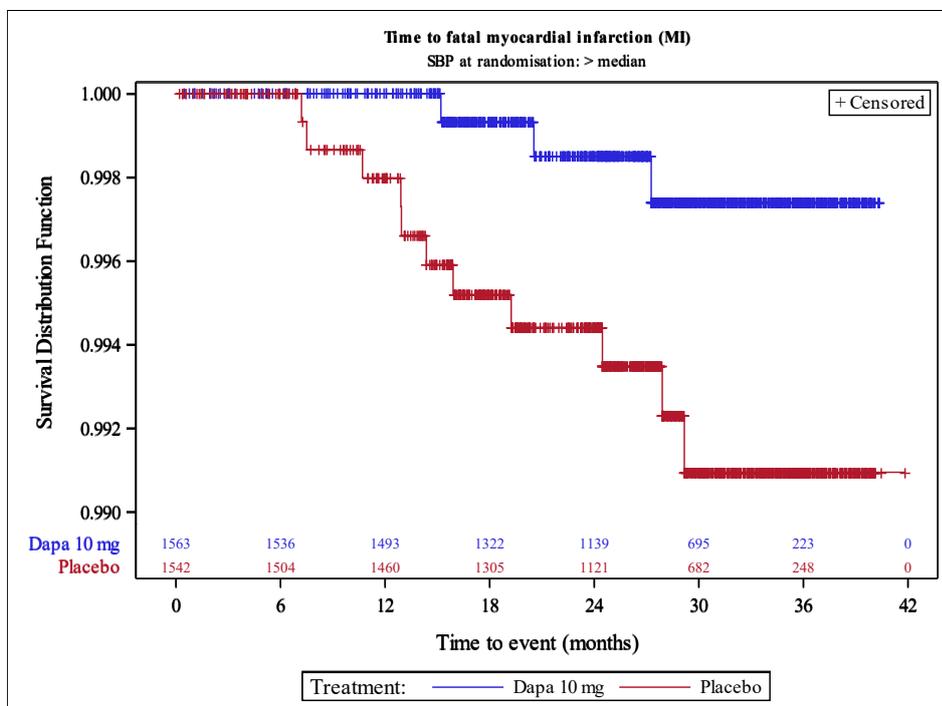


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum tödlichen Myokardinfarkt (SBP > Median)

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

4.3.1.3.2.3 Renale Morbidität – RCT

Tabelle 4-74: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt renale Morbidität – I

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	NYHA-Klasse	LVEF1	NT-proBNP	Randomisiert während Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder höchstens 30 Tage nach Entlassung	eGFR zu Baseline	BMI
Renale Morbidität										
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR	0,0855	0,3295	0,9299	0,7640	0,4797	0,4995	0,1945	0,8070	0,8588	0,2230
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels im Zusammenhang mit eGFR ≤ 45 mL/min/1,73 m ²	0,8957	0,3845	0,9186	0,9536	0,4095	0,4252	0,1305	0,7398	0,9842	0,7543
BMI: Body Mass Index; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association										

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

Tabelle 4-75: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt renale Morbidität – II

Endpunkt	T2DM	SBP	Vorhofflimmern oder - Flattern gemäß EKG- Befund	LVEF2	MRA zu Baseline	ACEi oder ARB zu Baseline	ARNI zu Baseline	Beta Blocker zu Baseline	Diuretika zu Baseline
Renale Morbidität									
Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 50\%$ igen Reduzierung der eGFR	0,4035	0,7871	0,7655	0,2680	0,1522	0,0643	1,0000	0,4285	0,8759
Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels im Zusammenhang mit eGFR ≤ 45 mL/min/1,73 m ²	0,8902	0,7935	0,9823	0,2428	0,1333	0,1475	0,9621	0,4063	0,6007
ACEi: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; SBP: Systolischer Blutdruck; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus									

Für den Endpunkt renale Morbidität zeigt sich in keiner der betrachteten Subgruppen eine Effektmodifikation. Daher wird auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.

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

4.3.1.3.2.4 Hospitalisierung aus jeglichem Grund – RCT

Tabelle 4-76: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Hospitalisierung aus jeglichem Grund – I

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	NYHA-Klasse	LVEFI	NT-proBNP	Randomisiert während Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder höchstens 30 Tage nach Entlassung	eGFR zu Baseline	BMI
Hospitalisierung aus jeglichem Grund										
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aus jeglichem Grund	0,9374	0,9734	0,4569	0,7503	0,7589	0,6568	0,7578	0,0936	0,6989	0,7170
Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aus jeglichem Grund	0,8588	0,4127	0,7201	0,9863	0,2222	0,7287	0,6269	0,1913	0,9497	0,9954
BMI: Body Mass Index; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association										

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

Tabelle 4-77: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Hospitalisierung aus jeglichem Grund – II

Endpunkt	T2DM	SBP	Vorhofflimmern oder - Flattern gemäß EKG- Befund	LVEF2	MRA zu Baseline	ACEi oder ARB zu Baseline	ARNI zu Baseline	Beta Blocker zu Baseline	Diuretika zu Baseline
Hospitalisierung aus jeglichem Grund									
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aus jeglichem Grund	0,2464	0,0099	0,5645	0,5842	0,9820	0,7332	0,7943	0,3555	0,4158
Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aus jeglichem Grund	0,6466	0,2044	0,7234	0,7710	0,6903	0,6597	0,9323	0,5400	0,5220
ACEi: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; EKG: Elektrokardiogramm; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; SBP: Systolischer Blutdruck; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus									

Für den Endpunkt Hospitalisierung aus jeglichem Grund ergibt sich eine Effektmodifikation hinsichtlich des systolischen Blutdrucks. Für die restlichen Subgruppen ergeben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für Hospitalisierung aus jeglichem Grund 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 zur ersten Hospitalisierung aus jeglichem Grund							
SBP							
≤Median	1.568	626 (39,9)	23,07	1.590	600 (37,7)	22,09	1,04 [0,93; 1,16] 0,4820
>Median	1.563	584 (37,4)	20,42	1.542	651 (42,2)	24,37	0,84 [0,75; 0,94] 0,0028
Das HR sowie das zugehörige KI wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung mit Faktor für Behandlungsgruppe. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SBP: Systolischer Blutdruck; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Für Patient:innen mit systolischem Blutdruck >Median ergibt sich bezüglich der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aus jeglichem Grund ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,84 [0,75; 0,94]; p-Wert: 0,0028). Für Patient:innen mit systolischem Blutdruck ≤Median zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,04 [0,93; 1,16]; p-Wert: 0,4820).

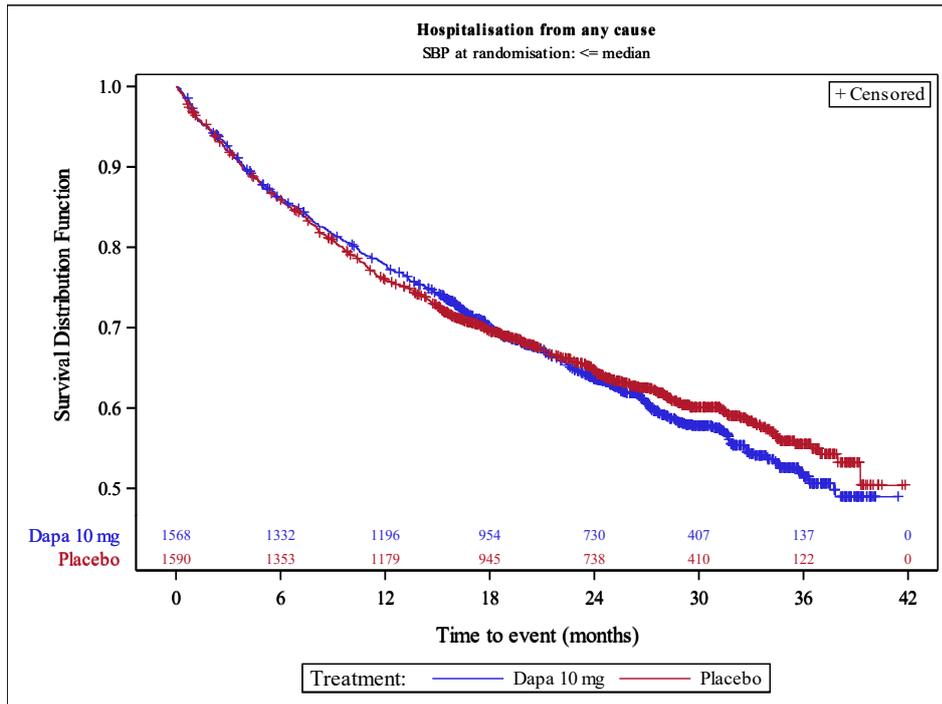


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aus jeglichem Grund (SBP ≤ Median)

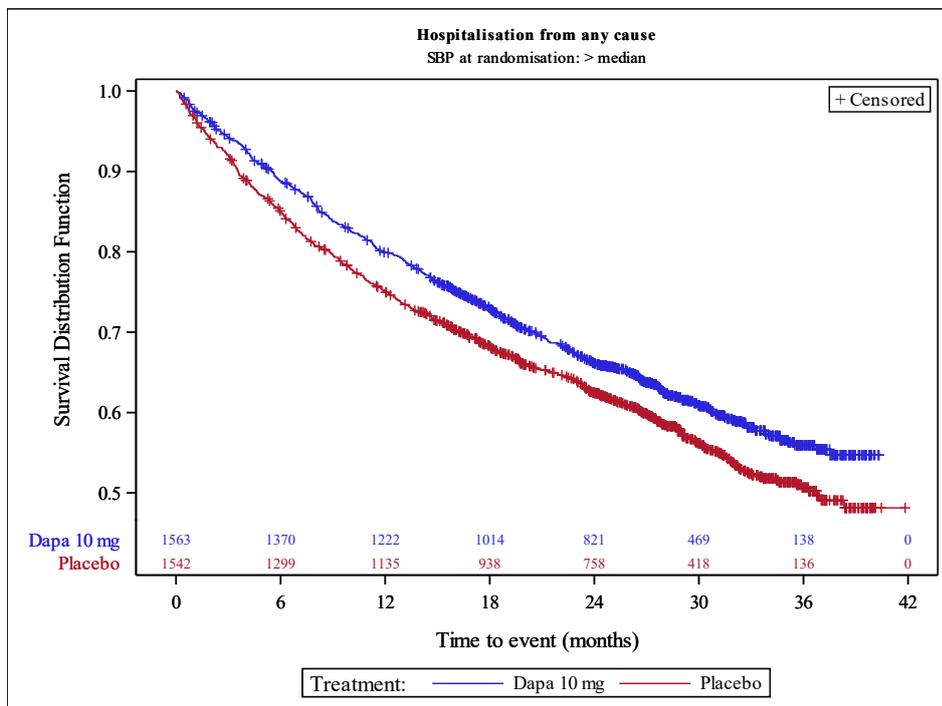


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aus jeglichem Grund (SBP > Median)

4.3.1.3.2.5 PGIS – RCT

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	NYHA-Klasse	LVEFI	NT-proBNP	Randomisiert während Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder höchstens 30 Tage nach Entlassung	eGFR zu Baseline	BMI
PGIS										
Anteil an Patient:innen ohne Verschlechterung im PGIS bis Monat 8	0,5322*	0,8417*	0,8729*	0,9637*	0,8908*	0,3021*	0,1404*	0,2467*	0,4308*	0,0181*
<p>*: Im Fall, dass das logistische Modell nicht konvergiert ist, wurde für den jeweiligen Interaktionstest das Ergebnis ohne Adjustierung dargestellt.</p> <p>BMI: Body Mass Index; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; PGIS: Patient Global Impression of Severity</p>										

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

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

Endpunkt	T2DM	SBP	Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund	LVEF2	MRA zu Baseline	ACEi oder ARB zu Baseline	ARNI zu Baseline	Beta Blocker zu Baseline	Diuretika zu Baseline
PGIS									
Anteil an Patient:innen ohne Verschlechterung im PGIS bis Monat 8	0,0039*	0,3537*	0,2043*	0,3191*	0,8340*	0,4225*	0,4406*	0,7219*	0,2166*
*: Im Fall, dass das logistische Modell nicht konvergiert ist, wurde für den jeweiligen Interaktionstest das Ergebnis ohne Adjustierung dargestellt. ACEi: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; EKG: Elektrokardiogramm; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; PGIS: Patient Global Impression of Severity; SBP: Systolischer Blutdruck; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus									

Für den Endpunkt Anteil an Patient:innen ohne Verschlechterung im PGIS ergeben sich Effektmodifikationen hinsichtlich BMI und T2DM. Für die restlichen Subgruppen ergeben sich keine Effektmodifikationen.

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

Ausprägung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Anteil an Patient:innen ohne Verschlechterung im PGIS bis Monat 8							
BMI							
<30 kg/m ²	1.548	1.260 (81,4)	1.547	1.181 (76,3)	1,07 [1,03; 1,11] 0,0006*	1,33 [1,10; 1,61] 0,0029	0,05 [0,02; 0,08] 0,0006*
≥30 kg/m ²	1.253	973 (77,7)	1.261	982 (77,9)	1,00 [0,96; 1,04] 0,8940*	1,01 [0,83; 1,25] 0,8876	0,00 [-0,03; 0,03] 0,8940*
T2DM							
Ja	1.233	1.006 (81,6)	1.245	938 (75,3)	1,08 [1,04; 1,13] 0,0002*	1,45 [1,20; 1,76] 0,0001*	0,06 [0,03; 0,09] 0,0001*
Nein	1.569	1.228 (78,3)	1.566	1.228 (78,4)	1,00 [0,96; 1,04] 0,9188*	0,99 [0,84; 1,17] 0,6833*	0,00 [-0,03; 0,03] 0,9188*
*: Im Fall, dass das logistische Modell nicht konvergiert ist, wurde für den jeweiligen Effektschätzer das Ergebnis ohne Adjustierung dargestellt.							
a: 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.							
BMI: Body Mass Index; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Für Patient:innen mit BMI <30kg/m² (RR [95%-KI]: 1,07 [1,03; 1,11]; p-Wert: 0,0006) und Patient:innen mit T2DM (RR [95%-KI]: 1,08 [1,04; 1,13]; p-Wert: 0,0002) ergeben sich bezüglich des Anteils an Patient:innen ohne Verschlechterung im PGIS bis Monat 8 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin+SoC. Für Patient:innen mit BMI ≥30kg/m² (RR [95%-KI]: 1,00 [0,96; 1,04]; p-Wert: 0,8940) und Patient:innen ohne T2DM (RR [95%-KI]: 1,00 [0,96; 1,04]; p-Wert: 0,9188) zeigen sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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

4.3.1.3.2.6 EQ-5D VAS – RCT

Tabelle 4-82: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D VAS – I

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	NYHA-Klasse	LVEFI	NT-proBNP	Randomisiert während Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder höchstens 30 Tage nach Entlassung	eGFR zu Baseline	BMI
EQ-5D VAS										
EQ-5D VAS (Verschlechterung um 15 Punkte bis Monat 8)	0,7461*	0,0378*	0,0593*	0,1259*	0,8207*	0,4136*	0,6759*	0,8937*	0,5290*	0,4280*
EQ5D VAS (Verbesserung um 15 Punkte bis Monat 8)	0,1392*	0,0511*	0,3264*	0,7155*	0,0498*	0,3172*	0,8676*	0,3547*	0,3037*	0,8102*
*: Im Fall, dass das logistische Modell nicht konvergiert ist, wurde für den jeweiligen Interaktionstest das Ergebnis ohne Adjustierung dargestellt. BMI: Body Mass Index; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions - visuelle Analogskala; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association										

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

Tabelle 4-83: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt EQ-5D VAS – II

Endpunkt	T2DM	SBP	Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund	LVEF2	MRA zu Baseline	ACEi oder ARB zu Baseline	ARNI zu Baseline	Beta Blocker zu Baseline	Diuretika zu Baseline
EQ-5D VAS									
EQ-5D VAS (Verschlechterung um 15 Punkte bis Monat 8)	0,8549*	0,0456*	0,3041*	0,9099*	0,3227*	0,6133*	0,7108*	0,9742*	0,9054*
EQ-5D VAS (Verbesserung um 15 Punkte bis Monat 8)	0,8372*	0,1496*	0,7501*	0,2826*	0,7301*	0,8797*	0,5954*	0,1314*	0,6655*
*: Im Fall, dass das logistische Modell nicht konvergiert ist, wurde für den jeweiligen Interaktionstest das Ergebnis ohne Adjustierung dargestellt. ACEi: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; EKG: Elektrokardiogramm; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; SBP: Systolischer Blutdruck; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus									

Für die EQ-5D VAS ergeben sich Effektmodifikationen hinsichtlich Geschlecht, NYHA-Klasse und systolischer Blutdruck. Für die restlichen Subgruppen ergeben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus- prägung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
EQ-5D VAS (Verschlechterung um 15 Punkte bis Monat 8)							
Geschlecht							
Männlich	1.227	130 (10,6)	1.199	159 (13,3)	0,80 [0,65; 0,99] 0,0417	0,77 [0,60; 1,00] 0,0461	-0,03 [-0,05; 0,00] 0,0427*
Weiblich	849	112 (13,2)	903	105 (11,6)	1,13 [0,88; 1,46] 0,3209*	1,11 [0,83; 1,50] 0,4833	0,02 [-0,02; 0,05] 0,3213*
SBP							
≤Median	1.031	105 (10,2)	1.079	141 (13,1)	0,78 [0,61; 0,99] 0,0399*	0,76 [0,58; 1,00] 0,0527	-0,03 [-0,06; 0,00] 0,0384*
>Median	1.045	137 (13,1)	1.023	123 (12,0)	1,09 [0,87; 1,37] 0,4564*	1,05 [0,80; 1,38] 0,6983	0,01 [-0,02; 0,04] 0,4559*
EQ-5D VAS (Verbesserung um 15 Punkte bis Monat 8)							
NYHA-Klasse							
II	1.567	375 (23,9)	1.628	372 (22,9)	1,05 [0,92; 1,19] 0,4705*	1,09 [0,92; 1,30] 0,3029	0,02 [-0,01; 0,05] 0,1979
III oder IV	509	162 (31,8)	473	113 (23,9)	1,33 [1,09; 1,64] 0,0061*	1,66 [1,21; 2,26] 0,0016	0,08 [0,02; 0,14] 0,0053*
*: Im Fall, dass das logistische Modell nicht konvergiert ist, wurde für den jeweiligen Effektschätzer das Ergebnis ohne Adjustierung dargestellt.							
a: 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.							
EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions - visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; NYHA: New York Heart Association; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SBP: Systolischer Blutdruck; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Für männliche Patienten (RR [95%-KI]: 0,80 [0,65; 0,99]; p-Wert: 0,0417) und Patient:innen mit systolischem Blutdruck ≤Median (RR [95%-KI]: 0,78 [0,61; 0,99]; p-Wert: 0,0399) ergeben sich bezüglich des Anteils an Patient:innen mit Verschlechterung in der EQ-5D VAS um 15 Punkte bis Monat 8 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin+SoC. Für weibliche Patientinnen (RR [95%-KI]: 1,13 [0,88; 1,46]; p-Wert: 0,3209) und Patient:innen mit systolischem Blutdruck >Median (RR [95%-KI]:

1,09 [0,87; 1,37]; p-Wert: 0,4564) zeigen sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich des Anteils an Patient:innen mit Verbesserung um 15 Punkte in der EQ-5D VAS bis Monat 8 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC für Patient:innen mit NYHA-Klasse III oder IV (RR [95%-KI]: 1,33 [1,09; 1,64]; p-Wert: 0,0061). Für Patient:innen mit NYHA-Klasse II zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,05 [0,92; 1,19]; p-Wert: 0,4705).

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

4.3.1.3.2.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Tabelle 4-85: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – I

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	NYHA-Klasse	LVEFI	NT-proBNP	Randomisiert während Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder höchstens 30 Tage nach Entlassung	eGFR zu Baseline	BMI
Gesundheitsbezogene Lebensqualität										
KCCQ-TSS (Verbesserung um 15 Punkte bis Monat 8)	0,9342*	0,9209*	0,7626*	0,4966*	0,1339*	0,1989*	0,2093*	0,1977*	0,6067*	0,8110*
KCCQ-TSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis Monat 8)	0,8454	0,5181	0,8125	0,8311	0,0638	0,9198	0,4782	0,2265	0,9303	0,6230
KCCQ-OSS (Verbesserung um 15 Punkte bis Monat 8)	0,2390*	0,0195*	0,9620*	0,8981*	0,2647*	0,0436*	0,2485*	0,0839*	0,5887*	0,9520*
KCCQ-OSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis Monat 8)	0,2102	0,3535	0,6409	0,5644	0,6115	0,2879	0,8318	0,8560	0,3002	0,4088
KCCQ-CSS (Verbesserung um 15 Punkte bis Monat 8)	0,4222*	0,0551*	0,9062*	0,9280*	0,0542*	0,0380*	0,2622*	0,1394*	0,8917*	0,8763*
KCCQ-CSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis Monat 8)	0,7871	0,1379	0,6532	0,7191	0,5022	0,5740	0,5009	0,3884	0,9598	0,3202

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	NYHA-Klasse	LVEF1	NT-proBNP	Randomisiert während Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder höchstens 30 Tage nach Entlassung	eGFR zu Baseline	BMI
*: Im Fall, dass das logistische Modell nicht konvergiert ist, wurde für den jeweiligen Interaktionstest das Ergebnis ohne Adjustierung dargestellt. BMI: Body Mass Index; CSS: Clinical Summary Score; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; OSS: Overall Summary Score; TSS: Total Symptom Score										

Tabelle 4-86: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – II

Endpunkt	T2DM	SBP	Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund	LVEF2	MRA zu Baseline	ACEi oder ARB zu Baseline	ARNI zu Baseline	Beta Blocker zu Baseline	Diuretika zu Baseline
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
KCCQ-TSS (Verbesserung um 15 Punkte bis Monat 8)	0,0794*	0,3195*	0,6665*	0,1835*	0,5078*	0,2416*	0,0231*	0,2537*	0,0590*

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

Endpunkt	T2DM	SBP	Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund	LVEF2	MRA zu Baseline	ACEi oder ARB zu Baseline	ARNI zu Baseline	Beta Blocker zu Baseline	Diuretika zu Baseline
KCCQ-TSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis Monat 8)	0,2759	0,8524	0,4088	0,7225	0,1668	0,0116	0,3792	0,6385	0,7670
KCCQ-OSS (Verbesserung um 15 Punkte bis Monat 8)	0,1940*	0,2527*	0,3611*	0,0121*	0,9216*	0,3817*	0,5487*	0,2371*	0,0051*
KCCQ-OSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis Monat 8)	0,0165	0,9300	0,7043	0,3403	0,6199	0,3092	0,3258	0,9157	0,0491
KCCQ-CSS (Verbesserung um 15 Punkte bis Monat 8)	0,2104*	0,3552*	0,8537*	0,0710*	0,7443*	0,2922*	0,2728*	0,2223*	0,3174*
KCCQ-CSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis Monat 8)	0,2503	0,5739	0,6890	0,7141	0,7188	0,2735	0,2978	0,6698	0,6781
<p>*: Im Fall, dass das logistische Modell nicht konvergiert ist, wurde für den jeweiligen Interaktionstest das Ergebnis ohne Adjustierung dargestellt. ACEi: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor; CSS: Clinical Summary Score; EKG: Elektrokardiogramm; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; OSS: Overall Summary Score; SBP: Systolischer Blutdruck; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; TSS: Total Symptom Score</p>									

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich Effektmodifikationen hinsichtlich LVEF, Geschlecht, T2DM, ACEi oder ARB, ARNI und Diuretika. Für die restlichen Subgruppen ergeben sich keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus- prägung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
KCCQ-TSS (Verbesserung um 15 Punkte bis Monat 8)							
ARNI zu Baseline							
Ja	149	26 (17,4)	125	33 (26,4)	0,66 [0,42; 1,04] 0,0749*	0,68 [0,34; 1,33] 0,2578	-0,09 [-0,19; 0,01] 0,0747*
Nein	2.652	849 (32,0)	2.680	759 (28,3)	1,13 [1,04; 1,23] 0,0033*	1,18 [1,03; 1,36] 0,0209	0,04 [0,01; 0,06] 0,0033*
KCCQ-TSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis Monat 8)							
ACEi oder ARB zu Baseline							
Ja	2.037	163 (8,0)	2.059	272 (13,2)	0,62 [0,52; 0,74] <0,0001	0,57 [0,46; 0,70] <0,0001	-0,05 [-0,07; -0,03] <0,0001*
Nein	764	91 (11,9)	746	94 (12,6)	0,94 [0,72; 1,23] 0,6535	0,93 [0,68; 1,26] 0,6294	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,6829*
KCCQ-OSS (Verbesserung um 15 Punkte bis Monat 8)							
Geschlecht							
Männlich	1.630	419 (25,7)	1.608	401 (24,9)	1,03 [0,92; 1,16] 0,6155*	0,99 [0,82; 1,19] 0,9161	0,01 [-0,02; 0,04] 0,6154*
Weiblich	1.171	375 (32,0)	1.197	302 (25,2)	1,27 [1,12; 1,44] 0,0003*	1,38 [1,12; 1,69] 0,0020	0,07 [0,03; 0,10] 0,0002*
LVEF							
≤49	959	248 (25,9)	950	254 (26,7)	0,97 [0,83; 1,12] 0,6636*	0,97 [0,77; 1,23] 0,8084	-0,01 [-0,05; 0,03] 0,6636*
50-59	1.017	310 (30,5)	1.009	251 (24,9)	1,23 [1,06; 1,41] 0,0050*	1,27 [1,01; 1,59] 0,0425	0,06 [0,02; 0,09] 0,0047*
≥60	825	236 (28,6)	846	198 (23,4)	1,22 [1,04; 1,44] 0,0156*	1,25 [0,97; 1,61] 0,0819	0,05 [0,01; 0,09] 0,0152*
LVEF							
≤49	959	248 (25,9)	950	254 (26,7)	0,97 [0,83; 1,12] 0,6636*	0,97 [0,77; 1,23] 0,8084	-0,01 [-0,05; 0,03] 0,6636*

Ausprägung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
≥50	1.842	546 (29,6)	1.855	449 (24,2)	1,22 [1,10; 1,36] 0,0002*	1,26 [1,06; 1,49] 0,0072	0,05 [0,03; 0,08] 0,0002*
Diuretika zu Baseline							
Ja	2.500	694 (27,8)	2.504	642 (25,6)	1,08 [0,99; 1,19] 0,0901*	1,10 [0,95; 1,27] 0,2107	0,02 [0,00; 0,05] 0,0898*
Nein	301	100 (33,2)	301	61 (20,3)	1,64 [1,24; 2,16] 0,0004*	1,77 [1,14; 2,75] 0,0113	0,13 [0,06; 0,20] 0,0003*
KCCQ-OSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis Monat 8)							
T2DM							
Ja	1.231	93 (7,6)	1.243	142 (11,4)	0,67 [0,53; 0,86] 0,0018	0,63 [0,48; 0,83] 0,0012*	-0,04 [-0,06; -0,02] 0,0010*
Nein	1.570	141 (9,0)	1.562	140 (9,0)	1,01 [0,81; 1,26] 0,9202	1,00 [0,78; 1,28] 0,9059*	0,00 [-0,02; 0,02] 0,9859*
Diuretika zu Baseline							
Ja	2.500	209 (8,4)	2.504	264 (10,5)	0,80 [0,67; 0,95] 0,0103	0,77 [0,64; 0,94] 0,0085	-0,02 [-0,04; -0,01] 0,0083*
Nein	301	25 (8,3)	301	18 (6,0)	1,45 [0,81; 2,60] 0,2056	1,50 [0,80; 2,83] 0,2077	0,02 [-0,02; 0,06] 0,2675*
KCCQ-CSS (Verbesserung um 15 Punkte bis Monat 8)							
LVEF							
≤49	959	262 (27,3)	950	261 (27,5)	0,99 [0,86; 1,15] 0,9400*	1,02 [0,81; 1,29] 0,8632	0,00 [-0,04; 0,04] 0,9400*
50-59	1.017	297 (29,2)	1.009	274 (27,2)	1,08 [0,94; 1,24] 0,3059*	1,02 [0,81; 1,28] 0,8800	0,02 [-0,02; 0,06] 0,3055*
≥60	825	253 (30,7)	846	198 (23,4)	1,31 [1,12; 1,54] 0,0009*	1,41 [1,10; 1,80] 0,0062	0,07 [0,03; 0,12] 0,0008*

Aus- prägung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
<p>*: Im Fall, dass das logistische Modell nicht konvergiert ist, wurde für den jeweiligen Effektschätzer das Ergebnis ohne Adjustierung dargestellt.</p> <p>a: 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>ACEi: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor; CSS: Clinical Summary Score; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; 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</p>							

Für die folgenden Endpunkte und Subgruppen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin+SoC:

- KCCQ-TSS (Verbesserung um 15 Punkte bis Monat 8)
 - Patient:innen ohne ARNI zu Studienbeginn (RR [95%-KI]: 1,13 [1,04; 1,23]; p-Wert: 0,0033)
- KCCQ-TSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis Monat 8)
 - Patient:innen mit ACEi oder ARB zu Studienbeginn (RR [95%-KI]: 0,62 [0,52; 0,74]; p-Wert: <0,0001)
- KCCQ-OSS (Verbesserung um 15 Punkte bis Monat 8)
 - Weibliche Patientinnen (RR [95%-KI]: 1,27 [1,12; 1,44]; p-Wert: 0,0003)
 - Patient:innen mit LFEV zwischen 50-59 (RR [95%-KI]: 1,23 [1,06; 1,41]; p-Wert: 0,0050)
 - Patient:innen mit LFEV ≥ 60 (RR [95%-KI]: 1,22 [1,04; 1,44]; p-Wert: 0,0156)
 - Patient:innen mit LFEV ≥ 50 (RR [95%-KI]: 1,22 [1,10; 1,36]; p-Wert: 0,0002)
 - Patient:innen ohne Diuretika zu Studienbeginn (RR [95%-KI]: 1,64 [1,24; 2,16]; p-Wert: 0,0004)
- KCCQ-OSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis Monat 8)
 - Patient:innen mit T2DM (RR [95%-KI]: 0,67 [0,53; 0,86]; p-Wert: 0,0018)
 - Patient:innen mit Diuretika zu Studienbeginn (RR [95%-KI]: 0,80 [0,67; 0,95]; p-Wert: 0,0103)
- KCCQ-CSS (Verbesserung um 15 Punkte bis Monat 8)

- Patient:innen mit LFEV ≥ 60 (RR [95%-KI]: 1,31 [1,12; 1,54]; p-Wert: 0,0009)

Für die weiteren Endpunkte und Subgruppen ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Effektmodifikationen werden daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

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

4.3.1.3.2.8 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-88: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse - I

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	NYHA-Klasse	LVEFI	NT-proBNP	Randomisiert während Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder höchstens 30 Tage nach Entlassung	eGFR zu Baseline	BMI
Unerwünschte Ereignisse										
Gesamtrate UE	0,6938	0,0233	0,2982	0,8949	0,2817	0,8436	0,5338	0,3879	0,6069	0,3664
Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	0,9809	0,0019	0,1967	0,5512	0,9090	0,4500	0,6133	0,2259	0,8670	0,1791
Gesamtrate SUE	0,8482	0,5044	0,4441	0,8358	0,6627	0,9705	0,7189	0,1846	0,5382	0,4848
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	0,5701	0,1284	0,0319	0,6356	0,5194	0,9951	0,5432	0,1316	0,5103	0,2351
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von COVID-19-assoziierten Ereignissen)	0,9217	0,8987	0,6237	0,8263	0,7935	0,6998	0,9431	0,4031	0,5568	0,9798
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von milden/moderaten COVID-19-assoziierten Ereignissen)	0,6133	0,9717	0,6695	0,8992	0,6610	0,6882	0,9829	0,3037	0,7576	0,9673

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	NYHA-Klasse	LVEF1	NT-proBNP	Randomisiert während Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder höchstens 30 Tage nach Entlassung	eGFR zu Baseline	BMI
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen und milden/moderaten COVID-19-assoziierten Ereignissen)	0,8645	0,3111	0,1152	0,8559	0,4945	0,8440	0,5478	0,2256	0,8739	0,7859
Gesamtrate schwerer UE	0,3681	0,7959	0,4891	0,9570	0,7155	0,6849	0,8186	0,5733	0,7095	0,4806
Gesamtrate nicht-schwerer UE	0,7743	0,0123	0,3547	0,6810	0,5053	0,4355	0,7613	0,0876	0,5424	0,0759
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE	0,9504	0,0805	0,0638	0,0141	0,6397	0,2566	0,0927	0,1133	0,1199	0,5839
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund SUE	0,7558	0,4772	0,0127	0,0004	0,3163	0,8045	0,2691	0,9397	0,5294	0,5384
UE, die zum Tod führen	0,5960	0,6732	0,4514	0,6122	0,8845	0,5212	0,9547	0,8121	0,7200	0,4937
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse										
UE, die zur Amputation führen	0,4217	0,4330	0,1981	0,4205	0,2909	0,8221	0,4875	0,8547	0,8346	0,2958
Diabetische Ketoazidosen	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	NYHA-Klasse	LVEF1	NT-proBNP	Randomisiert während Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder höchstens 30 Tage nach Entlassung	eGFR zu Baseline	BMI
UE, die mit der Gefahr der Amputation einer unteren Extremität einhergehen	0,9218	0,9676	0,6990	0,8374	0,0919	0,6523	0,6003	0,9436	0,6685	0,6561
Schwere Hypoglykämien	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	0,2637	0,4686	NB ^a
Renale Ereignisse (SUE und Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE)	0,6481	0,5819	0,8355	0,5402	0,3814	0,0214	0,8652	0,5913	0,8769	0,9292
Volumendepletion (SUE und Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE)	0,0237	0,4406	0,0349	0,2191	0,5616	0,3653	0,8640	0,6850	0,4131	0,5091
UE nach SOC und PT										
SOC: Herzerkrankungen	0,3742	0,4188	0,6496	0,5042	0,9877	0,6462	0,4161	0,7982	0,8716	0,3737
PT: Vorhofflimmern	0,3465	0,4565	0,1280	0,6424	0,6640	0,4581	0,1539	0,6261	0,7549	0,9071
PT: Herzinsuffizienz	0,6072	0,7496	0,3689	0,5842	0,7865	0,3736	0,5310	0,2088	0,9960	0,5416
PT: Stauungsinsuffizienz	0,0876	0,3115	0,1666	0,8261	0,1901	0,0486	0,6582	0,2927	0,8249	0,8566
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,1650	0,7167	0,2706	0,9495	0,2565	0,1046	0,4059	0,0607	0,0168	0,5355

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	NYHA-Klasse	LVEF1	NT-proBNP	Randomisiert während Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder höchstens 30 Tage nach Entlassung	eGFR zu Baseline	BMI
PT: Ödem peripher	0,8268	0,6996	0,1663	0,0558	0,1608	0,7115	0,8673	0,6133	0,9543	0,7610
PT: COVID-19	0,9246	0,0626	0,3755	0,1483	0,9468	0,9955	0,0168	0,5930	0,6134	0,1312
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,9189	0,4879	0,3546	0,3151	0,2583	0,8229	0,0574	0,9573	0,9071	0,7201
PT: Hyperurikämie	0,2911	0,2173	0,5262	0,9558	0,5019	0,4990	0,1055	0,4613	0,1202	0,4985
SUE nach SOC und PT										
SOC: Herzerkrankungen	0,9674	0,9900	0,6961	0,3050	0,7001	0,9396	0,5404	0,8336	0,6888	0,9920
PT: Herzinsuffizienz	0,2265	0,8201	0,3116	0,6054	0,4668	0,4781	0,3086	0,2325	0,5302	0,8118
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,6146	0,1093	0,1611	0,2856	0,1213	0,4510	0,3202	0,3065	0,1434	0,3211
PT: COVID-19	0,9246	0,0626	0,3755	0,1483	0,9468	0,9955	0,0168	0,5930	0,6134	0,1312
Nicht schwere UE nach SOC und PT										
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,7490	0,8194	0,4837	0,1113	0,5751	0,0644	0,0470	0,3480	0,0737	0,0213
SOC: Herzerkrankungen	0,3626	0,0473	0,2105	0,4813	0,5888	0,3290	0,0879	0,4367	0,7043	0,1424
PT: Herzinsuffizienz	0,3699	0,6163	0,6544	0,7787	0,7909	0,4356	0,4025	0,5106	0,7647	0,2138

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	NYHA-Klasse	LVEF1	NT-proBNP	Randomisiert während Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder höchstens 30 Tage nach Entlassung	eGFR zu Baseline	BMI
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,0917	0,7488	0,5792	0,7761	0,3817	0,0629	0,6284	0,0983	0,0028	0,5197
PT: Ödem peripher	0,7496	0,6018	0,1786	0,0678	0,0975	0,8099	0,9346	0,6415	0,9765	0,8407
PT: COVID-19	0,5441	0,1885	0,5952	0,5382	0,6950	0,8175	0,1192	0,9568	0,2728	0,4992
PT: Hyperurikämie	0,2911	0,2173	0,5262	0,9558	0,5019	0,4990	0,1055	0,4613	0,1202	0,4985
<p>*: Im Fall, dass das logistische Modell nicht konvergiert ist, wurde für den jeweiligen Interaktionstest das Ergebnis ohne Adjustierung dargestellt.</p> <p>a: Die Subgruppenanalyse wird nicht dargestellt, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>BMI: Body Mass Index; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NB: Nicht berechenbar; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>										

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

Tabelle 4-89: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse – II

Endpunkt	T2DM	SBP	Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund	LVEF2	MRA zu Baseline	ACEi oder ARB zu Baseline	ARNI zu Baseline	Beta Blocker zu Baseline	Diuretika zu Baseline
Unerwünschte Ereignisse									
Gesamtrate UE	0,0246*	0,0969	0,4643	0,7658	0,8635	0,8254	0,6393	0,5637	0,5253
Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	0,1020*	0,2777	0,5368	0,7384	0,8651	0,7366	0,5193	0,5184	0,7309
Gesamtrate SUE	0,4964*	0,0694	0,2501	0,9179	0,6405	0,5966	0,6379	0,6827	0,5135
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)	0,9324*	0,1207	0,8870	0,9341	0,2439	0,4735	0,9928	0,2206	0,1173
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von COVID-19- assoziierten Ereignissen)	0,3967*	0,0165	0,3000	0,9327	0,8730	0,8157	0,8652	0,7772	0,8502
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von milden/moderaten COVID-19-assoziierten Ereignissen)	0,3463*	0,0288	0,4611	0,7768	0,7560	0,6629	0,9167	0,6414	0,7136
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen und milden/moderaten COVID-19-assoziierten Ereignissen)	0,6422*	0,0909	0,5396	0,7100	0,2961	0,4103	0,3937	0,1682	0,1984

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

Endpunkt	T2DM	SBP	Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund	LVEF2	MRA zu Baseline	ACEi oder ARB zu Baseline	ARNI zu Baseline	Beta Blocker zu Baseline	Diuretika zu Baseline
Gesamtrate schwerer UE	0,3717*	0,3842	0,4921	0,7139	0,3623	0,9003	0,3413	0,9579	0,7854
Gesamtrate nicht-schwerer UE	0,3336*	0,1923	0,5718	0,6910	0,7627	0,2596	0,9679	0,6807	0,2918
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE	0,2434*	0,5611	0,4759	0,3814	0,2972	0,6837	0,1605	0,0666	0,4444
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund SUE	0,4202*	0,3343	0,8393	0,6032	0,3213	0,9530	0,7920	0,1060	0,5265
UE, die zum Tod führen	0,7954*	0,9589	0,4304	0,7084	0,6069	0,9067	0,4150	0,1245	0,8612
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse									
UE, die zur Amputation führen	0,6267*	0,6236	0,4696	0,8257	0,1688	0,5049	0,2218	0,2861	0,2951
Diabetische Ketoazidosen	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a	NB ^a
UE, die mit der Gefahr der Amputation einer unteren Extremität einhergehen	0,8114*	0,5652	0,3444	0,6872	0,4582	0,7948	0,2317	0,1953	0,7055
Schwere Hypoglykämien	0,2847*	0,7348	NB ^a	0,8266	0,1579	0,2583	1,0000	1,0000	0,9290
Renale Ereignisse (SUE und Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE)	0,6191*	0,7306	0,7970	0,0071	0,2675	0,1028	0,0571	0,4721	0,4958

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

Endpunkt	T2DM	SBP	Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund	LVEF2	MRA zu Baseline	ACEi oder ARB zu Baseline	ARNI zu Baseline	Beta Blocker zu Baseline	Diuretika zu Baseline
Volumendepletion (SUE und Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE)	0,2376*	0,7025	0,5657	0,1812	0,1739	0,1000	0,1605	0,5087	0,0363
UE nach SOC und PT									
SOC: Herzerkrankungen	0,2974*	0,0225	0,4510	0,8801	0,5686	0,8152	0,8425	0,6731	0,8981
PT: Vorhofflimmern	0,9311*	0,2606	0,7106	0,4622	0,9013	0,7459	0,7582	0,4977	0,0362
PT: Herzinsuffizienz	0,8025*	0,0701	0,5956	0,1668	0,2225	0,8656	0,5119	0,6449	0,2200
PT: Stauungsinsuffizienz	0,5187*	0,1564	0,2139	0,0290	0,2285	0,7250	0,7638	0,7192	0,2841
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,5870*	0,4719	0,6115	0,1569	0,5686	0,0153	0,5360	0,7195	0,1117
PT: Ödem peripher	0,1402*	0,7941	0,4934	0,4127	0,4365	0,9015	0,8263	0,5368	0,4815
PT: COVID-19	0,4246*	0,8804	0,2025	0,9197	0,5959	0,7528	0,0373	0,4936	0,1511
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,8998*	0,1982	0,4094	0,5519	0,3408	0,1255	0,5273	0,5784	0,5712
PT: Hyperurikämie	0,8130*	0,4623	0,6076	0,2575	0,1081	0,5816	0,1803	0,6907	0,0999
SUE nach SOC und PT									
SOC: Herzerkrankungen	0,7631*	0,1130	0,4982	0,7234	0,7588	0,8163	0,8118	0,7227	0,7391
PT: Herzinsuffizienz	0,6287*	0,2990	0,6706	0,2504	0,3377	0,9972	0,4018	0,7107	0,5737
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,3097*	0,5432	0,5954	0,2238	0,1089	0,1177	0,1363	0,2126	0,3373

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

Endpunkt	T2DM	SBP	Vorhofflimmern oder -Flattern gemäß EKG-Befund	LVEF2	MRA zu Baseline	ACEi oder ARB zu Baseline	ARNI zu Baseline	Beta Blocker zu Baseline	Diuretika zu Baseline
PT: COVID-19	0,4246*	0,8804	0,2025	0,9197	0,5959	0,7528	0,0373	0,4936	0,1511
Nicht schwere UE nach SOC und PT									
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,0837*	0,4532	0,2027	0,0214	0,9990	0,7852	0,2882	0,1265	0,2707
SOC: Herzerkrankungen	0,1482*	0,0786	0,9944	0,4602	0,8449	0,3158	0,7043	0,3824	0,9973
PT: Herzinsuffizienz	0,6147*	0,2585	0,4338	0,2445	0,3460	0,6915	0,4143	0,9167	0,1453
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,3431*	0,2527	0,9734	0,1173	0,9129	0,0077	0,9937	0,9956	0,0760
PT: Ödem peripher	0,1670*	0,8867	0,5712	0,5204	0,3340	0,8405	0,8091	0,5830	0,4607
PT: COVID-19	0,4596*	0,3439	0,8619	0,7250	0,8727	0,7752	0,0752	0,9951	0,7986
PT: Hyperurikämie	0,8130*	0,4623	0,6076	0,2575	0,1081	0,5816	0,1803	0,6907	0,0999
<p>*: Im Fall, dass das logistische Modell nicht konvergiert ist, wurde für den jeweiligen Interaktionstest das Ergebnis ohne Adjustierung dargestellt.</p> <p>a: Die Subgruppenanalyse wird nicht dargestellt, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>ACEi: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; EKG: Elektrokardiogramm; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; NB: Nicht berechenbar; PT: Preferred Term; SBP: Systolischer Blutdruck; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>									

Für die unerwünschten Ereignisse ergeben sich Effektmifikationen hinsichtlich Alter, Geschlecht, Abstammung, geografische Region, LVEF, NT-proBNP, eGFR, BMI, T2DM, systolischer Blutdruck, ACEi oder ARB, ARNI und Diuretika. Für die restlichen Subgruppen ergeben sich keine Effektmifikationen.

Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Gesamtrate UE							
Geschlecht							
Männlich	1.765	1.170 (66,3)	1.744	1.269 (72,8)	0,91 [0,87; 0,95] <0,0001	0,73 [0,64; 0,85] <0,0001	-0,07 [-0,10; -0,04] <0,0001
Weiblich	1.361	902 (66,3)	1.383	930 (67,2)	0,98 [0,93; 1,04] 0,5564	0,96 [0,82; 1,12] 0,5963	-0,01 [-0,05; 0,03] 0,5762
T2DM							
Ja	1.399	945 (67,5)	1.402	1.047 (74,7)	0,90 [0,86; 0,95] <0,0001*	0,71 [0,60; 0,83] <0,0001*	-0,07 [-0,10; -0,04] <0,0001*
Nein	1.727	1.127 (65,3)	1.725	1.152 (66,8)	0,98 [0,93; 1,03] 0,3443*	0,93 [0,81; 1,08] 0,3443*	-0,02 [-0,05; 0,02] 0,3442*
Gesamtrate UE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)							
Geschlecht							
Männlich	1.765	941 (53,3)	1.744	1.048 (60,1)	0,89 [0,84; 0,94] <0,0001	0,76 [0,66; 0,87] <0,0001	-0,07 [-0,10; -0,04] <0,0001
Weiblich	1.361	779 (57,2)	1.383	777 (56,2)	1,02 [0,95; 1,09] 0,5665	1,04 [0,90; 1,21] 0,5802	0,01 [-0,03; 0,05] 0,5769
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)							
Abstammung							
Weiß	2.210	678 (30,7)	2.222	696 (31,3)	0,98 [0,90; 1,07] 0,6252	0,97 [0,85; 1,10] 0,6424	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,6643
Schwarz oder afroame- rikanisch	81	31 (38,3)	78	31 (39,7)	0,96 [0,65; 1,42] 0,8455	0,94 [0,50; 1,78] 0,8434	-0,02 [-0,17; 0,14] 0,8422

Ausprägung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Asiatisch	629	198 (31,5)	643	229 (35,6)	0,88 [0,76; 1,03] 0,1185	0,83 [0,66; 1,05] 0,1182	-0,04 [-0,09; 0,01] 0,1177
Andere	206	40 (19,4)	184	19 (10,3)	1,99 [1,20; 3,30] 0,0074	2,22 [1,22; 4,02] 0,0086	0,08 [0,01; 0,15] 0,0293
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von COVID-19-assoziierten Ereignissen)							
SBP							
≤Median	1.567	664 (42,4)	1.588	664 (41,8)	1,01 [0,93; 1,09] 0,8582	1,02 [0,88; 1,17] 0,8067	0,00 [-0,03; 0,04] 0,7881
>Median	1.559	633 (40,6)	1.539	715 (46,5)	0,88 [0,81; 0,95] 0,0012	0,79 [0,69; 0,91] 0,0013	-0,06 [-0,09; -0,02] 0,0013
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von milden/moderaten COVID-19-assoziierten Ereignissen)							
SBP							
≤Median	1.567	692 (44,2)	1.588	696 (43,8)	1,00 [0,93; 1,08] 0,9642	1,01 [0,88; 1,16] 0,9160	0,00 [-0,03; 0,04] 0,9033
>Median	1.559	661 (42,4)	1.539	737 (47,9)	0,89 [0,82; 0,96] 0,0023	0,80 [0,70; 0,93] 0,0026	-0,05 [-0,09; -0,02] 0,0027
Gesamtrate nicht-schwerer UE							
Geschlecht							
Männlich	1.765	965 (54,7)	1.744	1.064 (61,0)	0,89 [0,85; 0,95] 0,0001	0,77 [0,67; 0,88] 0,0001	-0,06 [-0,10; -0,03] 0,0001
Weiblich	1.361	784 (57,6)	1.383	797 (57,6)	1,00 [0,94; 1,07] 0,9928	1,00 [0,86; 1,16] 0,9889	0,00 [-0,04; 0,04] 0,9899
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE							
Geografische Region							
Asien	606	34 (5,6)	619	47 (7,6)	0,74 [0,48; 1,13] 0,1676	0,72 [0,46; 1,14] 0,1664	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,1527
Europa und Saudi-Arabien	1.491	106 (7,1)	1.508	76 (5,0)	1,41 [1,06; 1,88] 0,0176	1,44 [1,07; 1,96] 0,0176	0,02 [0,00; 0,04] 0,0194

Ausprägung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Nord-amerika	427	35 (8,2)	422	45 (10,7)	0,77 [0,50; 1,17] 0,2212	0,75 [0,47; 1,19] 0,2208	-0,02 [-0,06; 0,01] 0,2209
Latein-amerika	602	8 (1,3)	578	13 (2,2)	0,57 [0,24; 1,38] 0,2139	0,57 [0,23; 1,38] 0,2103	-0,01 [-0,03; 0,00] 0,0530
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund SUE							
Abstammung							
Weiß	2.210	64 (2,9)	2.222	64 (2,9)	1,01 [0,71; 1,41] 0,9748	1,01 [0,71; 1,43] 0,9752	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9902
Schwarz oder afroamerikanisch	81	1 (1,2)	78	5 (6,4)	0,18 [0,02; 1,54] 0,1181	0,17 [0,02; 1,51] 0,1122	-0,05 [-0,11; 0,01] 0,0879*
Asiatisch	629	14 (2,2)	643	27 (4,2)	0,53 [0,28; 1,01] 0,0533	0,52 [0,27; 1,01] 0,0531	-0,02 [-0,04; 0,00] 0,0734
Andere	206	0 (0,0)	184	4 (2,2)	0,00 [0,00; NB] 0,9999	0,10 [0,01; 1,82] 0,1186*	-0,02 [-0,04; 0,00] 0,0432*
Geografische Region							
Asien	606	13 (2,1)	619	27 (4,4)	0,50 [0,26; 0,95] 0,0348	0,48 [0,25; 0,95] 0,0343	-0,02 [-0,04; 0,00] 0,0412
Europa und Saudi-Arabien	1.491	52 (3,5)	1.508	35 (2,3)	1,50 [0,98; 2,29] 0,0603	1,52 [0,98; 2,34] 0,0601	0,01 [0,00; 0,02] 0,0629
Nord-amerika	427	11 (2,6)	422	30 (7,1)	0,36 [0,18; 0,71] 0,0033	0,35 [0,17; 0,70] 0,0031	-0,05 [-0,08; -0,02] 0,0011
Latein-amerika	602	3 (0,5)	578	8 (1,4)	0,35 [0,09; 1,33] 0,1241	0,35 [0,09; 1,33] 0,1230	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,1165*
*: Im Fall, dass das logistische Modell nicht konvergiert ist, wurde für den jeweiligen Effektschätzer das Ergebnis ohne Adjustierung dargestellt.							
a: 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.							
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SBP: Systolischer Blutdruck; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; UE: Unerwünschtes Ereignis							

Für männliche Patienten (RR [95%-KI]: 0,91 [0,87; 0,95]; p-Wert: <0,0001) und Patient:innen mit T2DM (RR [95%-KI]: 0,90 [0,86; 0,95]; p-Wert: <0,0001) ergeben sich bezüglich der Gesamtrate UE statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin+SoC. Für weibliche Patientinnen (RR [95%-KI]: 0,98 [0,93; 1,04]; p-Wert: 0,5564) und Patient:innen ohne T2DM (RR [95%-KI]: 0,98 [0,93; 1,03]; p-Wert: 0,3443) zeigen sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der Gesamtrate UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen zeigt sich für männliche Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,89 [0,84; 0,94]; p-Wert: <0,0001). Für weibliche Patientinnen (RR [95%-KI]: 1,02 [0,95; 1,09]; p-Wert: 0,5665) zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für Patient:innen mit anderer Abstammung ergibt sich bezüglich der Gesamtrate SUE unter Ausschluss von Folgekomplikationen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 1,99 [1,20; 3,30]; p-Wert: 0,0074). Für Patient:innen mit den Abstammungen weiß (RR [95%-KI]: 0,98 [0,90; 1,07]; p-Wert: 0,6252), schwarz oder afroamerikanisch (RR [95%-KI]: 0,96 [0,65; 1,42]; p-Wert: 0,8455) und asiatisch (RR [95%-KI]: 0,88 [0,76; 1,03]; p-Wert: 0,1185) zeigen sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für Patient:innen mit systolischem Blutdruck >Median zeigen sich hinsichtlich der Gesamtrate SUE unter Ausschluss von COVID-19-assoziierten Ereignissen (RR [95%-KI]: 0,88 [0,81; 0,95]; p-Wert: 0,0012) sowie der Gesamtrate SUE unter Ausschluss von milden/moderaten COVID-19-assoziierten Ereignissen (RR [95%-KI]: 0,89 [0,82; 0,96]; p-Wert: 0,0023) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin+SoC. Für Patient:innen mit systolischem Blutdruck ≤Median zeigen sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der Gesamtrate nicht-schwerer UE zeigt sich für männliche Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,89 [0,85; 0,95]; p-Wert: 0,0001). Für weibliche Patientinnen (RR [95%-KI]: 1,00 [0,94; 1,07]; p-Wert: 0,9928) zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für Patient:innen aus Europa und Saudi-Arabien ergibt sich bezüglich der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 1,41 [1,06; 1,88]; p-Wert: 0,0176). Für Patient:innen aus Asien (RR [95%-KI]: 0,74 [0,48; 1,13]; p-Wert: 0,1676), Nordamerika (RR [95%-KI]: 0,77 [0,50; 1,17]; p-Wert: 0,2212) und Lateinamerika (RR [95%-KI]: 0,57 [0,24; 1,38]; p-Wert: 0,2139) zeigen sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund SUE zeigen sich für Patient:innen aus Asien (RR [95%-KI]: 0,50 [0,26; 0,95]; p-Wert: 0,0348) und Nordamerika (RR [95%-KI]:

0,36 [0,18; 0,71]; p-Wert: 0,0033) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin+SoC. Für Patient:innen aus Europa und Saudi-Arabien (RR [95%-KI]: 1,50 [0,98; 2,29]; p-Wert: 0,0603) sowie Lateinamerika (RR [95%-KI]: 0,35 [0,09; 1,33]; p-Wert: 0,1241) zeigen sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Renale Ereignisse (SUE und Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE)							
LVEF							
≤49	1.066	20 (1,9)	1.047	38 (3,6)	0,52 [0,30; 0,88] 0,0151	0,51 [0,29; 0,87] 0,0148	-0,02 [-0,03; 0,00] 0,0099
50-59	1.132	32 (2,8)	1.121	29 (2,6)	1,09 [0,67; 1,79] 0,7244	1,10 [0,66; 1,82] 0,7240	0,00 [-0,01; 0,02] 0,7093
≥60	928	32 (3,4)	959	24 (2,5)	1,39 [0,83; 2,35] 0,2100	1,41 [0,83; 2,42] 0,2064	0,01 [0,00; 0,02] 0,1327
LVEF							
≤49	1.066	20 (1,9)	1.047	38 (3,6)	0,52 [0,30; 0,88] 0,0151	0,51 [0,29; 0,87] 0,0148	-0,02 [-0,03; 0,00] 0,0099
≥50	2.060	64 (3,1)	2.080	53 (2,5)	1,22 [0,86; 1,75] 0,2687	1,23 [0,85; 1,78] 0,2666	0,01 [0,00; 0,02] 0,2155
Volumendepletion (SUE und Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE)							
Alter							
≤Median	1.544	24 (1,6)	1.602	10 (0,6)	2,49 [1,20; 5,19] 0,0148	2,52 [1,20; 5,28] 0,0147	0,01 [0,00; 0,02] 0,0124
>Median	1.582	25 (1,6)	1.525	27 (1,8)	0,89 [0,52; 1,53] 0,6795	0,89 [0,51; 1,54] 0,6811	0,00 [-0,01; 0,01] 0,7750
Abstammung							
Weiß	2.210	41 (1,9)	2.222	22 (1,0)	1,87 [1,12; 3,13] 0,0169	1,89 [1,12; 3,19] 0,0166	0,01 [0,00; 0,02] 0,0086

Ausprägung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Schwarz oder afroamerikanisch	81	3 (3,7)	78	5 (6,4)	0,59 [0,14; 2,38] 0,4547	0,57 [0,13; 2,47] 0,4501	-0,03 [-0,10; 0,04] 0,3664
Asiatisch	629	4 (0,6)	643	10 (1,6)	0,41 [0,13; 1,30] 0,1314	0,41 [0,13; 1,31] 0,1311	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,1518
Andere	206	1 (0,5)	184	0 (0,0)	2,68 [0,11; 65,41] 0,5451*	2,69 [0,11; 66,53] 0,5448*	0,00 [0,00; 0,01] 0,3161*
Diuretika zu Baseline							
Ja	2.789	48 (1,7)	2.783	32 (1,1)	1,50 [0,96; 2,33] 0,0753	1,51 [0,96; 2,36] 0,0749	0,01 [0,00; 0,01] 0,0579
Nein	337	1 (0,3)	344	5 (1,5)	0,20 [0,02; 1,74] 0,1458	0,20 [0,02; 1,74] 0,1452	-0,01 [-0,03; 0,00] 0,1033*
<p>*: Im Fall, dass das logistische Modell nicht konvergiert ist, wurde für den jeweiligen Effektschätzer das Ergebnis ohne Adjustierung dargestellt.</p> <p>a: 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>KI: Konfidenzintervall; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; 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>							

Für Patient:innen mit LVEF ≤ 49 ergibt sich bezüglich der renalen Ereignisse (SUE und Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,52 [0,30; 0,88]; p-Wert: 0,0151). Für Patient:innen mit LVEF 50-59 (RR [95%-KI]: 1,09 [0,67; 1,79]; p-Wert: 0,7244), ≥ 60 (RR [95%-KI]: 1,39 [0,83; 2,35]; p-Wert: 0,2100) und ≥ 50 (RR [95%-KI]: 1,22 [0,86; 1,75]; p-Wert: 0,2687) ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für Patient:innen mit Alter \leq Median (RR [95%-KI]: 2,49 [1,20; 5,19]; p-Wert: 0,0148) und Patient:innen mit weißer Abstammung (RR [95%-KI]: 1,87 [1,12; 3,13]; p-Wert: 0,0169) ergeben sich bezüglich Volumendepletion (SUE und Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Dapagliflozin+SoC. Für die weiteren Subgruppenkategorien der Subgruppen Alter, Abstammung und Diuretika zu Baseline zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus- prägung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
SOC: Herzerkrankungen							
SBP							
≤Median	1.567	461 (29,4)	1.588	477 (30,0)	0,98 [0,88; 1,09] 0,6667	0,97 [0,83; 1,13] 0,6680	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,6700
>Median	1.559	419 (26,9)	1.539	507 (32,9)	0,82 [0,73; 0,91] 0,0003	0,75 [0,64; 0,88] 0,0003	-0,06 [-0,09; -0,03] 0,0004
PT: Vorhofflimmern							
Diuretika zu Baseline							
Ja	2.789	138 (4,9)	2.783	113 (4,1)	1,22 [0,96; 1,55] 0,1107	1,23 [0,95; 1,59] 0,1106	0,01 [0,00; 0,02] 0,1125
Nein	337	10 (3,0)	344	2 (0,6)	5,10 [1,13; 23,10] 0,0345	5,23 [1,14; 24,04] 0,0336	0,02 [0,00; 0,04] 0,0195
PT: Stauungsinsuffizienz							
LVEF							
≤49	1.066	19 (1,8)	1.047	40 (3,8)	0,46 [0,27; 0,80] 0,0053	0,45 [0,26; 0,79] 0,0051	-0,02 [-0,03; -0,01] 0,0038
50-59	1.132	35 (3,1)	1.121	45 (4,0)	0,77 [0,50; 1,19] 0,2388	0,76 [0,49; 1,20] 0,2388	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,2427
≥60	928	39 (4,2)	959	37 (3,9)	1,10 [0,71; 1,71] 0,6710	1,10 [0,70; 1,75] 0,6735	0,00 [-0,01; 0,02] 0,7426
LVEF							
≤49	1.066	19 (1,8)	1.047	40 (3,8)	0,46 [0,27; 0,80] 0,0053	0,45 [0,26; 0,79] 0,0051	-0,02 [-0,03; -0,01] 0,0038
≥ 50	2.060	74 (3,6)	2.080	82 (3,9)	0,91 [0,67; 1,24] 0,5684	0,91 [0,66; 1,25] 0,5674	0,00 [-0,01; 0,01] 0,5491

Aus- prägung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
PT: COVID-19							
NT-proBNP							
≤Median	1.553	115 (7,4)	1.574	73 (4,6)	1,60 [1,20; 2,12] 0,0013	1,64 [1,22; 2,22] 0,0012	0,03 [0,01; 0,04] 0,0013
>Median	1.573	68 (4,3)	1.552	71 (4,6)	0,94 [0,68; 1,31] 0,7293	0,94 [0,67; 1,32] 0,7288	0,00 [-0,02; 0,01] 0,7225
ARNI zu Baseline							
Ja	165	9 (5,5)	136	1 (0,7)	8,79 [1,13; 68,40] 0,0378	9,52 [1,18; 76,95] 0,0345	0,05 [0,01; 0,08] 0,0137*
Nein	2.961	174 (5,9)	2.991	143 (4,8)	1,23 [0,99; 1,53] 0,0573	1,25 [0,99; 1,56] 0,0582	0,01 [0,00; 0,02] 0,0791
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
eGFR zu Baseline							
<60 mL/ min/ 1,73 m ²	1.514	150 (9,9)	1.551	226 (14,6)	0,68 [0,56; 0,83] <0,0001	0,65 [0,52; 0,80] <0,0001	-0,05 [-0,07; -0,02] <0,0001
≥60 mL/ min/ 1,73 m ²	1.612	156 (9,7)	1.575	158 (10,0)	0,96 [0,78; 1,19] 0,7293	0,96 [0,76; 1,21] 0,7282	0,00 [-0,02; 0,02] 0,7193
ACEi oder ARB zu Baseline							
Ja	2.259	208 (9,2)	2.276	293 (12,9)	0,71 [0,60; 0,85] <0,0001	0,69 [0,57; 0,83] <0,0001	-0,04 [-0,05; -0,02] <0,0001
Nein	867	98 (11,3)	851	91 (10,7)	1,05 [0,81; 1,38] 0,6969	1,06 [0,79; 1,44] 0,6907	0,01 [-0,02; 0,04] 0,6450
<p>*: Im Fall, dass das logistische Modell nicht konvergiert ist, wurde für den jeweiligen Effektschätzer das Ergebnis ohne Adjustierung dargestellt.</p> <p>a: 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>ACEi: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SBP: Systolischer Blutdruck; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>							

Für Patient:innen mit systolischem Blutdruck $>$ Median ergibt sich bezüglich der SOC Herzerkrankungen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,82 [0,73; 0,91]; p-Wert: 0,0003). Für Patient:innen mit systolischem Blutdruck \leq Median zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,98 [0,88; 1,09]; p-Wert: 0,6667).

Für Patient:innen ohne Diuretika zu Studienbeginn ergibt sich bezüglich des PT Vorhofflimmern ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 5,10 [1,13; 23,10]; p-Wert: 0,0345). Für Patient:innen mit Diuretika zu Studienbeginn zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,22 [0,96; 1,55]; p-Wert: 0,1107).

Für Patient:innen mit LVEF ≤ 49 ergibt sich bezüglich des PT Stauungsinsuffizienz ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,46 [0,27; 0,80]; p-Wert: 0,0053). Für Patient:innen mit LVEF 50-59 (RR [95%-KI]: 0,77 [0,50; 1,19]; p-Wert: 0,2388), ≥ 60 (RR [95%-KI]: 1,10 [0,71; 1,71]; p-Wert: 0,6710) und ≥ 50 (RR [95%-KI]: 0,91 [0,67; 1,24]; p-Wert: 0,5684) ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich des PT COVID-19 ergeben sich für Patient:innen mit NT-proBNP \leq Median (RR [95%-KI]: 1,60 [1,20; 2,12]; p-Wert: 0,0013) und Patient:innen mit ARNI zu Studienbeginn (RR [95%-KI]: 8,79 [1,13; 68,40]; p-Wert: 0,0378) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Dapagliflozin+SoC. Für Patient:innen mit NT-proBNP $>$ Median (RR [95%-KI]: 0,94 [0,68; 1,31]; p-Wert: 0,7293) und Patient:innen ohne ARNI zu Studienbeginn (RR [95%-KI]: 1,23 [0,99; 1,53]; p-Wert: 0,0573) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ergeben sich für Patient:innen mit eGFR < 60 mL/min/1,73 m² (RR [95%-KI]: 0,68 [0,56; 0,83]; p-Wert: $< 0,0001$) und Patient:innen mit ACEi oder ARB zu Studienbeginn (RR [95%-KI]: 0,71 [0,60; 0,85]; p-Wert: $< 0,0001$) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin+SoC. Für Patient:innen mit eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m² (RR [95%-KI]: 0,96 [0,78; 1,19]; p-Wert: 0,7293) und Patient:innen ohne ACEi oder ARB zu Studienbeginn (RR [95%-KI]: 1,05 [0,81; 1,38]; p-Wert: 0,6969) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus- prägung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
PT: COVID-19							
NT-proBNP							
≤Median	1.553	115 (7,4)	1.574	73 (4,6)	1,60 [1,20; 2,12] 0,0013	1,64 [1,22; 2,22] 0,0012	0,03 [0,01; 0,04] 0,0013
>Median	1.573	68 (4,3)	1.552	71 (4,6)	0,94 [0,68; 1,31] 0,7293	0,94 [0,67; 1,32] 0,7288	0,00 [-0,02; 0,01] 0,7225
ARNI zu Baseline							
Ja	165	9 (5,5)	136	1 (0,7)	8,79 [1,13; 68,40] 0,0378	9,52 [1,18; 76,95] 0,0345	0,05 [0,01; 0,08] 0,0137*
Nein	2.961	174 (5,9)	2.991	143 (4,8)	1,23 [0,99; 1,53] 0,0573	1,25 [0,99; 1,56] 0,0582	0,01 [0,00; 0,02] 0,0791
<p>*: Im Fall, dass das logistische Modell nicht konvergiert ist, wurde für den jeweiligen Effektschätzer das Ergebnis ohne Adjustierung dargestellt.</p> <p>a: 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>ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; KI: Konfidenzintervall; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>							

Hinsichtlich des PT COVID-19 ergeben sich für Patient:innen mit NT-proBNP ≤Median (RR [95%-KI]: 1,60 [1,20; 2,12]; p-Wert: 0,0013) und Patient:innen mit ARNI zu Studienbeginn (RR [95%-KI]: 8,79 [1,13; 68,40]; p-Wert: 0,0378) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Dapagliflozin+SoC. Für Patient:innen mit NT-proBNP >Median (RR [95%-KI]: 0,94 [0,68; 1,31]; p-Wert: 0,7293) und Patient:innen ohne ARNI zu Studienbeginn (RR [95%-KI]: 1,23 [0,99; 1,53]; p-Wert: 0,0573) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für nicht-schwere UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus- prägung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
SOC: Herzerkrankungen							
Geschlecht							
Männlich	1.765	367 (20,8)	1.744	439 (25,2)	0,82 [0,73; 0,93] 0,0017	0,78 [0,66; 0,91] 0,0019	-0,04 [-0,07; -0,02] 0,0023
Weiblich	1.361	303 (22,3)	1.383	310 (22,4)	0,99 [0,86; 1,14] 0,9204	0,99 [0,83; 1,19] 0,9429	0,00 [-0,03; 0,03] 0,9991
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
eGFR zu Baseline							
<60 mL/ min/ 1,73 m ²	1.514	128 (8,5)	1.551	196 (12,6)	0,67 [0,54; 0,83] 0,0002	0,64 [0,51; 0,81] 0,0002	-0,04 [-0,06; -0,02] 0,0002
≥60 mL/ min/ 1,73 m ²	1.612	145 (9,0)	1.575	132 (8,4)	1,07 [0,86; 1,34] 0,5497	1,08 [0,84; 1,38] 0,5494	0,01 [-0,01; 0,03] 0,5466
ACEi oder ARB zu Baseline							
Ja	2.259	184 (8,1)	2.276	253 (11,1)	0,73 [0,61; 0,88] 0,0007	0,71 [0,58; 0,87] 0,0007	-0,03 [-0,05; -0,01] 0,0009
Nein	867	89 (10,3)	851	75 (8,8)	1,17 [0,87; 1,56] 0,3057	1,18 [0,86; 1,64] 0,3058	0,01 [-0,01; 0,04] 0,3064
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
NT-proBNP							
≤Median	1.553	34 (2,2)	1.574	63 (4,0)	0,55 [0,36; 0,83] 0,0040	0,54 [0,35; 0,82] 0,0040	-0,02 [-0,03; -0,01] 0,0031
>Median	1.573	60 (3,8)	1.552	63 (4,1)	0,94 [0,66; 1,33] 0,7223	0,94 [0,65; 1,34] 0,7230	0,00 [-0,02; 0,01] 0,7410
BMI							
<30 kg/m ²	1.732	50 (2,9)	1.733	86 (5,0)	0,58 [0,41; 0,82] 0,0019	0,57 [0,40; 0,81] 0,0019	-0,02 [-0,03; -0,01] 0,0017
≥30 kg/m ²	1.392	44 (3,2)	1.390	40 (2,9)	1,10 [0,72; 1,67] 0,6632	1,10 [0,71; 1,70] 0,6628	0,00 [-0,01; 0,02] 0,6470

Ausprägung	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt ^a		
	N	n(%)	N	n(%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
LVEF							
≤49	1.066	11 (1,0)	1.047	29 (2,8)	0,37 [0,19; 0,74] 0,0046	0,36 [0,18; 0,73] 0,0045	-0,02 [-0,03; -0,01] 0,0037
≥50	2.060	83 (4,0)	2.080	97 (4,7)	0,86 [0,65; 1,15] 0,3165	0,86 [0,64; 1,16] 0,3163	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,3128

a: 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.
ACEi: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; BMI: Body Mass Index; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; 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; UE: Unerwünschtes Ereignis

Für männliche Patienten ergibt sich bezüglich der SOC Herzerkrankungen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,82 [0,73; 0,93]; p-Wert: 0,0017). Für weibliche Patientinnen zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,99 [0,86; 1,14]; p-Wert: 0,9204).

Hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ergeben sich für Patient:innen mit eGFR <60 mL/min/1,73 m² (RR [95%-KI]: 0,67 [0,54; 0,83]; p-Wert: 0,0002) und Patient:innen mit ACEi oder ARB zu Studienbeginn (RR [95%-KI]: 0,73 [0,61; 0,88]; p-Wert: 0,0007) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin+SoC. Für Patient:innen mit eGFR ≥60 mL/min/1,73 m² (RR [95%-KI]: 1,07 [0,86; 1,34]; p-Wert: 0,5497) und Patient:innen ohne ACEi oder ARB zu Studienbeginn (RR [95%-KI]: 1,17 [0,87; 1,56]; p-Wert: 0,3057) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ergeben sich für Patient:innen mit NT-proBNP ≤Median (RR [95%-KI]: 0,55 [0,36; 0,83]; p-Wert: 0,0040), BMI <30kg/m² (RR [95%-KI]: 0,58 [0,41; 0,82]; p-Wert: 0,0019) und Patient:innen mit LFEV ≤49 (RR [95%-KI]: 0,37 [0,19; 0,74]; p-Wert: 0,0046) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin+SoC. Für Patient:innen mit NT-proBNP >Median (RR [95%-KI]: 0,94 [0,66; 1,33]; p-Wert: 0,7223), BMI ≥30kg/m² (RR [95%-KI]: 1,10 [0,72; 1,67]; p-Wert: 0,6632) und Patient:innen mit LFEV ≥50 (RR [95%-KI]: 0,86 [0,65; 1,15]; p-Wert: 0,3165) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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
DELIVER (D169CC00001)	(AstraZeneca, 2022)	ClinicalTrials.gov NCT03619213 (ClinicalTrials.gov, 2022) WHO-ICTRP EUCTR2018-000802-46- CZ (ICTRP, 2022a) JPRN-JapicCTI-184157 (ICTRP, 2022b) EU-CTR 2018-000802-46 (EU-CTR, 2022)	(Solomon et al., 2021; Solomon et al., 2022a; Solomon et al., 2022b)

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 4-95: 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

Nicht zutreffend

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 4-96: 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 4-97: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend

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 4-98: 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 4-99: 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 4-100: 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 4-101: 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

Nicht zutreffend

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 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend

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 4-103: 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 4-104: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend

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 4-105: 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.

4.3.2.3.3.2 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 DELIVER liegt ein direkter Vergleich zwischen Dapagliflozin+SoC und der zVT Placebo+SoC in der Therapie von Patient:innen mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion vor. Die DELIVER-Studienpopulation umfasst Patient:innen im Alter ≥ 40 Jahre mit Diagnose einer symptomatischen, chronischen HFpEF (NYHA-Klasse II-IV und LVEF $>40\%$). Bei der Studie handelt es sich um eine multizentrische (353 Zentren mit über 6.200 Patient:innen), randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Die Gesamtbeobachtungsdauer betrug in jeder Behandlungsgruppe insgesamt etwa 7.000 Patient:innenjahre mit einer medianen Behandlungsdauer von 26,9 Monaten im Dapagliflozin+SoC-Arm bzw. 27,0 Monaten im Placebo+SoC-Arm. Damit liegt Evidenz über knapp 14.000 Patient:innenjahre vor.

Die Patient:innen wurden randomisiert und mit Dapagliflozin (10 mg/Tag) oder Placebo, jeweils zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie (SoC) zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, für eine Dauer von bis zu 42 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 (Patient:innen, Prüffärzt:innen sowie sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass ein identischer Behandlungs- und Bewertungsprozess der Patient:innen 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 Patient:innen 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 DELIVER 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 6.1 (IQWiG, 2022b) und der Verfahrensordnung des G-BA. 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 DELIVER haben die erbrachten Nachweise zum Nutzen von Dapagliflozin+SoC im Vergleich zu Placebo+SoC eine hohe Validität und Aussagekraft.

Für die multizentrische Studie DELIVER können aufgrund der hohen Patientenzahl (N=6.263), der statistisch signifikanten und deutlich gleichgerichteten Ergebnisse, Aussagen abgeleitet werden, die gemäß IQWiG-Methodik als Beleg zu werten sind (IQWiG, 2022b).

Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen aus einer Studie

Laut den Allgemeinen Methoden Version 6.1 des IQWiG (IQWiG, 2022b) sind bei der Beurteilung der Aussagesicherheit zur Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen besondere Anforderungen zu erfüllen. 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 Patient:innen 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 DELIVER vollständig. Die Studie DELIVER kann somit 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.

Eine Herzinsuffizienz liegt vor, wenn das Herz nicht in der Lage ist, den Körper ausreichend mit sauerstoffreichem Blut zu versorgen. Basierend auf der Auswurfleistung des Herzens wird die Herzinsuffizienz üblicherweise in HFrEF (LVEF $\leq 40\%$), HFmrEF (LVEF 41-49%) und HFpEF (LVEF $\geq 50\%$) unterteilt (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), 2021).

Dapagliflozin war im Anwendungsgebiet HFrEF bereits Gegenstand einer Nutzenbewertung (G-BA, 2021b). Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Erweiterung der Zulassung um

alle Patient:innen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz und einer LVEF >40%, die im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens mit dem Terminus HFpEF bezeichnet werden.

Bei der HFpEF handelt es sich um eine chronisch fortschreitende Erkrankung, die mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht. Die Lebensqualität der Patient:innen mit HFpEF ist ähnlich stark oder stärker eingeschränkt als bei Patient:innen mit HFrEF, während die körperliche Aktivität sich auf einem ähnlich beeinträchtigten Niveau bewegt wie bei mittelschwerer bis schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (Shah et al., 2020).

Die Behandlung der HFpEF ist aufgrund des heterogenen Erkrankungsbildes mit unterschiedlichen pathophysiologischen Prozessen herausfordernd (Pabel et al., 2021). Innerhalb der kardiovaskulären Medizin wird die HFpEF angesichts des Mangels an effektiven Therapien als die größte Herausforderung mit dem höchsten therapeutischen Bedarf angesehen (Shah et al., 2020). Anders als bei der Behandlung der HFrEF gab es für Patient:innen mit HFpEF lange Zeit keine Therapiemöglichkeiten, die die Morbidität, insbesondere die Hospitalisierungen, und die Lebensqualität überzeugend verbessern konnten.

SGLT-2-Inhibitoren können hier entscheidend zur Deckung des therapeutischen Bedarfs beitragen. Studien mit Empagliflozin zeigten jedoch, dass der Effekt eines reduzierten Hospitalisierungsrisikos bei Patient:innen mit höheren LVEF-Werten >65% nicht mehr vorhanden war (Butler et al., 2022; Kondo & McMurray, 2022). Im Gegensatz dazu legen bisherige Untersuchungen nahe, dass Dapagliflozin als bislang einziger SGLT-2-Inhibitor bei Herzinsuffizienz-Patient:innen unabhängig von der LVEF über das gesamte LVEF-Spektrum wirksam ist (Jhund et al., 2022; Kondo & McMurray, 2022).

Zur Nutzenbewertung wird die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie DELIVER herangezogen. Die Studie schloss erwachsene Patient:innen mit symptomatischer, chronischer HFpEF ein. Die Behandlung erfolgte mit 10 mg/Tag Dapagliflozin oder Placebo, jeweils zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen (SoC). Somit entspricht die Studie vollumfänglich dem zugelassenen Anwendungsgebiet. Die Patient:innen wurden zulassungskonform behandelt, und die Studie ermöglicht einen direkten Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zVT.

Die Patient:innen erhielten gemäß den lokalen Leitlinien eine patientenindividuelle medikamentöse Therapie zur Behandlung der Symptome der Herzinsuffizienz (z. B. Diuretika), sowie auch der zugrundeliegenden Erkrankungen und häufigen Komorbiditäten, einschließlich Bluthochdruck, ischämischer Herzkrankheit, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie. Mit Ausnahme von SGLT-2-Inhibitoren war jegliche Begleitmedikation erlaubt und wurde nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht (AstraZeneca, 2022). Die Daten zur Begleitmedikation zu Studienbeginn und während der Studie, zur Dosissteigerung der Begleitmedikation während der Studie und zur Neuintitrierung von Begleitmedikationen während der Studie DELIVER zeigen, dass die Begleitmedikation auch während der Studie nach den patientenindividuellen Bedürfnissen angepasst wurde, um für die Patient:innen zu

jedem Zeitpunkt eine optimierte Therapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen und der Begleitsymptome zu gewährleisten (siehe Tabelle 4-12). So wurde beispielsweise bei Patient:innen ohne die jeweilige Vortherapie eine Begleitmedikation mit ACEi/ARB bei 15,2% der Patient:innen im Dapagliflozin+SoC-Arm und bei 20,0% der Patient:innen im Placebo+SoC-Arm neu initiiert, eine Begleitmedikation mit ARNI bei 2,8% der Patient:innen im Dapagliflozin+SoC-Arm und bei 4,2% der Patient:innen im Placebo+SoC-Arm und eine Begleitmedikation mit Diuretika bei 27,2% der Patient:innen im Dapagliflozin+SoC-Arm und bei 39,4% der Patient:innen im Placebo+SoC-Arm.

Wie im Abschnitt 4.4.1 dargelegt, ist die Studie DELIVER 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 DELIVER in Tabelle 4-106 zusammengefasst.

Tabelle 4-106: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC vs. Placebo+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Zeit bis zum Tod aus jeglicher Ursache	HR: 0,94 [0,83; 1,07]; 0,3425	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum kardiovaskulären Tod	HR: 0,88 [0,74; 1,05]; 0,1678	
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	HR: 0,82 [0,73; 0,92]; 0,0008	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,77 [0,67; 0,89]; 0,0004	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz	Ratenverhältnis: 0,72 [0,60; 0,85]; 0,0002	
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,87 [0,79; 0,96]; 0,0076	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 kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,80 [0,71; 0,91]; 0,0004	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,86 [0,78; 0,95]; 0,0038	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Hospitalisierung aus jeglichem Grund		
Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aus jeglicher Ursache	Ratenverhältnis: 0,90 [0,82; 0,98]; 0,0154	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
PGIS		
Anteil an Patient:innen ohne Verschlechterung im PGIS bis Monat 8	RR: 1,03 [1,01; 1,06]; 0,0150	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Anteil an Patient:innen ohne Verschlechterung im PGIS bis zur Studienabschlussvisite	RR: 1,03 [1,00; 1,06]; 0,0467	
EQ-5D VAS		
EQ-5D VAS (Verbesserung um 15 Punkte bis Monat 8)	RR: 1,12 [1,01; 1,25]; 0,0359	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
EQ-5D VAS zu Monat 8	MWD: 0,96 [0,11; 1,82]; 0,0277	Zusatznutzen wird von der Responder-Analyse abgeleitet
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
KCCQ-OSS ^a	MWD: 1,75 [1,12; 2,38]; <0,0001	Zusatznutzen wird von den Responder-Analysen abgeleitet
KCCQ-TSS ^a	MWD: 2,02 [1,33; 2,72]; <0,0001	
KCCQ-OSS (Verbesserung um 15 Punkte bis Monat 8 ^b)	RR: 1,13 [1,04; 1,23]; 0,0055	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
KCCQ-OSS (Verbesserung um 15 Punkte bis zur Studienabschlussvisite)	RR: 1,11 [1,02; 1,21]; 0,0131	
KCCQ-OSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis Monat 8 ^b)	RR: 0,84 [0,71; 0,99]; 0,0388	
KCCQ-OSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis zur Studienabschlussvisite)	RR: 0,85 [0,74; 0,97]; 0,0195	
KCCQ-TSS (Verbesserung um 15 Punkte bis Monat 8 ^b)	RR: 1,11 [1,02; 1,20]; 0,0140	
KCCQ-TSS (Verbesserung um 15 Punkte bis zur Studienabschlussvisite)	RR: 1,07 [0,99; 1,16]; 0,0789	

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC vs. Placebo+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
KCCQ-TSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis Monat 8 ^b)	RR: 0,70 [0,61; 0,82]; <0,0001	
KCCQ-TSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis zur Studienabschlussvisite)	RR: 0,79 [0,70; 0,90]; 0,0005	
KCCQ-CSS (Verbesserung um 15 Punkte bis Monat 8 ^b)	RR: 1,11 [1,02; 1,21]; 0,0168	
KCCQ-CSS (Verbesserung um 15 Punkte bis zur Studienabschlussvisite)	RR: 1,12 [1,03; 1,22]; 0,0056	
KCCQ-CSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis Monat 8 ^b)	RR: 0,74 [0,63; 0,86]; <0,0001	
KCCQ-CSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis zur Studienabschlussvisite)	RR: 0,83 [0,73; 0,95]; 0,0072	
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate UE ^c	RR: 0,94 [0,91; 0,97]; 0,0003	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Gesamtrate UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen ^d	RR: 0,94 [0,90; 0,98]; 0,0071	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Gesamtrate nicht-schwerer UE ^c	RR: 0,94 [0,90; 0,98]; 0,0039	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Gesamtrate SUE	RR: 0,96 [0,91; 1,01]; 0,1503	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von COVID-19-assoziierten Ereignissen)	RR: 0,94 [0,89; 0,99]; 0,0308	
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von milden/moderaten COVID-19-assoziierten Ereignissen ^e)	RR: 0,94 [0,89; 1,00]; 0,0340	
UE nach SOC und PT^c		
SOC: Herzerkrankungen	RR: 0,89 [0,83; 0,96]; 0,0036	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PT: Herzinsuffizienz	RR: 0,83 [0,74; 0,93]; 0,0016	
PT: Stauungsinsuffizienz	RR: 0,76 [0,58; 0,99]; 0,0451	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 0,80 [0,69; 0,92]; 0,0017	
PT: Ödem peripher	RR: 0,52 [0,29; 0,92]; 0,0257	
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR: 0,86 [0,75; 1,00]; 0,0463	
PT: Hyperurikämie	RR: 0,56 [0,32; 0,96]; 0,0344	
PT: Vorhofflimmern	RR: 1,29 [1,01; 1,63]; 0,0378	Kein klinisch relevanter Unterschied

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC vs. Placebo+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
PT: COVID-19	RR: 1,27 [1,03; 1,57]; 0,0268	Zusatznutzen nicht belegt
SUE nach SOC und PT		
SOC: Herzerkrankungen	RR: 0,91 [0,83; 1,00]; 0,0453	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
PT: Herzinsuffizienz	RR: 0,82 [0,71; 0,94]; 0,0055	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 0,59 [0,45; 0,76]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
PT: COVID-19	RR: 1,27 [1,03; 1,57]; 0,0268	Zusatznutzen nicht belegt ^f
Nicht-schwere UE nach SOC und PT^c		
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	RR: 0,75 [0,57; 0,97]; 0,0288	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
SOC: Herzerkrankungen	RR: 0,89 [0,81; 0,98]; 0,0154	
PT: Herzinsuffizienz	RR: 0,82 [0,71; 0,94]; 0,0043	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 0,83 [0,71; 0,97]; 0,0186	
PT: Ödem peripher	RR: 0,53 [0,30; 0,95]; 0,0344	
PT: Hyperurikämie	RR: 0,56 [0,32; 0,96]; 0,0344	
PT: COVID-19	RR: 1,39 [1,08; 1,78]; 0,0095	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Analyse über den kompletten Studienverlauf. Der LS Mean wird pro Behandlungsarm über alle Visiten berechnet.</p> <p>b: Monat 8 entspricht dem präspezifizierten Zeitpunkt des Endpunkts.</p> <p>c: Nicht vollständig erfasst, demnach Aussagekraft als Hinweis. Bei den nicht-schwerwiegenden UE wurden nur Ereignisse erfasst, die potenziell auch als Wirksamkeitsendpunkt berichtet wurden oder die zum Abbruch/Unterbrechung der Studienmedikation führten. Zusätzlich wurden nicht-schwerwiegende UE erhoben, die im Zusammenhang mit Amputationen, potenziellen diabetischen Ketoazidosen, schweren hypoglykämischen Ereignissen, kardialen ischämischen Ereignissen oder Schlaganfällen standen, sowie nicht-schwerwiegende UE, die zu Amputationen führten.</p> <p>d: Folgekomplikationen (Tod jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorisch ischämische Attacke, Vorhofflimmern, akutes Nierenversagen und instabile Angina) wurden im Rahmen dieser Analysen ausgeschlossen.</p> <p>e: Alle COVID-19-assoziierten Ereignisse (basierend auf einer von AstraZeneca präspezifizierten Liste an PT) wurden laut Studienprotokoll unabhängig vom Schweregrad als SUE gewertet. Um eine Auswertung der SUE ohne milde/moderate Verläufe von COVID-19 zu ermöglichen, wurden diese Ereignisse im Rahmen dieser Analyse ausgeschlossen.</p> <p>f: COVID-19 wurde laut Studienprotokoll unabhängig vom Schweregrad als SUE gezählt, bei dem PT schwere COVID-19 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Daher wird der Effekt als nicht klinisch relevant erachtet.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; CSS: Clinical Summary Score; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions - visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MWD: Mittelwertdifferenz; OSS: Overall summary score; PGIS: Patient Global Impression of Severity; 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 Zeit bis zum Tod aus jeglicher Ursache und für die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunktkategorie Mortalität 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]: 0,82 [0,73; 0,92]). Ein Ereignis trat bei 16,4% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 19,5% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe auf. Eine statistisch signifikante Verbesserung des primären kombinierten Endpunkts trat bereits nach 13 Tagen ein (Vaduganathan et al., 2022). Dies stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für die **Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,77 [0,67; 0,89]). Bei 10,5% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und bei 13,3% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe trat ein Ereignis auf. Eine statistisch signifikante Verringerung der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz trat bereits nach 16 Tagen ein (Vaduganathan et al., 2022).

Auch für die **Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz, inklusive der wiederkehrenden Hospitalisierungsereignisse**, ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,72 [0,60; 0,85]).

Betrachtet man die Anzahl mehrfacher Hospitalisierungen zeigt sich jeweils ein geringerer Anteil an Patient:innen in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe verglichen mit der Placebo+SoC-Gruppe, was den vorteilhaften Effekt von Dapagliflozin auf das Hospitalisierungsrisiko unterstreicht (siehe Tabelle 4-25).

Erfordert eine Herzinsuffizienz eine stationäre Behandlung, geht dies in der Regel mit einer für die Patient:innen spürbaren und somit patientenrelevanten Verschlechterung der Erkrankung einher. Gleichzeitig erhöht sich auch das Risiko für erneute Hospitalisierungen deutlich. Durch jede Hospitalisierung, bzw. Re-Hospitalisierung im Zusammenhang mit einer Herzinsuffizienz verschlechtert sich neben der Symptomatik, körperlichen Belastbarkeit und Lebensqualität maßgeblich auch die Prognose der betroffenen Patient:innen (Shah et al., 2017; Huusko et al., 2020; Lahoz et al., 2020). Jede weitere Hospitalisierung verdoppelt etwa das Risiko, an jeglicher oder an einer kardiovaskulären Ursache zu versterben (Huusko et al., 2020). Jede zusätzliche Hospitalisierung bedeutet ein 2,03-faches Risiko an jeglicher Ursache bzw. ein 2,24-faches Risiko an einer kardiovaskulären Ursache zu versterben (Huusko et al., 2020;

Lahoz et al., 2020). Die Vermeidung von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz stellt ein wesentliches Therapieziel in der Behandlung der HFpEF dar, insbesondere da es sich bei Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen grundsätzlich um schwerwiegende und prognoseverschlechternde Ereignisse handelt. Zudem verursachen die häufigen Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz auch eine immense finanzielle Belastung für das deutsche Gesundheitssystem.

Vor diesem Hintergrund ist die Vermeidung von Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen durch Dapagliflozin von hoher klinischer Relevanz für die Patient:innen und im Sinne der G-BA-VerfO als große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1, insbesondere als langfristige Abwesenheit 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**.

Für die folgenden kombinierten Endpunkte zur kardio-/zerebrovaskulären Morbidität zeigt sich jeweils ein 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 [95%-KI]: 0,87 [0,79; 0,96])
- Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (HR [95%-KI]: 0,80 [0,71; 0,91])
- Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (HR [95%-KI]: 0,86 [0,78; 0,95])

Hospitalisierung aus jeglichem Grund

Für die **Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aus jeglichem Grund** ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,90 [0,82; 0,98]). Hospitalisierungen bilden schwerwiegende Verschlechterungen des Gesundheitszustands ab und sind unabhängig von ihrer Ursache patientenrelevant. So hat auch der G-BA im Beratungsgespräch zu Dapagliflozin in der Indikation Herzinsuffizienz Hospitalisierungen zu den patientenrelevanten Endpunkten gezählt (G-BA, 2019a). Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Gesundheitszustand

PGIS

Der PGIS wird von den Patient:innen selbst berichtet und gibt unmittelbar die Verbesserung oder Verschlechterung der krankheitsspezifischen Symptome wieder. Der PGIS wurde vom G-BA bereits mehrfach zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, beispielsweise auch im Verfahren zu Dapagliflozin bei HFrEF (G-BA, 2021a).

Für den **Anteil an Patient:innen ohne Verschlechterung im PGIS** bis Monat 8 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 1,03 [1,01; 1,06]). Das Ergebnis des PGIS wird auch für den Zeitpunkt zur Studienabschlussvisite bestätigt (RR [95%-KI]: 1,03 [1,00; 1,06]). 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**.

EQ-5D VAS

Die EQ-5D VAS reicht von einer Skala von 0 (schlechtester denkbare Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbare Zustand). Der Behandlungserfolg bezüglich des allgemeinen Gesundheitszustands wird dabei durch die Patient:innen selbst anhand der EQ-5D VAS bewertet. 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). Für den **Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um 15 Punkte** bis Monat 8 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 1,12 [1,01; 1,25]). Dies stellt 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

Die Lebensqualität von Patient:innen zählt sowohl gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV als auch nach Ansicht des IQWiG zu den patientenrelevanten Zielgrößen und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden. (IQWiG, 2022b).

Der KCCQ ist ein validierter krankheitsspezifischer Fragebogen zur Selbsteinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Patient:innen in der Indikation Herzinsuffizienz (Green et al., 2000). IQWiG und G-BA haben den KCCQ in mehreren Nutzenbewertungsverfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (G-BA, 2016; IQWiG, 2016; G-BA, 2021a).

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 der Patient:innen. Der Zusatznutzen wird von Responder-Analysen mit Schwellenwerten von 15 Punkten (gemäß IQWiG-Methodik (IQWiG, 2022b) und der G-BA-VerfO) zu Monat 8 und zur Studienabschlussvisite abgeleitet. Dabei werden für die Nutzenbewertung aufgrund der Progredienz der Erkrankung über die Zeit und der Erkrankungssituation der Patient:innen sowohl die Verbesserung als auch die Verschlechterung als bewertungsrelevant erachtet.

Im Folgenden sind die **Ergebnisse zum KCCQ** für die Verbesserung bzw. Verschlechterung um 15 Punkte bis Monat 8 mit den dazugehörigen Effektmaßen (jeweils RR [95%-KI]) aufgelistet:

KCCQ-OSS

- Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung um 15 Punkte: 1,13 [1,04; 1,23]
- Anteil an Patient:innen mit einer Verschlechterung um 15 Punkte: 0,84 [0,71; 0,99]

KCCQ-TSS

- Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung um 15 Punkte: 1,11 [1,02; 1,20]
- Anteil an Patient:innen mit einer Verschlechterung um 15 Punkte: 0,70 [0,61; 0,82]

KCCQ-CSS

- Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung um 15 Punkte: 1,11 [1,02; 1,21]
- Anteil an Patient:innen mit einer Verschlechterung um 15 Punkte: 0,74 [0,63; 0,86]

Die Ergebnisse des KCCQ zur Verbesserung bzw. der Verschlechterung um 15 Punkte wird auch für den Zeitpunkt zur Studienabschlussvisite bestätigt.

Insgesamt zeigt sich eine über alle Domänen des KCCQ-OSS und über alle betrachteten Operationalisierungen des KCCQ (einschließlich der Sensitivitätsanalysen mittels Ceiling-Korrektur und der Responder-Analysen mit Schwellenwerten von 5 Punkten) konsistente Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Dapagliflozin. In Anbetracht der schwerwiegenden negativen Auswirkungen der Herzinsuffizienz-Symptomatik und der damit verbundenen starken Einschränkungen körperlicher Aktivitäten stellen diese Ergebnisse eine besonders deutliche, für die Patient:innen spürbare und somit patientenrelevante Verbesserung der Lebensqualität unter Dapagliflozin dar. Die vom KCCQ umfasste Herzinsuffizienz-Symptomatik umfasst einschneidende und direkt spürbare Einschränkungen für die Patient:innen wie Atemnot, Ödeme, Herzrasen, Herzrhythmusstörungen und schnelle Erschöpfung. Die im Rahmen der Studie DELIVER zugunsten von Dapagliflozin gezeigten Vorteile in Bezug auf die Lebensqualität sind in der vorliegenden Indikation aufgrund der Schwere der Erkrankung und Symptomatik, der damit verbundenen Einschränkungen aller körperlichen Aktivitäten und der Belastbarkeit der Patient:innen besonders relevant. Die Verbesserung der Lebensqualität stellt entsprechend eines der wesentlichen Therapieziele gemäß deutschen und internationalen Leitlinien dar (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021; McDonagh et al., 2021). Die unter Dapagliflozin gezeigte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entspricht einer in der vorliegenden Indikation bisher nicht gezeigten deutlichen Verbesserung der Lebensqualität und ist zudem vor dem Hintergrund der limitierten Therapieoptionen als besonders relevant zu erachten. Zusammenfassend wird für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Unerwünschte Ereignisse

Bei den nicht-schwerwiegenden UE wurden in der Studie DELIVER alle Ereignisse erfasst, die potenziell auch als Wirksamkeitsendpunkt (wie z. B. tödliche UE und Herzinsuffizienz-Ereignisse) berichtet wurden oder die zum Abbruch/Unterbrechung der Studienmedikation führten. Zusätzlich wurden nicht-schwerwiegende UE erhoben, die im Zusammenhang mit Amputationen, potenziellen diabetischen Ketoazidosen, schweren hypoglykämischen Ereignissen, kardialen ischämischen Ereignissen oder Schlaganfällen standen, sowie nicht-schwerwiegende UE, die zu Amputationen führten. Zusammenfassend wurden derartige UE, mit Ausnahme der kardialen ischämischen Ereignisse und Schlaganfälle aufgrund der bereits erfolgten Darstellung innerhalb der Wirksamkeitsanalysen, als UESI definiert. Für nicht-schwerwiegende UE, die weder als UE von speziellem Interesse eingestuft wurden oder als Wirksamkeitsendpunkt erfasst wurden und die nicht zum Abbruch/Unterbrechung der Studienmedikation führten, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft und dementsprechend die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens 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]: 0,94 [0,91; 0,97]). Dies stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Für die **Gesamtrate UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,94 [0,90; 0,98]). Zu Folgekomplikationen werden Tod jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorisch ischämische Attacke, Vorhofflimmern, akutes Nierenversagen und instabile Angina gezählt. Dies stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Für die **Gesamtrate nicht-schwerer UE** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,94 [0,90; 0,98]). Dies stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Für die **Gesamtrate SUE**, die **Gesamtrate SUE unter Ausschluss von Folgekomplikationen**, die **Gesamtrate schwerer UE**, die **Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE**, die **Abbrüche der Studienmedikation aufgrund SUE** und für die **UE, die zum Tod führen**, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Da alle COVID-19-assoziierten Ereignisse laut Studienprotokoll der Studie DELIVER unabhängig vom Schweregrad als SUE gewertet wurden, wurde die Gesamtrate SUE ohne jegliche COVID-19-assoziierte Ereignisse bzw. ohne milde/moderate COVID-19-assoziierte Ereignisse berechnet, um eine Auswertung der SUE-Gesamtrate unter Ausschluss des

Einflusses der milden bzw. moderaten COVID-19-assoziierten Ereignisse zu ermöglichen. Für die **SUE unter Ausschluss von Folgekomplikationen und der milden/moderaten COVID-19-assoziierten Ereignisse** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,93 [0,86; 1,01]). Hinsichtlich der **SUE unter Ausschluss der COVID-19-assoziierten Ereignisse** zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,94 [0,89; 0,99]). Hinsichtlich der **SUE unter Ausschluss der milden/moderaten COVID-19-assoziierten Ereignisse** zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,94 [0,89; 1,00]). Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Für keines der **UE von speziellem Interesse** zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

UE nach SOC und PT

Bei den **UE nach SOC und PT** zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC für die **SOC Herzerkrankungen**, die **PT Herzinsuffizienz** sowie **Stauungsinsuffizienz**, die **SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**, den **PT Ödem peripher**, die **SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** und den **PT Hyperurikämie**. Dies stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Für den **PT Vorhofflimmern** zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+SoC, der aufgrund der geringfügigen Effekte jedoch als nicht klinisch relevant erachtet wird.

Für den **PT COVID-19** zeigt sich ein Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+SoC. COVID-19 wurde unabhängig vom Schweregrad als SUE gezählt, bei den schweren COVID-19-Erkrankungen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Daher wird der Effekt als nicht klinisch relevant erachtet und kein Zusatznutzen oder Schaden abgeleitet.

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:

- SOC Herzerkrankungen (RR [95%-KI]: 0,91 [0,83; 1,00]): **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**
- PT Herzinsuffizienz (RR [95%-KI]: 0,82 [0,71; 0,94]): **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**
- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (RR [95%-KI]: 0,59 [0,45; 0,76]): **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**

- PT COVID-19 (RR [95%-KI]: 1,27 [1,03; 1,57])
COVID-19 wurde unabhängig vom Schweregrad als SUE gezählt, bei den schweren COVID-19-Erkrankungen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (PT COVID-19: RR [95%-KI]: 0,93 [0,61; 1,43]; PT COVID-19-Lungenentzündung: RR [95%-KI]: 0,86 [0,61; 1,23]). Daher wird der Effekt als nicht klinisch relevant erachtet.

Schwere UE nach SOC und PT

Für die **schweren UE nach SOC und PT** zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

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 Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** sowie **Herzerkrankungen**, den **PT Herzinsuffizienz**, die **SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** sowie die **PT Ödem peripher** und **Hyperurikämie**. Dies stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Für den PT **COVID-19** zeigt sich ein Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+SoC. COVID-19 wurde unabhängig vom Schweregrad als SUE gezählt. Von den insgesamt 316 aufgetretenen COVID-19-assoziierten Ereignissen im Dapagliflozin+SoC-Arm bzw. 277 COVID-19 Fällen im Placebo+SoC-Arm wurden 111 (35,1%) bzw. 77 (27,8%) als mild eingestuft, 96 (30,4%) bzw. 83 (30,0%) als moderat und 109 (34,5%) bzw. 117 (42,2%) als schwer. Hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigen sich für die PT COVID-19 (RR [95%-KI]: 0,93 [0,61; 1,43]) und COVID-19-Lungenentzündung (RR [95%-KI]: 0,86 [0,61; 1,23]) jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Daher wird der Effekt als nicht klinisch relevant erachtet und kein Zusatznutzen oder Schaden abgeleitet.

Gesamtbeurteilung der unerwünschten Ereignisse

Die Studie DELIVER bestätigt das bekannte Sicherheitsprofil von Dapagliflozin aus früheren Studien und zeigt, dass die Behandlung mit Dapagliflozin sicher und gut verträglich ist. Überdies zeigen sich patientenrelevante Vorteile bei den Gesamtraten der UE, den Gesamtraten der SUE unter Ausschluss der COVID-19-assoziierten Ereignisse, den SUE der SOC Herzerkrankungen sowie bei SUE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Subgruppenanalysen

Hinsichtlich der Multiplizität des Testens ist zu beachten, dass sich bei insgesamt 63 Wirksamkeits-, sowie Sicherheitsanalysen und 19 Subgruppen, 1.197 medizinisch zu beurteilende Einzeltests ergeben. Wird nicht nach multiplem Testen adjustiert, ergeben sich

dementsprechend 59,85 (1.197*0,05) zu erwartende falsch-positive Testergebnisse. In der Studie DELIVER zeigten sich für die betrachteten Subgruppen 51 signifikante Interaktionen, was weniger 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 DELIVER zeigen sich in der Gesamtschau patientenrelevante Vorteile einer Behandlung mit Dapagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen sowie der Begleitsymptome zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos, bei einer Vielzahl von patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere:

- eine signifikante Verbesserung des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz von beträchtlichem Ausmaß (HR [95%-KI]: 0,82 [0,73; 0,92]);
- eine signifikante Reduktion der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (HR [95%-KI]: 0,77 [0,67; 0,89]), sowie der Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,72 [0,60; 0,85]), bei denen auch wiederkehrende Ereignisse berücksichtigt werden, von erheblichem Ausmaß;
- eine signifikante Reduktion der Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aus jeglichem Grund (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,90 [0,82; 0,98]) von beträchtlichem Ausmaß;
- sowie eine für die Patient:innen in der vorliegenden Indikation bisher nicht gezeigte deutliche und spürbare Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in allen Dimensionen des validierten Fragebogens KCCQ von beträchtlichem Ausmaß, beispielsweise für den Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung des KCCQ-OSS um 15 Punkte: RR [95%-KI]: 1,13 [1,04; 1,23] und für den Anteil an Patient:innen mit einer Verschlechterung des KCCQ-OSS um 15 Punkte: RR [95%-KI]: 0,84 [0,71; 0,99] zum präspezifizierten Zeitpunkt zu Monat 8.

- Darüber hinaus zeigen sich klinisch relevante, statistisch signifikante Vorteile beim Gesundheitszustand, gemessen am Anteil der Patienten ohne Verschlechterung im PGIS (RR [95%-KI]: 1,03 [1,01; 1,06]) und am Anteil der Patienten mit Verbesserung der EQ-5D VAS um 15 Punkte (RR [95%-KI]: 1,12 [1,01; 1,25]) zu Monat 8. Letzteres ist besonders bemerkenswert, da bisher noch in keinem Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation Herzinsuffizienz ein Zusatznutzen für den Endpunkt EQ-5D VAS gezeigt werden konnte.

Die Behandlung mit Dapagliflozin zeichnete sich in früheren Studien immer durch hohe Sicherheit und gute Verträglichkeit aus. Dies wird in der Studie DELIVER überzeugend bestätigt. In der **Gesamtschau der UE** zeigen sich **überwiegend Vorteile von Dapagliflozin** gegenüber der zVT, insbesondere bei den **Gesamtraten der UE** (Ausmaß gering), den **Gesamtraten der SUE unter Ausschluss der COVID-19-assoziierten Ereignisse** (Ausmaß gering), den **SUE der SOC Herzerkrankungen** (Ausmaß gering) und des **PT Herzinsuffizienz** (Ausmaß beträchtlich), sowie bei **SUE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** (Ausmaß erheblich). Mit Ausnahme von COVID-19 zeigte sich für kein SUE nach SOC oder PT ein statistisch signifikanter Nachteil. Da COVID-19 in der Studie DELIVER unabhängig vom Schweregrad als SUE gezählt wurde und sich bei den schweren COVID-19-Erkrankungen kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte, wird der Effekt bei COVID-19 als nicht klinisch relevant erachtet.

Darüber hinaus kann Dapagliflozin die Notwendigkeit supportiver Therapien bei Patient:innen mit HFpEF reduzieren. In der Studie DELIVER wurde im Dapagliflozin-Arm bei weniger Patient:innen eine medikamentöse Therapie neu initiiert als im Placebo-Arm. Beispielsweise wurde eine Therapie mit Diuretika im Dapagliflozin-Arm bei 27,2% der Patient:innen während der Studie neu begonnen, im Placebo-Arm hingegen bei 39,4% der Patient:innen (siehe Tabelle 4-12). Durch Medikamenteneinsparung kann potenziell die Verträglichkeit verbessert werden, und eine verminderte Diurese kann sich positiv auf die Lebenssituation auswirken.

Insgesamt ist festzuhalten, dass Patient:innen in der Studie DELIVER, die bereits eine optimierte Standardbehandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen und der Begleitsymptome zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos erhalten, durch die zusätzliche Gabe von Dapagliflozin von einer deutlichen Verbesserung der kardiovaskulären Morbidität und einer deutlich verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bei gleichzeitig guter Verträglichkeit, insbesondere auch seltener auftretenden unerwünschten Ereignissen profitieren. Bei der Verringerung der Mortalität wurde ein positiver, jedoch nicht statistisch signifikanter Trend gezeigt. Dapagliflozin adressiert damit die relevanten Therapieziele bei der Behandlung der HFpEF gemäß NVL.

Gemäß Verfahrensordnung des G-BA wird demnach gegenüber der zVT eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine für die Patient:innen spürbare Linderung der Erkrankung, sowie eine relevante Vermeidung von

Nebenwirkungen. 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 4-107: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patient:innen mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV) und erhaltener Ejektionsfraktion (LVEF >40%).	Beträchtlich
LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA: New York Heart Association	

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 2005¹⁴, Molenberghs 2010¹⁵). 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 2006¹⁶) 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 2006¹⁷) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

¹⁴ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁵ 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.

¹⁶ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

¹⁷ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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 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., Chhatrwalla, 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. 2020. Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure. D169CC00001. DELIVER Clinical Study Protocol V4.0.
3. AstraZeneca. 2022. Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure. D169CC00001. DELIVER Clinical Study Report.
4. AstraZeneca GmbH. 2023. Fachinformation Forxiga® 5 mg/10 mg Filmtabletten (Dapagliflozin). Stand Februar 2023.
5. Augurzky, B., Decker, S., Leber, R. & Mensen, A. 2021. BARMER Krankenhausreport 2021. Verfügbar unter: <https://www.barmer.de/resource/blob/1031882/ff2b0b22a57702364f9e208ced270f86/barmer-krankenhausreport-2021-band-30-bifg-data.pdf> [Zugriff am: 17.08.2022]
6. Bhatt, D. L., Lopes, R. D. & Harrington, R. A. 2022. Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review. *Jama*, 327(7), 662-75.
7. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2021. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage, Version 3. DOI: 10.6101/AZQ/000482. <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-0061_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2021-09_01.pdf [Zugriff am: 16.12.2022]
8. Butler, J., Packer, M., Filippatos, G., Ferreira, J. P., Zeller, C., Schnee, J., et al 2022. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J*, 43(5), 416-26.
9. Cheng, R. K., Cox, M., Neely, M. L., Heidenreich, P. A., Bhatt, D. L., Eapen, Z. J., et al 2014. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J*, 168(5), 721-30.
10. ClinicalTrials.gov. 2022. NCT03619213 - Titel: Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03619213> [Zugriff am: 20.12.2022]
11. DEGAM. 2020. Schlaganfall. S3-Leitlinie.
12. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK). 2021. ESC Pocket Guidelines. Akute und chronische Herzinsuffizienz. Verfügbar unter: https://leitlinien.dgk.org/files/24_2021_pocket-leitlinien_herzinsuffizienz_.pdf [Zugriff am: 30.01.2023]
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. Dörr, M., Riemer, U., Christ, M., Bauersachs, J., Bosch, R., Laufs, U., et al 2021. Hospitalizations for heart failure: still major differences between East and West Germany 30 years after reunification. *ESC Heart Fail*, 8(4), 2546-55.
15. EU-CTR. 2022. 2018-000802-46 - Titel: 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 Failure [...]. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000802-46/CZ> [Zugriff am: 20.12.2022]
16. European Medicines Agency (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]
17. Faller, H., Steinbüchel, T., Schowalter, M., Spertus, J. A., Störk, 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]. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*, 55 3-4, 200-8.
18. 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: 07.07.2022]
19. G-BA. 2019a. Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch 2019-B-108 am 11. Juli 2019.
20. 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: 07.07.2022]
21. G-BA. 2021a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 20. Mai 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf [Zugriff am: 08.06.2022]
22. G-BA. 2021b. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 20. Mai 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4846/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_BAnz.pdf [Zugriff am: 06.05.2022]
23. G-BA. 2022. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %). Vom 15. September 2022.

- Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8821/2022-09-15_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-799_TrG.pdf [Zugriff am: 20.12.2022]
24. 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.
 25. Hakopian, N. N., Gharibian, D. & Nashed, M. M. 2019. Prognostic Impact of Chronic Kidney Disease in Patients with Heart Failure. *Perm J*, 23.
 26. 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.
 27. 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.
 28. Huusko, J., Tuominen, S., Studer, R., Corda, S., Proudfoot, C., Lassenius, M., et al 2020. Recurrent hospitalizations are associated with increased mortality across the ejection fraction range in heart failure. *ESC Heart Fail*, 7(5), 2406-17.
 29. ICTRP. 2022a. EUCTR2018-000802-46-CZ - Titel: 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. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000802-46-CZ> [Zugriff am: 20.12.2022]
 30. ICTRP. 2022b. JPRN-JapicCTI-184157 - Titel: DELIVER. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184157> [Zugriff am: 20.12.2022]
 31. International Council for Harmonisation (ICH). 2016. Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice. E6(R2). Verfügbar unter: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf [Zugriff am: 22.12.2022]
 32. 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: 07.07.2022]
 33. IQWiG. 2021a. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dapagliflozin (Herzinsuffizienz). IQWiG-Berichte – Nr. 1065. Stand: 16.09.2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4195/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dapagliflozin_D-613.pdf [Zugriff am: 10.12.2022]
 34. IQWiG. 2021b. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Empagliflozin (Herzinsuffizienz). IQWiG-Berichte – Nr. 1217. Stand: 13.10.2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4933/2021-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin_D-704.pdf [Zugriff am: 12.09.2022]
 35. IQWiG. 2022a. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Empagliflozin (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion). IQWiG-Berichte – Nr. 1382. Stand: 29.06.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5653/2022-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin-D-799.pdf [Zugriff am: 17.12.2022]
 36. IQWiG. 2022b. Allgemeine Methoden Version 6.1.
 37. Jhund, P. S., Kondo, T., Butt, J. H., Docherty, K. F., Claggett, B. L., Desai, A. S., et al 2022. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure:

- a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med*, 28(9), 1956-64.
38. Kataria, R. & van Spall, H. G. 2022. *Pharmacologic Treatment For HFpEF: Role of Drug Therapies at the Higher End of LVEF Spectrum - Expert Analysis* [Online]. American College of Cardiology (ACC). Adresse: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2022/03/08/18/51/pharmacologic-treatment-for-hfpef> [Aufgerufen am 08.06.2022].
 39. Kondo, T. & McMurray, J. J. V. 2022. Re-emergence of heart failure with a normal ejection fraction? *Eur Heart J*, 43(5), 427-9.
 40. Lahoz, R., Fagan, A., McSharry, M., Proudfoot, C., Corda, S. & Studer, R. 2020. Recurrent heart failure hospitalizations are associated with increased cardiovascular mortality in patients with heart failure in Clinical Practice Research Datalink. *ESC Heart Fail*, 7(4), 1688-99.
 41. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., et al 2021. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 42(36), 3599-726.
 42. McMurray, J. J. V., DeMets, D. L., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Langkilde, A. M., et al 2019. 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.
 43. Méndez, A. B., Azancot, M. A., Olivella, A. & Soler, M. J. 2022. New aspects in cardiorenal syndrome and HFpEF. *Clin Kidney J*, 15(10), 1807-15.
 44. Nichols, G. A., Reynolds, K., Kimes, T. M., Rosales, A. G. & Chan, W. W. 2015. Comparison of Risk of Re-hospitalization, All-Cause Mortality, and Medical Care Resource Utilization in Patients With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol*, 116(7), 1088-92.
 45. 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.
 46. Pabel, S., Hamdani, N., Singh, J. & Sossalla, S. 2021. Potential Mechanisms of SGLT2 Inhibitors for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Front Physiol*, 12, 752370.
 47. Post, F. 2011. Verdachtsdiagnose Herzinfarkt – Definition, Diagnostik, Primärtherapie. *Lege artis - Das Magazin zur ärztlichen Weiterbildung*, 1(03), 190-4.
 48. Shah, K. S., Xu, H., Matsouaka, R. A., Bhatt, D. L., Heidenreich, P. A., Hernandez, A. F., et al 2017. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 70(20), 2476-86.
 49. Shah, S. J., Borlaug, B. A., Kitzman, D. W., McCulloch, A. D., Blaxall, B. C., Agarwal, R., et al 2020. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Summary. *Circulation*, 141(12), 1001-26.
 50. Skali, H., Dwyer, E. M., Goldstein, R., Haigney, M., Krone, R., Kukin, M., et al 2014. Prognosis and response to therapy of first inpatient and outpatient heart failure event in a heart failure clinical trial: MADIT-CRT. *Eur J Heart Fail*, 16(5), 560-5.

51. Solomon, S. D., de Boer, R. A., DeMets, D., Hernandez, A. F., Inzucchi, S. E., Kosiborod, M. N., et al 2021. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail*, 23(7), 1217-25.
52. Solomon, S. D., McMurray, J. J. V., Claggett, B., de Boer, R. A., DeMets, D., Hernandez, A. F., et al 2022a. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 387(12), 1089-98.
53. Solomon, S. D., Vaduganathan, M., Claggett, B. L., de Boer, R. A., DeMets, D., Hernandez, A. F., et al 2022b. Baseline Characteristics of Patients With HF With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: DELIVER Trial. *JACC Heart Fail*, 10(3), 184-97.
54. 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.
55. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 2022. Krankenhauspatienten: Deutschland, Jahre, Hauptdiagnose ICD-10 (1-3-Steller Hierarchie). Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=23131-0001&bypass=true&levelindex=0&levelid=1660739451444#abreadcrumb> [Zugriff am: 17.08.2022]
56. Vaduganathan, M., Claggett, B. L., Jhund, P., de Boer, R. A., Hernandez, A. F., Inzucchi, S. E., et al 2022. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Secondary Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*.
57. WIG2 GmbH. 2020. DapaApplicabilityHFReEF_Final_Results Wissenschaftliches Institut Für Gesundheitsökonomie Und Gesundheitssystemforschung.
58. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., et al 2018. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 39(33), 3021-104.

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 ¹⁸] – 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

¹⁸ 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	Embase Classic+Embase 1947 to 2022 December 15 [emczd];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.12.2022	
Zeitsegment	1947 to 2022 December 15	
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 preserved ejection fraction/	634179
2	(heart failure or cardiac failure or myocardial failure).mp.	502198
3	(heart insufficiency or cardiac insufficiency or myocardial insufficiency).mp.	8188
4	1 or 2 or 3	699434
5	dapagliflozin.mp. or exp dapagliflozin/	6998
6	(Forxiga* or Farxiga* or Edistride).mp.	258
7	(BMS-512148 or BMS 512148 or BMS512148).mp.	46
8	5 or 6 or 7	7008
9	4 and 8	2109
10	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2165752
11	9 and 10	883

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to December 15, 2022 [ppezv];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.12.2022	
Zeitsegment	1946 to December 15, 2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Heart Failure/	142891
2	(heart failure or cardiac failure or myocardial failure).mp.	252997
3	(heart insufficiency or cardiac insufficiency or myocardial insufficiency).mp.	5653
4	1 or 2 or 3	256307
5	dapagliflozin.mp.	2373
6	(Forxiga* or Farxiga* or Edistride*).mp.	54
7	(BMS-512148 or BMS 512148 or BMS512148).mp.	9
8	5 or 6 or 7	2376
9	4 and 8	635
10	randomi#ed.mp. or randomi#ed controlled trial.pt. or placebo.mp.	1099622
11	9 and 10	272

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials November 2022 [cctz];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.12.2022	
Zeitsegment	November 2022	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Heart Failure/	10594
2	(heart failure or cardiac failure or myocardial failure).mp.	34200
3	(heart insufficiency or cardiac insufficiency or myocardial insufficiency).mp.	394
4	1 or 2 or 3	34410
5	dapagliflozin.mp.	1630
6	(Forxiga* or Farxiga* or Edistride).mp.	115
7	(BMS-512148 or BMS 512148 or BMS512148).mp.	40
8	5 or 6 or 7	1637
9	4 and 8	380

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/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	16.12.2022
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Heart Failure [Condition] Dapagliflozin OR BMS-512148 OR BMS512148 OR BMS 512148 OR Forxiga OR Farxiga OR Edistride [Intervention] Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4 [Phase]
Treffer	42

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	16.12.2022
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Heart Failure [Condition] AND (Dapagliflozin OR BMS-512148 OR BMS512148 OR BMS 512148 OR Forxiga OR Farxiga OR Edistride) [Intervention] ALL [Recruitment status]
Treffer	64

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.12.2022
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	(Heart Failure) AND (Dapagliflozin OR BMS-512148 OR BMS512148 OR (BMS 512148) OR Forxiga OR Farxiga OR Edistride) <i>[search term]</i> Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4 [Phase]
Treffer	21

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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Katsiadas N, Xanthopoulos A, Giamouzis G, Skoularigkis S, Skopeliti N, Moustafaferi E, Ioannidis I, Patsilinafos S, Triposkiadis F, Skoularigis J, (et al.), 2022, The effect of SGLT-2i administration on red blood cell distribution width in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus: A randomized study, Frontiers in Cardiovascular Medicine, 9 (no pagination)	A1 andere Population
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, (et al.), 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 andere Population

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	42	41 (Position 1-41)	1
ICTRP	64	62 (Position 42-103)	2
EU-CTR	21	20 (Position 104-123)	1
Summe	$\Sigma=127$	$\Sigma=123$	$\Sigma=4$

#	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: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397421	A1 andere Population
(2)	NCT02653482	Dapagliflozin Effect on Symptoms and Biomarkers in Patients With Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653482	A1 andere Population
(3)	NCT03030235	Dapagliflozin in PRESERVED Ejection Fraction Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030235	A6 andere Behandlungsdauer
(4)	NCT03036124	Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036124	A1 andere Population
(5)	NCT03794518	Effect of Dapagliflozin Plus Low Dose Pioglitazone on Hospitalization Rate in Patients With HF and HFpEF. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03794518	A2 andere 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. 2021. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03877224	A6 andere Behandlungsdauer
(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. 2021. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03877237	A1 andere Population
(8)	NCT04080518	Hepato-renal Regulation of Water Conservation in Heart Failure Patients With SGLT-2 Inhibitor Treatment. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04080518	A6 andere Behandlungsdauer

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(9)	NCT04197635	Short-term Effects of Dapagliflozin on Peak VO ₂ in HFrEF. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04197635	A1 andere Population
(10)	NCT04200586	The Effects of SGLT _i on Diabetic Cardiomyopathy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04200586	A5 anderer Studientyp
(11)	NCT04249778	Dapagliflozin at Discharge on Hospital Heart Failure Readmission. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04249778	A7 anderer Publikationstyp
(12)	NCT04298229	Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Acute Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04298229	A6 andere Behandlungsdauer
(13)	NCT04304560	Value of SGLT ₂ Inhibitor (Dapagliflozin) as an Added Therapy in Diabetic Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction; Randomized Controlled Clinical Trial. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04304560	A1 andere Population
(14)	NCT04363697	Dapagliflozin and Effect on Cardiovascular Events in Acute Heart Failure -Thrombolysis in Myocardial Infarction 68 (DAPA ACT HF-TIMI 68). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04363697	A7 anderer Publikationstyp
(15)	NCT04385589	Dapagliflozin in Diabetic Patients (Type 2) With Decompensated Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04385589	A6 andere Behandlungsdauer
(16)	NCT04475042	Stratified Treatment to Ameliorate Diastolic Left Ventricular Stiffness in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04475042	A6 andere Behandlungsdauer
(17)	NCT04564742	Dapagliflozin Effects on Cardiovascular Events in Patients With an Acute Heart Attack. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04564742	A1 andere Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(18)	NCT04570865	Dapagliflozin And Pulmonary Artery Hemodynamics in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Patients With CardioMEMS®. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04570865	A1 andere Population
(19)	NCT04575675	Dapagliflozin on Hypotensive Heart Failure Patients After Sacubitril/Valsartan Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04575675	A1 andere Population
(20)	NCT04595370	Efficacy, Safety and Tolerability of AZD9977 and Dapagliflozin in Participants With Heart Failure and Chronic Kidney Disease. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04595370	A6 andere Behandlungsdauer
(21)	NCT04640493	SGLT2-Inhibitors for Sleep Apnea in Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04640493	A5 anderer Studientyp
(22)	NCT04697485	Polydiuretic Therapy for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04697485	A5 anderer Studientyp
(23)	NCT04707261	Association Between Dapagliflozin-induced Improvement and Anemia in Heart Failure Patients (ADIDAS). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04707261	A7 anderer Publikationstyp
(24)	NCT04707352	Impact on Atrial Remodeling of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure .. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04707352	A5 anderer Studientyp
(25)	NCT04730947	Dapagliflozin (DAPA) Effects in HFpEF. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04730947	A7 anderer Publikationstyp
(26)	NCT04739215	Effects of SGLT2 Inhibition on the Mechanisms of Cardiac Damage in the Diabetic Patient With HFpEF. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04739215	A7 anderer Publikationstyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(27)	NCT04778787	Sodium-glucose Cotransporter Type 2 Inhibitors for Acute Cardiorenal Syndrome Prevention. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04778787	A6 andere Behandlungsdauer
(28)	NCT04782245	Acute Reno-Cardiac Action of Dapagliflozin In Advanced Heart Failure Patients on Heart Transplant Waiting List. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04782245	A1 andere Population
(29)	NCT04860011	DAPAgliflozin Versus Thiazide Diuretic in Patients With Heart Failure and Diuretic RESISTance. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04860011	A6 andere Behandlungsdauer
(30)	NCT04869124	Dapagliflozin on Volume Vascular Outcomes.. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04869124	A6 andere Behandlungsdauer
(31)	NCT04956809	Effect of Dapagliflozin on Submaximal Exercise Tolerance in Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04956809	A1 andere Population
(32)	NCT05278962	HF Patients With LVADs Being Treated With SGLT2i. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05278962	A4 andere Endpunkte
(33)	NCT05321706	DAPAgliflozin for Renal Protection in Heart Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05321706	A1 andere Population
(34)	NCT05330013	The Effect of Inflammation in Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05330013	A5 anderer Studientyp
(35)	NCT05346653	The Hemodynamic Effects of SGLT2i in Acute Decompensated Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05346653	A1 andere Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(36)	NCT05374291	The RENAL LIFECYCLE Trial: A RCT to Assess the Effect of Dapagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients With Severe CKD. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05374291	A1 andere Population
(37)	NCT05406505	Effect of Dapagliflozin in Patients With Acute Heart Failure (DAPA-RESPONSE-AHF). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05406505	A1 andere Population
(38)	NCT05420285	Cardiometabolic Effects of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced or Mildly Reduced Ejection Fraction. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05420285	A5 anderer Studientyp
(39)	NCT05424315	Impact of Dapagliflozin on Cardiac Function Following Anterior Myocardial Infarction in Non-Diabetic Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05424315	A1 andere Population
(40)	NCT05550441	Effect of Dapagliflozin on VT in Patients With Heart Failure.. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05550441	A1 andere Population
(41)	NCT05618223	Dapagliflozin Effect on Rheumatic Mitral Stenosis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05618223	A6 andere Behandlungsdauer
ICTRP			
(42)	ACTRN12618001981213	Exercise effects of Dapagliflozin in type II diabetes and heart failure. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001981213	A1 andere Population
(43)	ACTRN12619001393145	Determining the effect of Dapagliflozin on preventing heart failure in patients with type 2 diabetes (The LEAVE-DM trial). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619001393145	A1 andere Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(44)	ACTRN12621000187842	Mechanisms of action of SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12621000187842	A1 andere Population
(45)	ChiCTR2100052426	Impact of Dapagliflozin on the sympathetic activity in chronic heart failure with reduced ejection fraction: Rationale and design of the randomized, double-blind, placebo controlled trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100052426	A1 andere Population
(46)	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: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004825-14-ES	A2 andere Intervention
(47)	EUCTR2016-003897-41-DE	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. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003897-41-DE	A1 andere Population
(48)	EUCTR2016-003897-41-SE	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. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003897-41-SE	A1 andere Population
(49)	EUCTR2018-002614-12-ES	DAPA-HF. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002614-12-ES	A1 andere Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(50)	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: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003442-16-SE	A1 andere Population
(51)	EUCTR2019-002046-20-ES	Effects of dapagliflozin inhibition on the mechanisms of cardiac damage in the diabetic patient with HFpEF.-CARDIA-STIFF. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002046-20-ES	A7 anderer Publikationstyp
(52)	EUCTR2020-000664-31-GB	Dapagliflozin effects on cardiovascular events in patients with an acute heart attack. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000664-31-GB	A7 anderer Publikationstyp
(53)	EUCTR2020-000664-31-SE	Dapagliflozin effects on cardiovascular events in patients with an acute heart attack. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000664-31-SE	A7 anderer Publikationstyp
(54)	EUCTR2020-004832-48-GB	Sodium glucose cotransporter-2 inhibitor dapagliflozin versus thiazide diuretic in patients with heart failure and diuretic resistance. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004832-48-GB	A6 andere Behandlungsdauer
(55)	EUCTR2021-005394-66-IT	Effects of Dapagliflozin on cardiac deformation and clinical outcomes in heart failure with reduced and mildly reduced ejection fraction. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005394-66-IT	A7 anderer Publikationstyp
(56)	EUCTR2021-005446-15-NL	A Randomized Controlled Clinical Trial to Assess the Effect of Dapagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Severe Chronic Kidney Disease. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005446-15-NL	A1 andere Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(57)	IRCT20220529055013N1	Dapagliflozin in Acute Heart failure. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20220529055013N1	A1 andere Population
(58)	ISRCTN95382621	Does dapagliflozin change heart function as detected by ultrasound in patients with heart failure?. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN95382621	A5 anderer Studientyp
(59)	JPRN-JapicCTI-173524	DAPA-HF. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173524	A1 andere Population
(60)	JPRN-JapicCTI-194723	DETERMINE reduced. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194723	A1 andere Population
(61)	JPRN-JapicCTI-194724	DETERMINE preserved. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194724	A6 andere Behandlungsdauer
(62)	JPRN-jRCT1051220025	Effect of Dapagliflozin for Epicardial Adipose Tissue Reduction in Patients with Asymptomatic Heart Failure. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1051220025	A1 andere Population
(63)	JPRN-jRCT2031200272	Efficacy, safety and tolerability of AZD9977 and dapagliflozin in patients with heart failure and chronic kidney disease. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200272	A6 andere Behandlungsdauer
(64)	JPRN-jRCTs041200107	The effects of dapagliflozin on anemia of chronic kidney disease (Study A). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041200107	A1 andere Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(65)	JPRN-jRCTs041200108	The effects of dapagliflozin on anemia of chronic kidney disease (Study B). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041200108	A1 andere Population
(66)	JPRN-jRCTs051180135	DAPPER study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180135	A7 anderer Publikationstyp
(67)	JPRN-UMIN000019789	Effect of Dapagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetic patients with chronic heart failure. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019789	A5 anderer Studientyp
(68)	JPRN-UMIN000025102	An exploratory study of dapagliflozin for the attenuation of albuminuria in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025102	A7 anderer Publikationstyp
(69)	JPRN-UMIN000039340	Efficacy and safety of combination therapy with tolvaptan and dapagliflozin in patients with acute decompensated heart failure: A randomized controlled trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000039340	A2 andere Intervention
(70)	JPRN-UMIN000042603	The Multicenter Prospective Randomized Controlled Trial Evaluating Efficacy of Dapagliflozin to Improve Long-Term Outcome of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000042603	A7 anderer Publikationstyp
(71)	JPRN-UMIN000044342	Reduction of worsening renal function by adding dapagliflozin to manage acute heart failure. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044342	A7 anderer Publikationstyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(72)	JPRN-UMIN000045229	Effect of Long-Acting vs. Short-Acting Loop Diuretics and Neurohormonal Agents on Patients' Quality-of-Life Among Patients with Heart Failure. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000045229	A7 anderer Publikationstyp
(73)	NCT02397421	Safety and Effectiveness of SGLT-2 Inhibitors in Patients With Heart Failure and Diabetes. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397421	A1 andere Population
(74)	NCT02653482	Dapagliflozin Effect on Symptoms and Biomarkers in Patients With Heart Failure. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02653482	A1 andere Population
(75)	NCT03030235	Dapagliflozin in PRESERVED Ejection Fraction Heart Failure. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03030235	A6 andere Behandlungsdauer
(76)	NCT03877224	DETERMINE-preserved - Dapagliflozin Effect on Exercise Capacity Using a 6-minute Walk Test in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03877224	A6 andere Behandlungsdauer
(77)	NCT04080518	Hepato-renal Regulation of Water Conservation in Heart Failure Patients With SGLT-2 Inhibitor Treatment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04080518	A6 andere Behandlungsdauer
(78)	NCT04200586	The Effects of SGLTi on Diabetic Cardiomyopathy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04200586	A5 anderer Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(79)	NCT04249778	Dapagliflozin at Discharge on Hospital Heart Failure Readmission. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04249778	A7 anderer Publikationstyp
(80)	NCT04298229	Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Acute Heart Failure. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04298229	A6 andere Behandlungsdauer
(81)	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: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04304560	A1 andere Population
(82)	NCT04363697	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Effect of In-Hospital Initiation of Dapagliflozin on Clinical Outcomes in Patients Who Have Been Stabilized During Hospitalization for Acute Heart Failure DAPAgliflozin and Effect on Cardiovascular Events in ACuTe Heart Failure -Thrombolysis in Myocardial Infarction 68 (DAPA ACT HF-TIMI 68). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04363697	A7 anderer Publikationstyp
(83)	NCT04385589	Dapagliflozin in Diabetic Patients (Type 2) With Decompensated Heart Failure. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04385589	A1 andere Population
(84)	NCT04475042	Stratified Treatment to Ameliorate Diastolic Left Ventricular Stiffness in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04475042	A6 andere Behandlungsdauer

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(85)	NCT04570865	Dapagliflozin And Pulmonary Artery Hemodynamics in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Patients With CardioMEMS®. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04570865	A1 andere Population
(86)	NCT04575675	Dapagliflozin on Hypotensive Heart Failure Patients After Sacubitril/Valsartan Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04575675	A1 andere Population
(87)	NCT04591639	The DAPA-MEMRI Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04591639	A1 andere Population
(88)	NCT04595370	Efficacy, Safety and Tolerability of AZD9977 and Dapagliflozin in Participants With Heart Failure and Chronic Kidney Disease. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04595370	A6 andere Behandlungsdauer
(89)	NCT04640493	SGLT2-Inhibitors for Sleep Apnea in Heart Failure. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04640493	A5 anderer Studientyp
(90)	NCT04707261	Association Between Dapagliflozin-induced Improvement and Anemia in Heart Failure Patients (ADIDAS). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04707261	A7 anderer Publikationstyp
(91)	NCT04707352	Impact on Atrial Remodeling of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04707352	A5 anderer Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(92)	NCT04717986	Dapagliflozin Effects on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Acute Myocardial Infarction (DAPA-AMI). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04717986	A1 andere Population
(93)	NCT04730947	Dapagliflozin (DAPA) Effects in HFpEF. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04730947	A7 anderer Publikationstyp
(94)	NCT04739215	Effects of SGLT2 Inhibition on the Mechanisms of Cardiac Damage in the Diabetic Patient With HFpEF. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04739215	A7 anderer Publikationstyp
(95)	NCT04778787	Sodium-glucose Cotransporter Type 2 Inhibitors for Acute Cardiorenal Syndrome Prevention. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04778787	A3 andere Vergleichstherapie
(96)	NCT04860011	DAPAgliflozin Versus Thiazide Diuretic in Patients With Heart Failure and Diuretic RESISTance. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04860011	A3 andere Vergleichstherapie
(97)	NCT05250011	Observation of Italian Patients With Heart Failure Being Treated With Dapagliflozin in Clinical Practice. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05250011	A5 anderer Studientyp
(98)	NCT05321706	DAPAgliflozin for Renal Protection in Heart Transplant Recipients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05321706	A1 andere Population
(99)	NCT05374291	The RENAL LIFECYCLE Trial: A RCT to Assess the Effect of Dapagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients With Severe CKD. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05374291	A1 andere Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(100)	NCT05406505	Effect of Dapagliflozin in Patients With Acute Heart Failure (DAPA-RESPONSE-AHF). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05406505	A1 andere Population
(101)	NCT05420285	Cardiometabolic Effects of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced or Mildly Reduced Ejection Fraction. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05420285	A5 anderer Studientyp
(102)	NCT05550441	Effect of Dapagliflozin on VT in Patients With Heart Failure. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05550441	A1 andere Population
(103)	NCT05618223	Dapagliflozin Effect on Rheumatic Mitral Stenosis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05618223	A6 andere Behandlungsdauer
EU-CTR			
(104)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017061-28	A1 andere Population
(105)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000239-28	A1 andere Population
(106)	2014-002742-42	Research into the Effect Of SGLT2 inhibition on left ventricular Remodelling in patients with heart failure and diabetes Mellitus. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002742-42	A1 andere Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(107)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004825-14	A2 andere Intervention
(108)	2016-003896-24	A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003896-24	A1 andere Population
(109)	2016-003897-41	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. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003897-41	A1 andere Population
(110)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002614-12	A1 andere Population
(111)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003441-42	A6 andere Behandlungsdauer
(112)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003442-16	A1 andere Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(113)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001046-17	A1 andere Population
(114)	2019-002046-20	Effects of SGLT2 inhibition on the mechanisms of cardiac damage in the diabetic patient with HFpEF.-CARDIA-STIFF.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002046-20	A7 anderer Publikationstyp
(115)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000664-31	A7 anderer Publikationstyp
(116)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001473-79	A6 andere Behandlungsdauer
(117)	2020-003126-23	A Phase 2b, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Multi-Centre Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Oral AZD9977 and Dapagliflozin Treatment in Patients with Heart Fail [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003126-23	A6 andere Behandlungsdauer
(118)	2020-003497-48	Empagliflozin and dapagliflozin in patients hospitalized for acute decompensated heart failure (EMPATHY) – a phase III trial. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003497-48	A7 anderer Publikationstyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(119)	2020-004832-48	DAPA-RESIST - Sodium glucose cotransporter-2 inhibitor DAPAgliflozin versus thiazide diuretic in patients with heart failure and diuretic RESISTance: a multi-centre, open-label, randomised controll [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004832-48	A6 andere Behandlungsdauer
(120)	2021-001167-24	Intraclass safety and efficacy comparison among SGLT-2 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes. A pragmatic, phase IV, multicenter, open-label, randomised controlled trial.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001167-24	A1 andere Population
(121)	2021-005394-66	Effects of Dapagliflozin on cardiac deformation and clinical outcomes in heart failure with reduced and mildly reduced ejection fraction. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005394-66	A7 anderer Publikationstyp
(122)	2021-005446-15	A Randomized Controlled Clinical Trial to Assess the Effect of Dapagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Severe Chronic Kidney Disease. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005446-15	A1 andere Population
(123)	2022-001262-35	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Effect of In-Hospital Initiation of Dapagliflozin on Clinical Outcomes in Patients Who Have Been St [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 16.12.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001262-35	A7 anderer Publikationstyp

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 4-108 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 4-108 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DELIVER

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie DELIVER ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie, die den Effekt von Dapagliflozin auf die Inzidenz von kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz mit erhaltener 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: $HR [Dapagliflozin:Placebo]=1$ Alternativhypothese H_1: $HR [Dapagliflozin:Placebo] \neq 1$</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, placebokontrollierte Phase-3-Studie Zuteilungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderung 1 vom 16.12.2019:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die ursprüngliche Stichprobengröße von 4.700 wurde auf ca. 6.100 Patient:innen erhöht, und der vorgesehene Rekrutierungszeitraum wurde von 18 Monaten auf 22 Monate verlängert. <p>Änderung 2 vom 12.11.2020:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügung von notfallmäßigen HF-Visiten zusätzlich zu Krankenhausaufenthalten wegen HF als Komponente von wiederkehrenden HF-Ereignissen, hinsichtlich des sekundären Endpunkts - Änderung der ursprünglichen primären Einzel-Analyse (der gesamten Studienpopulation) in eine duale primäre Analyse (der gesamten Studienpopulation und der Teilpopulation mit LVEF <60%) - Es wurde hinzugefügt, dass die Studienabschlussvisite innerhalb von 6 Wochen nach dem PACD durchgeführt werden sollte. - Der kardiovaskuläre Tod wurde als sekundärer Endpunkt hinzugefügt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
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, ≥ 40 Jahre 3. Dokumentierte Diagnose einer symptomatischen Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV), die seit mindestens sechs Wochen besteht und mindestens zeitweise diuretisch behandelt werden musste. 4. LVEF $>40\%$ und Nachweis linker ventrikulärer Hypertrophie oder linker arterieller Vergrößerung weniger als 12 Monate vor Aufnahme in Studie. Speziell für Patient:innen mit vorangegangenen akuten kardialen Ereignissen oder Behandlungen, die LVEF reduzieren: für Einschluss qualifizierende Bildgebung höchstens 12 Monate nach der/dem entsprechenden Behandlung/Ereignis. 5. NT-pro BNP ≥ 300 pg/mL bei Patient:innen ohne andauerndes arterielles Fibrillieren/Flimmern. NT-pro BNP ≥ 600 pg/mL sofern obige Symptomatik vorliegt. 6. Patient:innen können sowohl ambulant als auch hospitalisiert sein. Patient:innen dürfen 12 Stunden vor Einschreibung und 24 Stunden vor Randomisierung keine intravenöse Herzinsuffizienztherapie erhalten. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Therapie mit einem SGLT-2-Inhibitor innerhalb von vier Wochen vor der Randomisierung oder eine vorherige Unverträglichkeit eines SGLT-2-Inhibitors. 2. T1DM 3. eGFR <25 mL/min/1.73 m² (CKD-EPI-Formel) zur ersten Visite. 4. Systolischer Blutdruck <95 mmHg an zwei aufeinanderfolgenden Messungen in 5-Minuten-Abstand bei der ersten oder zweiten Visite. 5. Systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg, wenn keine Behandlung mit drei oder mehr Blutdruck senkenden Medikamenten erfolgt oder ≥ 180 mmHg unabhängig einer Therapie. Jeweils bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen in 5-Minuten-Intervallen bei der ersten oder zweiten Visite. 6. Myokardinfarkt, instabile Angina, koronare Revaskularisation, Vorgeschichte einer Ablation von arteriellem Flimmern/Fibrillation oder Herzklappenreparatur/Ersatz weniger als 12 Wochen vor Screening. Die qualifizierende echokardiografische und/oder kardiale

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Magnetresonanztomografie-Untersuchung liegt mehr als 12 Wochen nach dem Ereignis.</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Geplante koronare Revaskularisation, Ablation von arteriellem Flimmern/Fibrillation und Herzklappenreparatur/Ersatz 8. Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke weniger als 12 Wochen vor Einschreibung 9. Wahrscheinliche Alternativ- oder Begleitdiagnosen, welche HF-Symptome oder Anzeichen erklären können (z. B. Anämie oder Hypothyreose). 10. Body Mass Index >50 kg/m² 11. Primäre pulmonale Hypertonie, chronische Lungenembolie, schwere pulmonale Erkrankung einschließlich chronische obstruktive Lungenkrankheit (COPD) (Bedarf an Sauerstoffversorgung zu Hause, chronische Inhalatortherapie, chronische orale Steroidtherapie, oder Hospitalisierung aufgrund Verschlimmerung einer COPD mit Bedarf an Beatmungshilfe weniger als 12 Monate vor Einschreibung) 12. Vorangegangene Herztransplantation oder komplexe kongenitale Herzerkrankung. Geplante Resynchronisationstherapie. 13. Herzinsuffizienz aufgrund von: bekannte infiltrative Kardiomyopathie (z. B. Amyloid, Sarcoid, Lymphom, Endomyokardfibrose), aktive Myokarditis, restriktive Perikarditis, kardiale Tamponade, bekannte genetische hypertrophe Kardiomyopathie oder obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie, arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie/-dysplasie, oder unkorrigierter primärer Herzklappenfehler. 14. Lebenserwartung weniger als 2 Jahre aufgrund nicht-kardiovaskulärer Erkrankung, basierend auf klinischer Einschätzung des Untersuchers. 15. Unfähigkeit der Patientin oder 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 die Patientin oder der Patient die Studie nicht abschließen kann. 16. Aktive Malignität mit Behandlungsbedarf (mit Ausnahme von Basalzellen- oder Plattenepithelkarzinom der Haut). 17. Akute oder chronische Leberkrankheit mit schwererer Einschränkung der Leberfunktion (z. B. Aszites, Ösophagusvarizen, Koagulopathie).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>18. Gebärfähige Frauen (weder chemisch oder chirurgisch sterilisiert oder postmenopausal), die keine medizinisch akzeptierte Verhütungsmethode verwenden, welche von dem Untersucher als verlässlich eingeschätzt wird, oder welche einen positiven Schwangerschaftstest bei Randomisierung aufweisen, oder stillen.</p> <p>19. Beteiligung an der Planung und/oder Durchführung der Studie (bezieht sich auf Personal von AstraZeneca und/oder am Studienort).</p> <p>20. Vorherige Randomisierung in der gegenwärtigen Studie.</p> <p>21. Teilnahme an anderer klinischen Studie mit einem Prüfpräparat oder Gerät weniger als einen Monat vor Eintragung.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie durchgeführt an 353 Zentren in 20 Ländern (Asien [China, Japan, Taiwan, Vietnam], Europa und Saudi-Arabien [Belgien, Bulgarien, Tschechien, Ungarn, Niederlande, Polen, Rumänien, Russland, Saudi-Arabien, Spanien] Nordamerika [Kanada, USA], Lateinamerika [Argentinien, Brasilien, Mexiko, Peru])
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dapagliflozin (10 mg, einmal täglich, oral) als Zusatztherapie zu SoC 2. Placebo (10 mg, einmal täglich, oral) 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 der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl an Ereignissen von Herzinsuffizienz (Erstaufreten und wiederkehrend) und kardiovaskulärem Tod • Veränderung des KCCQ-TSS zu Monat 8 im Vergleich zu Studienbeginn • Zeit bis zum Eintritt von kardiovaskulärem Tod • Zeit bis zum Tod aus jeglicher Ursache • SUE, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, Amputationen, unerwünschte Ereignisse, die zu Amputationen führen und potenzielle Risikofaktoren für Amputationen für untere Gliedmaßen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Explorative Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten Auftreten von Hospitalisierung aus jeglichem Grund • Anteil an Patient:innen mit verschlechterter NYHA-Klasse zu Monat 8 im Vergleich zu Studienbeginn. • Veränderung hinsichtlich des systolischen Blutdrucks, des Körpergewichts, eGFR, klinischen Summenscores, TSS Subscores und QoL-Scores
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 Endpunkts. Hierzu werden anhand der kompletten Population sowie einer Subpopulation mit LVEF <60% zwei Hypothesen getestet. Angenommen das wahre HR von Dapagliflozin gegenüber Placebo beträgt 0,80, bei einem beidseitigen Alphaniveau von 5%, würden 844 Ereignisse bzgl. des primären Endpunkts zu einer statistischen Power von 90% führen. Die angestrebte Ereigniszahl hinsichtlich des primären Endpunkts wurde auf 1.117 angehoben, um eine angemessene statistische Teststärke für jeden Test zu erzielen. Es wird erwartet, dass mindestens 70% der Ereignisse (etwa 780 Ereignisse) für die LVEF <60% Subpopulation zur Verfügung stehen werden. Bei einem angenommenen HR von 0,80 würde ein zweiseitiges Alphaniveau von 2,4% in der LVEF <60% Subpopulation zu einer Power von 80% führen, einen Behandlungseffekt nachzuweisen, wohingegen eine Alpha-Zuweisung von 1.5% zu der kompletten Population zu einer Power von 90% führen würde. Dies basiert auf einer 1:1-Verteilung auf die beiden Behandlungsarme.</p> <p>Die ursprüngliche Berechnung der Stichprobengröße von 4.700 randomisierten Patient:innen basiert auf der Annahme einer jährlichen Ereignisrate von 9% in der Placebo-Gruppe für die Mehrheit der HFpEF-Patient:innen mit dem Einschlusskriterium NT-proBNP ≥ 300 pg/mL. Zusätzlich soll eine Subgruppe von Patient:innen („subakute“ Patient:innen), die bald aus einer Hospitalisierung entlassen werden soll oder bereits entlassen wurde und demzufolge eine höhere Ereignisrate bezüglich einer Herzinsuffizienz aufweisen, in die Studie eingeschlossen werden. Werden 20% der Patient:innen aus der subakuten Kategorie mit einer jährlichen Ereignisrate von 24% im ersten Jahr und 9% danach für die Dauer der Studie angenommen, wurde geschätzt, dass die ursprüngliche Fallzahl von 4.700 Patient:innen die benötigten 844 Patient:innen mit einem Ereignis bezüglich des primären Endpunkts während der Rekrutierungsperiode von</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>18 Monaten und einer Follow-up von mindestens 15 Monaten ergeben würde.</p> <p>Basierend auf der fortwährenden Überwachung des Ereigniszuwachses wurde die Stichprobengröße von 4.700 auf 6.100 randomisierte Patient:innen erweitert. Gleichzeitig wurde die Rekrutierungsphase von 18 auf 26 Monate verlängert.</p> <p>Basierend auf selbigen Ereignisraten, unter Annahme von 11% der Patient:innen in der subakuten Kategorie, wird davon ausgegangen, dass etwa 6.100 Patient:innen die erforderliche Zahl von 1.117 Patient:innen mit Ereignis hinsichtlich des primären Endpunkts ergeben werden.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine Interimanalyse ist geplant, wenn 67% der angestrebten Ereigniszahl bezüglich des primären Endpunkts erreicht wurden (etwa 748 Ereignisse). Die Interimanalyse soll die Überlegenheit von Dapagliflozin gegenüber Placebo beurteilen und soll ein nominales zweiseitiges Alphaniveau von 0,2% aufweisen. Der primäre Endpunkt soll hierbei anhand der vollständigen Studienpopulation getestet werden. Sofern Überlegenheit für den primären Endpunkt nachgewiesen werden kann, wird selbige Überlegenheit anhand der vollständigen Studienpopulation auf einem zweiseitigen Niveau von 0,2% hinsichtlich des kardiovaskulären Todes getestet. 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, dass der DMC empfiehlt, die Studie zu beenden.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Generierung der zufälligen Zuteilung erfolgt mittels computergenerierter Randomisierungssequenz. Die Randomisierungs-codes werden zudem in die IxRS-Datenbank geladen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Zuteilung zu den zwei Behandlungsgruppen erfolgt im Verhältnis 1:1 mit einer Stratifizierung nach T2DM. Die Randomisierung erfolgt mittels Blockrandomisierung mit fester Größe.
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	Zuteilung zur Studienmedikation erfolgt mittels interaktivem Stimme/Web Antwort System (IxRS). Doppelte Verblindung wird gewährleistet durch individuelle Behandlungs-codes, die dem Untersucher vorliegen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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.
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, 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. Der primäre Endpunkt wird zweimal getestet. Einmal in der vollständigen Studienpopulation und einmal in der Subpopulation mit LVEF <60%. Durch Anwendung eines Alphaniveaus von 0,2% in der Interimanalyse soll das Signifikanzniveau in der finalen Analyse bei 4,8% liegen. Nullhypothese H_0 : HR=1 Alternativhypothese H_1 : HR≠1 Die sekundären Endpunkte basieren ebenfalls auf zweiseitigen Alternativhypothesen in Bezug auf den jeweiligen Behandlungsunterschied. <u>Full Analysis Set (FAS):</u> Das FAS enthält alle randomisierten Patient:innen, unabhängig von der Einhaltung des Protokolls. Patient:innen werden gemäß der ihnen zufällig zugeteilten Studienmedikation ausgewertet, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung. <u>Safety Analysis Set (SAS):</u> Das SAS enthält alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienmedikation erhalten haben. Patient:innen werden anhand der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Folgende Subgruppenanalysen sind geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (\leqMedian vs. $>$Median) • Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) • Abstammung (Weiß vs. Schwarz oder Afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere) • Geografische Region (Asien vs. Europa und Saudi-Arabien vs. Nordamerika vs. Lateinamerika) • NYHA-Klasse (II vs. III,IV) • LVEF (\leq49 vs. 50 bis 59 vs. \geq60) • NT-proBNP (\leqMedian vs. $>$Median) • Randomisierung während Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz oder binnen 30 Tagen nach Entlassung (Ja vs. Nein) • eGFR bei Einschreibung ($<$60 mL/min/1,73 m² vs. \geq60 mL/min/1,73 m²) • BMI ($<$30 kg/m² vs. \geq30 kg/m²) • T2DM (Ja vs. Nein) • SBP (\leqMedian vs. $>$Median) • Vorgeschichte von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern (Ja vs. Nein)
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	<p>Dapagliflozin+SoC vs. Placebo+SoC</p> <p>a) 3131 vs. 3132 b) 3126 vs. 3127 c) 3131 vs. 3132</p>
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: 27. August 2018 Letzte Visite des letzten Patienten: 27. März 2022
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär

a: nach CONSORT 2010.

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; COPD: Chronische obstruktive Lungenkrankheit; DMC: Data Monitoring Committee; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; HF: Herzinsuffizienz; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HR: Hazard Ratio; IxRS: Interactive Voice/Web Response System; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; PACD: Primary analysis censoring date; QoL: Quality of Life; SAS: Safety Analysis Set; SBP: Systolischer Blutdruck; SoC: Standard of Care; SGLT-2: Natrium-Glukose-Cotransporter-2; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T1DM: Typ-1-Diabetes mellitus; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; TSS: Total symptom score; USA: United States of America

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

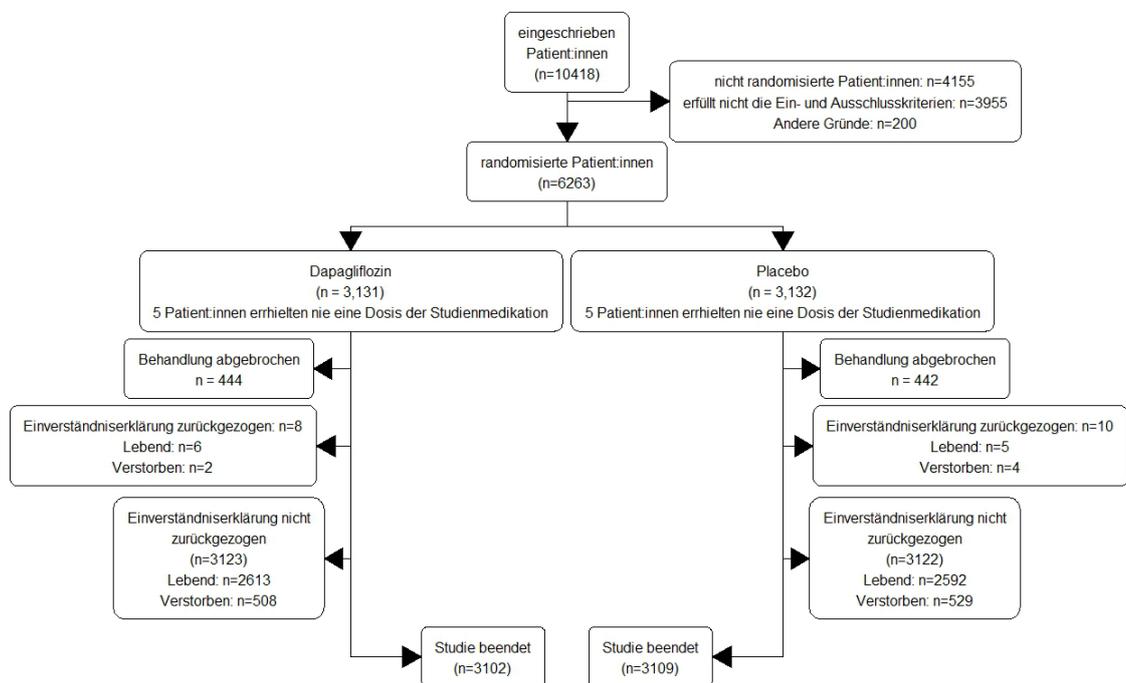


Abbildung 39: Flussdiagramm Studiendesign und –methodik für Studie DELIVER

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 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DELIVER

Studie: DELIVER

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue 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:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie.

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:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie.

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:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie.

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 aus jeglichem Grund**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie.

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: PGIS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie.

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: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie.

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 hochBegründung 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:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie.

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 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: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie.

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.

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:
