

Dapagliflozin (Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-11

Version: 1.0

Stand: 30.05.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1569

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Dapagliflozin (Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.02.2023

Interne Projektnummer

A23-11

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Bernd Niemann, Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie; Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Justus-Liebig-Universität Gießen, Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie, Gießen

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Caroline Wöhl
- Nadia Abu Rajab
- Katharina Frangen
- Tatjana Hermanns
- Lisa Junge
- Michaela Florina Kerekes
- Jona Lilienthal
- Daniela Preukschat

Schlagwörter

Dapagliflozin, Herzinsuffizienz, Nutzenbewertung, NCT03619213

Keywords

Dapagliflozin, Heart Failure, Benefit Assessment, NCT03619213

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|-----------------|--|
| 1 | Hintergrund..... 1 |
| 1.1 | Zugelassenes Anwendungsgebiet 1 |
| 1.2 | Verlauf des Projekts 1 |
| 1.3 | Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2 |
| 1.4 | Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2 |
| 2 | Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3 |
| Teil I: | Nutzenbewertung I.1 |
| Teil II: | Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1 |

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Dapagliflozin ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Dapagliflozin ist bei Erwachsenen indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) > 40 %.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dapagliflozin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.02.2023 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 A die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4 A) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| Teil I – Nutzenbewertung | |
|--|---|
| Kapitel I 1 | <ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung |
| Kapitel I 2 bis I 5 | <ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht |
| Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie | |
| Kapitel II 1 und II 2 | <p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) |
| pU: pharmazeutischer Unternehmer | |

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|----------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Niemann, Bernd | ja | nein | ja | ja | ja | nein | nein |

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-------|
| I Tabellenverzeichnis | I.3 |
| I Abbildungsverzeichnis | I.5 |
| I Abkürzungsverzeichnis | I.6 |
| I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung | I.7 |
| I 2 Fragestellung..... | I.18 |
| I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool | I.20 |
| I 3.1 Eingeschlossene Studien | I.20 |
| I 3.2 Studiencharakteristika | I.21 |
| I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen | I.36 |
| I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte | I.36 |
| I 4.2 Verzerrungspotenzial | I.40 |
| I 4.3 Ergebnisse | I.42 |
| I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren..... | I.49 |
| I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... | I.51 |
| I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene | I.51 |
| I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen | I.54 |
| I 6 Literatur | I.57 |
| I Anhang A Suchstrategien..... | I.60 |
| I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven..... | I.61 |
| I Anhang B.1 Mortalität..... | I.61 |
| I Anhang B.2 Morbidität..... | I.61 |
| I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen..... | I.63 |
| I Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (Gesamthospitalisierung)..... | I.67 |
| I Anhang E Ergänzende Darstellung von Subgruppenergebnissen zur Morbidität (schwere Herzinsuffizienzereignisse, operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, in den Subgruppen mit / ohne T2DM) | I.69 |
| I Anhang F Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | I.70 |

I Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dapagliflozin..... | I.7 |
| Tabelle 3: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | I.17 |
| Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dapagliflozin..... | I.18 |
| Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie | I.20 |
| Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie..... | I.21 |
| Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie | I.22 |
| Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie..... | I.24 |
| Tabelle 9: Angaben zu Begleittherapien – RCT, direkter Vergleich: direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie..... | I.28 |
| Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie | I.34 |
| Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie..... | I.35 |
| Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie | I.37 |
| Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie..... | I.41 |
| Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie..... | I.43 |
| Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie | I.45 |
| Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. optimierte Standardtherapie | I.52 |
| Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu optimierter Standardtherapie | I.54 |
| Tabelle 18: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | I.56 |

Tabelle 19: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie I.63

Tabelle 20: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie I.65

Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie..... I.67

Tabelle 22: Subgruppen (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie..... I.69

I **Abbildungsverzeichnis**

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtmortalität, Studie DELIVER..... | I.61 |
| Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Herzinsuffizienzereignisse (operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz), Studie DELIVER | I.61 |
| Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich), Studie DELIVER | I.62 |
| Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich), Studie DELIVER..... | I.62 |
| Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamthospitalisierung, Studie DELIVER..... | I.68 |

I Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| CKD | Chronic Kidney Disease (chronische Nierenerkrankung) |
| eGFR | geschätzte glomeruläre Filtrationsrate |
| ESC | European Society of Cardiology |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GLP-1 | Glucagon-like Peptide 1 |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| KCCQ | Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire |
| KHK | koronare Herzkrankheit |
| LOCF | Last Observation carried forward |
| LVEF | linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| MedDRA | Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung |
| NT-proBNP | N-terminal pro-Brain natriuretic Peptide |
| NVL | Nationale VersorgungsLeitlinie |
| NYHA | New York Heart Association |
| OSS | Overall Summary Score (Gesamtsummenscore) |
| PGIS | Patient Global Impression of Severity |
| PT | Preferred Term (bevorzugter Begriff) |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SGLT | Sodium dependent Glucose Transport (Natrium-Glukose-Cotransporter) |
| SOC | System Organ Class (Systemorganklasse) |
| SUE | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| T2DM | Typ-2-Diabetes mellitus |
| TSS | Total Symptome Score |
| UE | unerwünschtes Ereignis |
| VAS | visuelle Analogskala |

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dapagliflozin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.02.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin im Vergleich mit einer optimierten Standardtherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) > 40 %.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dapagliflozin

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|---|--|
| Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % ^b | eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % und der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome ^c |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Davon umfasst sind eine HFpEF, definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF > 50 %, und eine HFmrEF, definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 bis 49 %.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass die Gabe von Dapagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz bei HFpEF sowie HFmrEF erfolgt und dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen optimal behandelt werden: es wird eine leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung der Herzinsuffizienz und Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt. Eine Anpassung der Basis- / Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin / des Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein.</p> <p>Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern keine weiteren Optimierungsmöglichkeit besteht, ist zu dokumentieren und darzulegen, dass ggf. noch bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet bzw. ausgeschöpft sind.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HFmrEF: Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion</p> | |

Der pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit (KHK), Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Dieser Wortlaut entspricht der ursprünglichen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus dem Jahr 2019. Der G-BA hat den Wortlaut der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Jahr 2023 angepasst. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber der aktualisierten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA aus dem Jahr 2023.

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

Studienpool und Studiendesign

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin im Vergleich mit einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % wird die Studie DELIVER herangezogen.

Bei der Studie DELIVER handelt es sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte RCT. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz der New-York-Heart-Association(NYHA)-Klassen II bis IV mit LVEF > 40 %. Die Patientinnen und Patienten konnten sowohl ambulant als auch stationär versorgt sein, mussten vorab definierte erhöhte N-terminal-pro-Brain-natriuretic-Peptide(NT-proBNP)-Werte aufweisen und unter einer strukturellen Herzerkrankung (Vergrößerung des linken Vorhofs und / oder linksventrikuläre Hypertrophie) leiden.

Insgesamt wurden 6263 Patientinnen und Patienten in die Studie DELIVER eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Dapagliflozin (N = 3131) und Placebo (N = 3132) randomisiert zugeteilt. Die Behandlung mit Dapagliflozin erfolgte entsprechend den Vorgaben der Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie ist der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz. Weiterhin wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Einschlusskriterien führen zu eingeschränkter Studienpopulation

Die Patientinnen und Patienten in der Studie DELIVER mussten als Einschlusskriterium beim Screening zusätzlich zu einer LVEF > 40 % und einer strukturellen Herzerkrankung erhöhte NT-proBNP-Werte aufweisen:

- ≥ 300 pg/ml für Patientinnen und Patienten ohne andauerndes Vorhofflimmern oder Vorhofflattern
- ≥ 600 pg/ml für Patientinnen und Patienten mit andauerndem Vorhofflimmern oder Vorhofflattern

Gemäß der aktuellen Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) zur chronischen Herzinsuffizienz ist der zur Erfüllung der Diagnosekriterien einer Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % erforderliche Schwellenwert jedoch bereits bei einem NT-proBNP-Wert > 125 pg/ml überschritten. Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet mit NT-proBNP-Werten zwischen 125 pg/ml und 300 pg/ml wurden somit nicht in die Studie DELIVER eingeschlossen. Die höheren Schwellenwerte des NT-proBNP in den Einschlusskriterien führen dabei zu einer Selektion der Studienpopulation: So wurden ca. 32 % aller Patientinnen und Patienten, die am Screening teilnahmen, aufgrund zu niedriger NT-proBNP-Werte nicht eingeschlossen. Es ist daher unklar, ob sich die beobachteten Effekte in der Studie DELIVER auf alle Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % übertragen lassen bzw. ob die Studienpopulation die Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext vollständig abbildet.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit einer LVEF > 40 % ist mit dem Natrium-Glucose-Cotransporter-2(SGLT-2)-Inhibitor Empagliflozin mittlerweile eine wirksame spezifische Therapie zugelassen und der G-BA hat für diesen Wirkstoff einen Zusatznutzen abgeleitet. Auch hat der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren bei der Behandlung der Grunderkrankungen Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) und chronischer Nierenerkrankung (CKD) an Bedeutung gewonnen.

Hinsichtlich der Grunderkrankungen, wie z. B. Hypertonie, T2DM und CKD, handelt es sich bei der Studienpopulation der Studie DELIVER um eine heterogene Population. Der als Hintergrundtherapie durchgeführten medikamentösen Therapie der Grunderkrankungen kommt bei der Bewertung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine besondere Bedeutung zu. Dabei verbleiben Unsicherheiten, inwiefern bei den Patientinnen und Patienten eine optimale Einstellung des Blutdrucks und der Lipidwerte im Studienverlauf erreicht werden konnte. Zudem wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht für alle anhand der Grunderkrankungen T2DM und CKD abgrenzbaren Teilpopulationen umgesetzt:

Patientinnen und Patienten ohne T2DM und ohne CKD

Laut der aktualisierten Fassung der amerikanischen Leitlinie der American College of Cardiology und American Heart Association aus dem Jahr 2022 sollte für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung der Herzinsuffizienz in Erwägung gezogen werden. Dieser Empfehlung liegt die

RCT EMPEROR-Preserved zugrunde, anhand derer der G-BA im September 2022 einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Empagliflozin festgestellt hat. Empagliflozin ist als Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % in der jeweils gültigen Fassung der NVL Chronische Herzinsuffizienz und der Leitlinie der European Society of Cardiology Akute und chronische Herzinsuffizienz jedoch noch nicht abgebildet. Es ist unklar, inwiefern der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren (Empagliflozin) für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % bereits Eingang in den deutschen Versorgungskontext gefunden hat. Bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten der Teilpopulation 1 bestehen somit Unsicherheiten.

Patientinnen und Patienten ohne T2DM und mit CKD

In die Studie EMPEROR-Preserved zu Empagliflozin, auf Basis derer der G-BA einen Zusatznutzen abgeleitet hat (siehe oben), wurden zur Hälfte Patientinnen und Patienten mit CKD, definiert als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min/1,73 m², eingeschlossen. Für die Patientinnen und Patienten der Teilpopulation 2 bestehen aufgrund des Verbots von SGLT-2-Inhibitoren – mit Ausnahme der Studienmedikation (Dapagliflozin) im Interventionsarm – somit dieselben Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wie für Teilpopulation 1, da die Herzinsuffizienz nach neuen Erkenntnissen nicht optimal behandelt werden konnte.

Patientinnen und Patienten mit T2DM und mit CKD

Die Empfehlungen der NVL zum T2DM sehen für Patientinnen und Patienten mit T2DM und mit klinisch relevanter kardiovaskulärer Erkrankung bei Indikation zur medikamentösen Therapie eine Behandlung mit Metformin in Kombination mit einem SGLT-2-Inhibitor oder einem Glukagon-like peptide-1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten (z. B. Liraglutid) vor. Wie in der Dossierbewertung A21-109 beschrieben, liegt für die Behandlung des T2DM mit SGLT-2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten bei Patientinnen und Patienten mit zusätzlich bestehender CKD jedoch nur begrenzte Evidenz vor. Dies ist darin begründet, dass in die diesen Empfehlungen zugrunde liegenden Studien zum Großteil Patientinnen und Patienten ohne CKD eingeschlossen wurden. In die Studie EMPEROR-Preserved zu Empagliflozin (siehe oben) wurden jedoch sowohl Patientinnen und Patienten mit und ohne T2DM als auch Patientinnen und Patienten mit und ohne CKD eingeschlossen. Bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Teilpopulation 3 bestehen aufgrund des grundsätzlichen Verbots von SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm dieselben Unsicherheiten wie für die Teilpopulationen 1 und 2.

Patientinnen und Patienten mit T2DM und ohne CKD

Die Empfehlungen der NVL zum T2DM sehen für Patientinnen und Patienten mit T2DM und klinisch relevanter kardiovaskulärer Erkrankung bei Indikation zur medikamentösen Therapie

eine Behandlung mit Metformin in Kombination mit einem SGLT-2-Inhibitor oder einem GLP-1-Rezeptoragonisten vor. Für Patientinnen und Patienten mit T2DM und ohne gleichzeitig vorliegende CKD besteht somit eine klare Therapieindikation für SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptoragonisten. Eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren war – mit Ausnahme der Studienmedikation Dapagliflozin im Interventionsarm – allerdings grundsätzlich nicht erlaubt. Eine Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten war zwar möglich, wurde jedoch kaum durchgeführt. Somit wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Teilpopulation 4 in der Studie DELIVER nicht umgesetzt.

Zusammenfassung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zusammenfassend ist die Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DELIVER für die oben beschriebenen Teilpopulationen 1 bis 3 unklar, da Unsicherheiten aufgrund des fehlenden Einsatzes von SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung der Herzinsuffizienz bestehen. Aufgrund dieser Unsicherheit können für die Teilpopulationen 1 bis 3 maximal Anhaltspunkte, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Da für die Teilpopulation 4 die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde (fehlender Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung von T2DM), ist für diese Teilpopulation keine Ableitung eines Zusatznutzens möglich.

Darüber hinaus geht aus den vorgelegten Auswertungen des pU nicht hervor, wie groß die Teilpopulationen 1 bis 4 sind, sodass der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation mit unklarer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unbekannt ist. Trotz dieser Einschränkung wird die Gesamtpopulation der Studie DELIVER zur Nutzenbewertung herangezogen. Im Folgenden wird die Berücksichtigung der Gesamtpopulation begründet und die Konsequenzen für die Aussagesicherheit der Studie beschrieben.

Begründung für die Berücksichtigung der Gesamtpopulation der Studie DELIVER

Es ist unklar, wie groß die oben beschriebenen 4 Teilpopulationen im Vergleich zur Gesamtpopulation sind, da keine entsprechenden Auswertungen der Teilpopulationen vorliegen. Dadurch kann nicht exakt bestimmt werden, für welchen Anteil der Gesamtpopulation der Studie DELIVER die zweckmäßige Vergleichstherapie unklar umgesetzt bzw. nicht umgesetzt wurde.

Aufgrund der Pathogenese der CKD kann von einer relevanten Überlappung der Patientinnen und Patienten mit T2DM und CKD ausgegangen werden. Dies bedeutet, dass die Teilpopulation 4 (T2DM ohne CKD), in der die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde, mit hinreichender Sicherheit nur einen relativ geringen Anteil der Gesamtpopulation der Studie DELIVER ausmacht. Im Dossier des pU liegt zudem eine Subgruppenanalyse für Patientinnen und Patienten mit und ohne T2DM vor. Dabei zeigt sich,

dass die Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu dem Merkmal T2DM hinreichend konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation sind. Die beobachteten Effekte in der Gesamtpopulation können somit nicht maßgeblich auf den nur geringen Anteil von Patientinnen und Patienten aus Teilpopulation 4 mit fehlender Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zurückzuführen sein. Da die beobachteten Effekte in der Gesamtpopulation für die Bewertung der relevanten Teilpopulationen 1 bis 3 durch diese Subgruppenauswertung nicht infrage gestellt werden, wird die Gesamtpopulation trotz der beschriebenen Unsicherheiten zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Allerdings kann das Ausmaß der beobachteten Effekte in der Gesamtpopulation aufgrund der unklaren Größe der Teilpopulationen nicht quantifiziert werden.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie DELIVER als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird mit Ausnahme der folgenden Endpunkte als niedrig eingestuft: Gesundheitszustand (erhoben mittels visueller Analogskala [VAS] des EQ-5D und Patient Global Impression of Severity [PGIS]) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Gesamtsummenscore [OSS] des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire [KCCQ]).

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

In der vorliegenden Nutzenbewertung können auf Basis der einzelnen Studie DELIVER zunächst maximal Hinweise, z. B. auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Es liegen jedoch verschiedene Aspekte vor, die zu einer Verringerung der Aussagesicherheit der Studie DELIVER führen.

Für die Teilpopulationen 1 bis 3 (ohne T2DM und ohne CKD sowie mit / ohne T2DM und mit CKD) können aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in diesen Teilpopulationen auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation maximal Anhaltspunkte, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Obschon die Größe der einzelnen Teilpopulationen mit jeweils unklarer oder fehlender Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unbekannt ist, wird die Gesamtpopulation der Studie DELIVER für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Allerdings kann das Ausmaß der beobachteten Effekte in der Gesamtpopulation aufgrund der unklaren Größe der Teilpopulationen nicht quantifiziert werden. Für Teilpopulation 4 (T2DM ohne CKD) liegen aufgrund der in dieser Teilpopulation fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor. Auf Basis der Studie DELIVER kann daher für Patientinnen und Patienten der Teilpopulation 4 kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Schwere Herzinsuffizienzereignisse

Für den Endpunkt schwere Herzinsuffizienzereignisse (operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Myokardinfarkt

Für den kombinierten Endpunkt Myokardinfarkt, bestehend aus nicht tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Myokardinfarkt, sowie für die Einzelkomponente tödlicher Myokardinfarkt zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt liegen keine Ergebnisse vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schlaganfall

Für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall, bestehend aus nicht tödlichem Schlaganfall und tödlichem Schlaganfall, sowie für die Einzelkomponente tödlicher Schlaganfall zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall liegen keine Ergebnisse vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Renale Morbidität

Für den Endpunkt renale Morbidität liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand

EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

PGIS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels PGIS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

KCCQ-OSS

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels KCCQ-OSS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Nebenwirkungen

SUEs

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

Abbruch wegen UEs

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

Spezifische UEs

Harnwegsinfektion (UEs), Genitalinfektion (UEs)

Für die Endpunkte Harnwegsinfektion (UEs) und Genitalinfektion (UEs) liegen keine geeigneten Daten vor, da nicht schwerwiegende UEs in der Studie nicht systematisch erfasst

wurden und bekannt ist, dass diese Ereignisse mehrheitlich der Kategorie nicht schwerwiegende Nebenwirkungen zuzuordnen sind. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Diabetische Ketoazidose

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

Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SUEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

COVID-19 (SUEs)

Für den Endpunkt COVID-19 (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Wie in den obigen Abschnitten erläutert, wurden in die Studie DELIVER Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die sich hinsichtlich ihrer Grunderkrankungen unterscheiden. Bei einem Teil der Patientinnen und Patienten wurde dabei die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher getrennt für die Teilpopulationen mit unklarer bzw. fehlender Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, jeweils auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie DELIVER.

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Dapagliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % ohne T2DM und ohne CKD sowie mit / ohne T2DM und mit CKD

Für Patientinnen und Patienten mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % ohne T2DM und ohne CKD sowie mit / ohne T2DM und mit CKD zeigen sich mehrere

positive Effekte und 1 negativer Effekt für Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigen sich Anhaltspunkte für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen für den Endpunkt schwere Herzinsuffizienzereignisse (operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) und in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Zudem zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden nicht quantifizierbaren Ausmaßes in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen auf Basis eines spezifischen UEs (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts).

Diesen positiven Effekten steht auf der Seite der negativen Effekte ein Endpunkt zu Nebenwirkungen (COVID-19, Ausmaß nicht quantifizierbar) gegenüber. Insgesamt überwiegen die positiven Effekte.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % ohne T2DM und ohne CKD sowie mit / ohne T2DM und mit CKD einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Form einer optimierten Standardtherapie.

Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % mit T2DM ohne CKD

Für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % und mit T2DM, jedoch ohne CKD, gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Form einer optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten somit nicht belegt.

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

Tabelle 3: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|
| Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % ^{b, c} | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ ohne T2DM und ohne CKD oder ▪ mit / ohne T2DM und mit CKD | eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % und der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome | Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit T2DM und ohne CKD | | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Davon umfasst sind eine HFpEF, definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF > 50 %, und eine HFmrEF, definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 bis 49 %.</p> <p>c. Die Aussage zum Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen der Studie DELIVER. Für einen Einschluss mussten die Patientinnen und Patienten bestimmte NT-proBNP-Schwellenwerte überschreiten: ≥ 300 pg/ml für Patientinnen und Patienten ohne andauerndes Vorhofflimmern / -flattern oder ≥ 600 pg/ml für Patientinnen und Patienten mit andauerndem Vorhofflimmern / -flattern. Es bleibt unklar, ob sich die beobachteten Effekte auf weitere Patientinnen und Patienten der Zielpopulation übertragen lassen.</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HFmrEF: Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminal pro-Brain natriuretic Peptide; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p> | | |

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

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin im Vergleich mit einer optimierten Standardtherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) > 40 %.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dapagliflozin

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|---|--|
| Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % ^b | eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % und der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome ^c |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Davon umfasst sind eine HFpEF, definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF > 50 %, und eine HFmrEF, definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 bis 49 %.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass die Gabe von Dapagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz bei HFpEF sowie HFmrEF erfolgt und dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen optimal behandelt werden: es wird eine leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung der Herzinsuffizienz und Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt. Eine Anpassung der Basis- / Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin / des Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein.</p> <p>Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern keine weiteren Optimierungsmöglichkeit besteht, ist zu dokumentieren und darzulegen, dass ggf. noch bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet bzw. ausgeschöpft sind.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HFmrEF: Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion</p> | |

Der pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit (KHK), Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Dieser Wortlaut entspricht der ursprünglichen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus dem Jahr 2019. Der G-BA hat den Wortlaut der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Jahr 2023 angepasst. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber der aktualisierten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA aus dem Jahr

2023 [2]. Eine ausführliche Auseinandersetzung mit der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt in Abschnitt I 3.2.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dapagliflozin (Stand zum 16.12.2022)
- bibliografische Recherche zu Dapagliflozin (letzte Suche am 16.12.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Dapagliflozin (letzte Suche am 16.12.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Dapagliflozin (letzte Suche am 21.12.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Dapagliflozin (letzte Suche am 20.03.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

| Studie | Studienkategorie | | | Verfügbare Quellen | | |
|--|---|---|----------------------------|------------------------------------|--|---------------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein) | Gesponserte Studie ^a (ja / nein) | Studie Dritter (ja / nein) | Studienbericht (ja / nein [Zitat]) | Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat]) | Publikation (ja / nein [Zitat]) |
| D169CC00001 (DELIVER ^c) | ja | ja | nein | ja [3] | ja [4-6] | ja [7-9] |
| a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | |

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a |
|--|----------------------------------|---|--|---|--|--|
| DELIVER | RCT, doppelblind, parallel | erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 40 Jahre) mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA- Klasse II–IV) und LVEF > 40 % ^b | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie (N = 3131) Placebo + optimierte Standardtherapie (N = 3132) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis 21 Tage ▪ Behandlung / Beobachtung: ereignisgesteuerte Studie: Studienabschlussvisite bis 6 Wochen nach 1117 Ereignissen im primären Endpunkt | 353 Studienzentren in: Argentinien, Brasilien, Belgien, Bulgarien, China, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Peru, Polen, Rumänien, Russland, Saudi-Arabien, Spanien, Taiwan, Tschechische Republik, Ungarn, USA, Vietnam 08/2018–03/2022 | primär: kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz sekundär: Gesamtüberleben, Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs |
| <p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Die Herzinsuffizienz musste mit typischen Symptomen und / oder Zeichen für ≥ 6 Wochen vor Studieneinschluss bestehen, mindestens zeitweise mit Diuretika behandelt worden sein und folgende Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ objektiver Nachweis einer strukturellen Herzerkrankung (Vergrößerung des linken Vorhofs und / oder linksventrikuläre Hypertrophie) durch den jüngsten Befund in bildgebenden Verfahren (Echokardiografie oder Kardio-MRT) innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss; bei Patientinnen und Patienten nach einem akuten kardialen Ereignis oder Eingriff mit potenzieller Auswirkung auf die LVEF (z. B. Myokardinfarkt, instabile Angina Pectoris, koronare Revaskularisation) durfte das bildgebende Verfahren ≥ 12 Wochen nach dem Ereignis bzw. dem Eingriff durchgeführt worden sein ▫ erhöhte NT-proBNP-Werte zu Studieneinschluss: ≥ 300 pg/ml für Patientinnen und Patienten ohne Vorhofflimmern / -flattern, ≥ 600 pg/ml für Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern / -flattern <p>LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRT: Magnetresonanztomografie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | | | | | |

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

| Studie | Intervention | Vergleich |
|---|--|--|
| DELIVER | Dapagliflozin 10 mg 1-mal täglich, oral + optimierte Standardtherapie | Placebo 1-mal täglich, oral + optimierte Standardtherapie |
| <p>Dosisanpassungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisunterbrechungen erlaubt bei Risiko für oder tatsächlichem Auftreten von Volumenmangel, Hypotonie, unerwarteter Verschlechterung der Nierenfunktion oder bei Verdacht auf diabetische Ketoazidose^a <p>Erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung von Herzinsuffizienz und Komorbiditäten (z. B. Hypertonie, ischämische Herzkrankheit, Vorhofflimmern, Diabetes, Hyperlipidämie) nach lokalen Leitlinien ▪ Anpassung einer antidiabetischen Begleitmedikation, z. B. für das Erreichen glykämischer Ziele des gemeinsamen Positionspapiers der ADA- und EASD [10,11], patientenindividuell nach Bedarf durch die Prüffärztin bzw. den Prüffarzt oder die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt ▪ weitere Medikamente nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes, wenn klinisch indiziert <p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ medikamentöse Infusionstherapie (einschließlich Diuretika) der Herzinsuffizienz innerhalb von 12 Stunden vor Studieneintritt und 24 Stunden vor Randomisierung ▪ jegliche SGLT-2-Inhibitoren oder Fixkombinationen mit SGLT-2-Inhibitoren (außer der verblindeten Studienmedikation) ≤ 4 Wochen vor Studieneinschluss und während der Studie^b ▪ koronare Revaskularisation, Ablation von Vorhofflimmern / Vorhofflattern, Klappenrekonstruktion / Klappenersatz innerhalb von 12 Wochen vor Studieneinschluss oder während der Studie ▪ elektives CRT-Implantat während der Studie ▪ vorherige Herztransplantation | | |
| <p>a. Bei einer durch die Prüffärztin bzw. den Prüffarzt bestätigten Diagnose einer diabetischen Ketoazidose sollte ein Abbruch der Studienmedikation erfolgen.</p> <p>b. Wenn eine Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor als Mono- / Kombinationstherapie als notwendig erachtet wurde, musste die Studienmedikation vor Beginn der Behandlung unterbrochen oder abgesetzt worden sein.</p> <p>ADA: American Diabetes Association; CRT: kardiale Resynchronisationstherapie; EASD: European Association for the Study of Diabetes; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT: Natrium-Glucose-Cotransporter;</p> | | |

Bei der Studie DELIVER handelt es sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte RCT. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz der New-York-Heart-Association(NYHA)-Klassen II bis IV mit LVEF > 40 %. Die Patientinnen und Patienten konnten sowohl ambulant als auch stationär versorgt sein, mussten vorab definierte erhöhte N-terminal-pro-Brain-natriuretic-Peptide(NT-proBNP)-Werte aufweisen (für eine detailliertere Beschreibung dieses Einschlusskriteriums siehe unten) und unter einer strukturellen Herzerkrankung (Vergrößerung des linken Vorhofs und / oder linksventrikuläre Hypertrophie) leiden. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz auf Basis von Kardiomyopathie (infiltrierend, hypertroph mit genetischer Ursache, hypertroph-obstruktiv), arrhythmogen rechtsventrikulärer Kardiomyopathie / Dysplasie, aktiver Myokarditis, konstriktiver Perikarditis, kardialer Tamponade oder

unkorrigiertem primärem Herzklappenfehler. Zudem wurden Patientinnen und Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus oder einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) < 25 ml/min/1,73 m² zum Zeitpunkt der Randomisierung von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 6263 Patientinnen und Patienten in die Studie DELIVER eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Dapagliflozin (N = 3131) und Placebo (N = 3132) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM [ja vs. nein]).

Die Behandlung mit Dapagliflozin erfolgte entsprechend den Vorgaben der Fachinformation [12]. Gemäß Studienprotokoll sollten alle Patientinnen und Patienten eine lokalen Leitlinien folgende, patientenindividuelle Behandlung der Herzinsuffizienz und der jeweiligen Komorbiditäten erhalten. Anpassungen der Therapie waren im Studienverlauf möglich.

Die Studie DELIVER war ereignisgesteuert und wurde nach 1117 Ereignissen des primären Endpunkts beendet. Nach Erreichen der erforderlichen Ereignisse wurden die Patientinnen und Patienten innerhalb von 6 Wochen zu einer Studienabschlussvisite einbestellt. Die Behandlung mit der Studienmedikation wurde bis zu dieser Visite fortgeführt. Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation vorzeitig abbrachen, erhielten schnellstmöglich nach der letzten Einnahme eine Visite und sollten möglichst bis zum Studienende weiter an allen planmäßigen Visiten, einschließlich Studienabschlussvisite, teilnehmen.

Primärer Endpunkt der Studie ist der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz. Weiterhin wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Einschlusskriterien führen zu eingeschränkter Studienpopulation

Die Patientinnen und Patienten in der Studie DELIVER mussten als Einschlusskriterium beim Screening zusätzlich zu einer LVEF > 40 % und einer strukturellen Herzerkrankung erhöhte NT-proBNP-Werte aufweisen:

- ≥ 300 pg/ml für Patientinnen und Patienten ohne andauerndes Vorhofflimmern oder Vorhofflattern
- ≥ 600 pg/ml für Patientinnen und Patienten mit andauerndem Vorhofflimmern oder Vorhofflattern

Gemäß der aktuellen Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) zur chronischen Herzinsuffizienz ist der zur Erfüllung der Diagnosekriterien einer Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % erforderliche Schwellenwert jedoch bereits bei einem NT-proBNP-Wert > 125 pg/ml überschritten [13]. Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet mit NT-proBNP-Werten

zwischen 125 pg/ml und 300 pg/ml wurden somit nicht in die Studie DELIVER eingeschlossen. Die höheren Schwellenwerte des NT-proBNP in den Einschlusskriterien führen dabei zu einer Selektion der Studienpopulation: So wurden ca. 32 % aller Patientinnen und Patienten, die am Screening teilnahmen, aufgrund zu niedriger NT-proBNP-Werte nicht eingeschlossen. Es ist daher unklar, ob sich die beobachteten Effekte in der Studie DELIVER auf alle Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % übertragen lassen bzw. ob die Studienpopulation die Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext vollständig abbildet.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie N^a = 3131 | Placebo + optimierte Standardtherapie N^a = 3132 |
|--|---|---|
| DELIVER | | |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 72 (10) | 72 (10) |
| Geschlecht [w / m], % | 44 / 56 | 44 / 56 |
| Abstammung, n (%) | | |
| weiß | 2214 (71) | 2225 (71) |
| schwarz / afroamerikanisch | 81 (3) | 78 (3) |
| asiatisch | 630 (20) | 644 (21) |
| Indoamerikaner oder Ureinwohner Alaskas | 93 (3) | 96 (3) |
| andere | 113 (4) | 89 (3) |
| Region, n (%) | | |
| Asien | 607 (19) | 619 (20) |
| Europa / Saudi-Arabien | 1494 (48) | 1511 (48) |
| Nordamerika | 428 (14) | 423 (14) |
| Lateinamerika | 602 (19) | 579 (19) |
| LVEF [%] | | |
| MW (SD) | 54,0 (8,6) | 54,3 (8,9) |
| ≤ 40, n (%) | 3 (< 1) | 1 (< 1) |
| ≥ 41 bis 49, n (%) | 1064 (34) | 1048 (34) |
| ≥ 50 bis 59, n (%) | 1133 (36) | 1123 (36) |
| ≥ 60, n (%) | 931 (30) | 960 (31) |

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie N^a = 3131 | Placebo + optimierte Standardtherapie N^a = 3132 |
|---|---|---|
| NT-proBNP ^b [pg/ml], Median [Q1; Q3] | 1021 [625; 1777] | 1005 [620; 1735] |
| NYHA-Klasse ^b , n (%) | | |
| I | 0 | 1 (< 1) |
| II | 2314 (74) | 2399 (77) |
| III | 807 (26) | 724 (23) |
| IV | 10 (< 1) | 8 (< 1) |
| vorherige Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, n (%) | 1270 (41) | 1269 (41) |
| systolischer Blutdruck ^b [mmHg] | | |
| MW (SD) | 128,2 (15,4) | 128,2 (15,3) |
| Median [Min; Max] | 128,0 [91; 207] | 128,0 [90; 179] |
| diastolischer Blutdruck ^b [mmHg] | | |
| MW (SD) | 73,9 (10,3) | 74,0 (10,4) |
| Median [Min; Max] | 74,0 [35; 113] | 74,0 [35; 123] |
| Vorhofflimmern oder -flattern ^c , n (%) | 1327 (42) | 1317 (42) |
| eGFR (CKD-EPI) ^b [ml/min/1,73 m ²] | | |
| MW (SD) | 61,2 (19,0) | 60,9 (19,3) |
| Median [Q1; Q3] | 60,0 [47,0; 75,0] | 60,0 [46,0; 75,0] |
| ≥ 60, n (%) | 1615 (52) | 1577 (50) |
| 45 bis < 60, n (%) | 826 (26) | 831 (27) |
| 30 bis < 45, n (%) | 599 (19) | 622 (20) |
| 25 bis < 30, n (%) | 89 (3) | 99 (3) |
| < 25, n (%) | 2 (< 1) | 2 (< 1) |
| Serum-Kreatinin ^b [μmol/l] | | |
| MW (SD) | 102,3 (31,2) | 102,7 (30,9) |
| Median [Min; Max] | 96,4 [29; 251] | 97,2 [34; 253] |
| Diabetes mellitus Typ 2, n (%) | 1401 (45) | 1405 (45) |
| HbA1c ^b [%] | | |
| MW (SD) | 6,59 (1,42) | 6,58 (1,39) |
| Median [Min; Max] | 6,20 [4,2; 17,2] | 6,10 [4,2; 15,3] |
| Dyslipidämie, n (%) | k. A. | k. A. |
| Therapieabbruch, n (%) ^d | 444 (14) | 442 (14) |
| Studienabbruch, n (%) | k. A. | k. A. |

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie N ^a = 3131 | Placebo + optimierte Standardtherapie N ^a = 3132 |
|---|--|--|
| a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten b. letzte Messung vor Gabe der 1. Dosis der Studienmedikation c. gemäß EKG bei Studieneintritt d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten (7,7 % vs. 7,7 %), UEs (5,8 % vs. 5,7 %). CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; k. A.: keine Angabe; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich | | |

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsgruppen hinreichend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 72 Jahre alt, mehrheitlich männlich (56 %) und stammten überwiegend aus Europa bzw. Saudi-Arabien (48 %). Etwa 1 Drittel der Patientinnen und Patienten hatte eine LVEF < 50 %, etwa 2 Drittel eine LVEF ≥ 50 %. Bei 45 % der Patientinnen und Patienten lag bei Studieneinschluss ein T2DM vor, bei etwa der Hälfte eine chronische Nierenerkrankung (CKD), definiert als eine eGFR von < 60 ml/min/1,73 m². Inwieweit sich die Teilpopulationen mit T2DM und CKD überlappen, ist unklar. 75 % der Patientinnen und Patienten zeigten eine leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit aufgrund von Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II), 24 % zeigten mittelschwere Einschränkungen (NYHA-Klasse III) und < 1 % hatte schwere Einschränkungen (NYHA-Klasse IV). In beiden Studienarmen brachen jeweils ca. 14 % der Patientinnen und Patienten die Therapie vorzeitig ab.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit einer LVEF > 40 % ist mit Dapagliflozin mittlerweile eine wirksame spezifische Therapie zugelassen und der G-BA hat für diesen Wirkstoff auf Basis der Dossierbewertung A22-39 [14] einen Zusatznutzen abgeleitet [15]. Auch hat der Einsatz von Natrium-Glucose-Cotransporter-2(SGLT-2)-Inhibitoren bei der Behandlung der Grunderkrankungen T2DM und CKD an Bedeutung gewonnen [16-20].

Im Hinblick auf die Grunderkrankungen, wie z. B. Hypertonie, T2DM und CKD, handelt es sich bei der Studienpopulation um eine heterogene Population. Im Folgenden werden die vom pU vorgelegten Angaben zu Begleitbehandlungen dargestellt, die Patientinnen und Patienten bezüglich ihrer Grunderkrankungen charakterisiert sowie etwaige Mängel bei der Umsetzung

der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den anhand der Grunderkrankungen abgrenzbaren Teilpopulationen aufgezeigt und diskutiert.

Begleitbehandlungen in der Studie DELIVER

In der Studie DELIVER sollten alle Patientinnen und Patienten eine lokalen Leitlinien folgende, patientenindividuelle Behandlung der Herzinsuffizienz und der jeweiligen Komorbiditäten erhalten. Anpassungen der Therapie waren im Studienverlauf möglich, allerdings war der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren oder von Fixkombinationen mit einem SGLT-2-Inhibitor – mit Ausnahme der Studienmedikation Dapagliflozin im Interventionsarm – grundsätzlich nicht erlaubt (siehe Tabelle 7). Der Einsatz (in Form einer Mono- / Kombinationstherapie) konnte nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes bei einer vorübergehenden Unterbrechung oder nach Absetzen der Studienmedikation nur dann in Betracht gezogen werden, wenn alle weiteren Therapieoptionen in Erwägung gezogen wurden und die Anwendung klinisch indiziert war. Insgesamt erhielten 62 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 78 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm im Verlauf der Studie einen SGLT-2-Inhibitor (siehe Tabelle 9), davon 20 bzw. 32 zeitgleich zur Behandlung mit der Studienmedikation. Da der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren (Empagliflozin) inzwischen bei der Behandlung der Herzinsuffizienz an Bedeutung gewonnen hat, führt die grundsätzlich fehlende Möglichkeit des Einsatzes dieser Wirkstoffklasse bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Unsicherheiten (für weitere Ausführungen siehe unten). Darüber hinaus gab es in der Studie keine Einschränkungen hinsichtlich der medikamentösen Begleitbehandlung.

Tabelle 9: Angaben zu Begleittherapien – RCT, direkter Vergleich: direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrsseitige Tabelle)

| Studie Therapie Kategorie | zu Studienbeginn | | Dosisanpassung nach Studienbeginn | | neu begonnen nach Studienbeginn | |
|---------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie | Placebo + optimierte Standardtherapie | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie | Placebo + optimierte Standardtherapie | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie | Placebo + optimierte Standardtherapie |
| | N = 3131 | N = 3132 | N = 3131 | N = 3132 | N = 3131 | N = 3132 |
| DELIVER | | | | | | |
| ACE-Hemmer / ARB | 2262 (72,2) | 2281 (72,8) | 335 (14,8) ^a | 344 (15,1) ^a | 132 (15,2) ^b | 170 (20,0) ^b |
| ARNI | 165 (5,3) | 136 (4,3) | 38 (23,0) ^a | 18 (13,2) ^a | 83 (2,8) ^b | 126 (4,2) ^b |
| Betablocker | 2592 (82,8) | 2585 (82,5) | 439 (16,9) ^a | 465 (18,0) ^a | 126 (23,4) ^b | 140 (25,6) ^b |
| Diuretika | 2793 (89,2) | 2787 (89,0) | 688 (24,6) ^a | 759 (27,2) ^a | 92 (27,2) ^b | 136 (39,4) ^b |
| MRA | 1340 (42,8) | 1327 (42,4) | 182 (13,6) ^a | 181 (13,6) ^a | 220 (12,3) ^b | 297 (16,5) ^b |
| Antithrombotika | 2708 (86,5) | 2731 (87,2) | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. |
| Vitamin-K-Antagonisten | 606 (19,4) | 608 (19,4) | k. A. | k. A. | 68 (2,7) ^{b, c} | 64 (2,5) ^{b, c} |
| Acetylsalicylsäure | 1077 (34,4) | 1102 (35,2) | k. A. | k. A. | 106 (5,2) ^{b, c} | 142 (7,0) ^{b, c} |
| Antidiabetika | 1194 (38,1) ^c | 1208 (38,6) ^c | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. |
| Insuline | 407 (13,0) ^c | 436 (13,9) ^c | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. |
| DPP-4-Inhibitoren | 245 (7,8) ^c | 226 (7,2) ^c | k. A. | k. A. | 66 (2,3) ^{b, c} | 70 (2,4) ^{b, c} |
| GLP-1-Rezeptoragonisten | 34 (1,1) ^c | 27 (0,9) ^c | k. A. | k. A. | 37 (1,2) ^{b, c} | 63 (2,0) ^{b, c} |
| SGLT-2-Inhibitoren ^d | 0 | 0 | k. A. | k. A. | 62 (2,0) | 78 (2,5) |
| Lipidsenker | 2061 (65,8) | 2096 (66,9) | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. |
| Statine | 2004 (64,0) | 2035 (65,0) | k. A. | k. A. | 127 (11,3) ^{b, c} | 129 (11,8) ^{b, c} |

Tabelle 9: Angaben zu Begleittherapien – RCT, direkter Vergleich: direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

| Studie Therapie Kategorie | zu Studienbeginn | | Dosisanpassung nach Studienbeginn | | neu begonnen nach Studienbeginn | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie | Placebo + optimierte Standardtherapie | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie | Placebo + optimierte Standardtherapie | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie | Placebo + optimierte Standardtherapie |
| | N = 3131 | N = 3132 | N = 3131 | N = 3132 | N = 3131 | N = 3132 |
| <p>a. Der Anteil bezieht sich auf die Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn mit einem Wirkstoff der jeweiligen Wirkstoffklasse behandelt wurden. b. Der Anteil bezieht sich auf die Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn mit keinem Wirkstoff der jeweiligen Wirkstoffklasse behandelt wurden. c. eigene Berechnung d. Der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren war in der Studie DELIVER – mit Ausnahme der Studienmedikation (Dapagliflozin) im Interventionsarm – grundsätzlich nicht erlaubt. Der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren kam nach Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers bei einer vorübergehenden Unterbrechung oder nach Absetzen der Studienmedikation nur dann in Betracht, wenn alle weiteren Behandlungsoptionen in Erwägung gezogen wurden und die Anwendung klinisch indiziert war. Allerdings erhielten 20 (0,6 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 32 (1,0 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm einen SGLT-2-Inhibitor zeitgleich zur Behandlung mit der Studienmedikation.</p> <p>ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme; ARB: Angiotensin Rezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; GLP-1: Glukagon-like peptide 1; k. A.: keine Angabe; MRA: Mineralkortikoidrezeptor-Antagonisten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT: Natrium-Glucose-Cotransporter</p> | | | | | | |

In Modul 4 A macht der pU ausschließlich Angaben zu den 5 Wirkstoffklassen Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer / Angiotensin Rezeptorblocker, Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren, Betablocker, Diuretika und Mineralkortikoidrezeptor-Antagonisten. Die Angaben umfassen die Anzahl bzw. den Anteil der Patientinnen und Patienten, die die genannten Wirkstoffklassen zu Studienbeginn und im Studienverlauf erhielten. Der pU differenziert weiterhin zwischen einer Dosisanpassung (gesamt, Dosiserhöhung / -reduktion) und einer Therapieinitiierung im Studienverlauf (siehe Tabelle 9).

Bei der Definition der arteriellen Hypertonie folgt die Leitliniengruppe der NVL Hypertonie der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC)/European Society of Hypertension [21], die einen Blutdruck-Zielwert unter medikamentöser Therapie von < 140/90 mmHg angibt. Bei etwa 22 % der Patientinnen und Patienten war der systolische Blutdruck zu Studienbeginn mit Messwerten von ≥ 140 mmHg somit unzureichend eingestellt. Auch im Studienverlauf ändert sich der systolische Blutdruck in beiden Studienarmen jeweils im 3. Quartil nur geringfügig. Es ist daher anzunehmen, dass der systolische Blutdruck bei einem Teil der Patientinnen und Patienten auch im Studienverlauf unzureichend eingestellt war.

In den Wirkstoffklassen der Diuretika und Mineralkortikoidrezeptor-Antagonisten erfolgten gemäß Angaben in Modul 4 A Dosisanpassungen und Therapieinitiierungen in beiden Studienarmen, wobei eine diuretische Behandlung im Studienverlauf zu einem höheren Anteil bei Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm begonnen wurde (siehe Tabelle 9). Darüber hinaus fanden im Vergleichsarm geringfügig mehr Dosisanpassungen bei den Diuretika statt. Im Interventionsarm zeigte sich jedoch zu Monat 12, zu dem noch ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit der Studienmedikation stand, im Mittel eine stärkere Reduktion des Körpergewichts als im Vergleichsarm (1,11 kg vs. 0,04 kg). Dies zeigte sich auch zu späteren Zeitpunkten im Studienverlauf. Daher bleibt unklar, ob noch bestehende Optimierungsmöglichkeiten bei der diuretischen Therapie im Vergleichsarm möglicherweise nicht ausgeschöpft wurden.

Bezüglich der Begleitbehandlung mit Arzneimitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, liegen lediglich für Statine Angaben sowohl zu Studienbeginn als auch im Studienverlauf vor, anhand derer sich die Anzahl bzw. der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Therapieinitiierung ermitteln lässt (siehe Tabelle 9). Zu Lipidparametern legt der pU weder Werte zu Studienbeginn noch Verlaufswerte vor. Insgesamt lässt sich daher nicht abschließend beurteilen, ob im Rahmen der in der Studie durchgeführten Therapie tatsächlich alle Patientinnen und Patienten eine individuell optimierte Behandlung von Dyslipidämien erhielten.

In welchem Maße in weiteren als den in Tabelle 9 aufgeführten Wirkstoffklassen Therapieanpassungen vorgenommen wurden, geht aus den Studienunterlagen nicht eindeutig hervor, da zu allen im Studienverlauf eingenommenen Arzneimitteln ausschließlich Angaben

nach anatomisch-therapeutisch-chemischer Klassifikation vorliegen und der pU diese Angaben nicht zu Wirkstoffklassen zusammenfasst. Zudem liegen bezogen auf die Therapie der zugrunde liegenden Erkrankungen bzw. Komorbiditäten keine Informationen darüber vor, auf welche Wirkstoffklassen die Patientinnen und Patienten im Studienverlauf wechselten und aus welchen Gründen Therapieanpassungen erfolgten.

Im folgenden Abschnitt wird auf die zum Teil unzureichende Therapie des T2DM und der CKD in einzelnen Teilpopulationen detailliert eingegangen.

Patientenpopulation getrennt nach Grunderkrankungen T2DM und CKD

Zusätzlich zu einer Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % lag bei 45 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn ein T2DM vor und bei 49 % eine CKD, definiert als eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (siehe Tabelle 8). Auf Basis dieser Patientencharakteristika ergeben sich in der Studie DELIVER insgesamt 4 Teilpopulationen, die für die Beurteilung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie maßgeblich sind:

- 1) Patientinnen und Patienten ohne T2DM und ohne CKD
- 2) Patientinnen und Patienten ohne T2DM und mit CKD
- 3) Patientinnen und Patienten mit T2DM und mit CKD
- 4) Patientinnen und Patienten mit T2DM und ohne CKD

Teilpopulation 1: Patientinnen und Patienten ohne T2DM und ohne CKD

Laut der aktualisierten Fassung der amerikanischen Leitlinie der American College of Cardiology und American Heart Association aus dem Jahr 2022 sollte für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung der Herzinsuffizienz in Erwägung gezogen werden [22]. Dieser Empfehlung liegt die Studie EMPEROR-Preserved zugrunde, anhand derer der G-BA im September 2022 einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Empagliflozin festgestellt hat [15]. Empagliflozin ist als Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % in der jeweils gültigen Fassung der NVL Chronische Herzinsuffizienz [13] und der ESC-Leitlinie Akute und chronische Herzinsuffizienz [23] jedoch noch nicht abgebildet. Es ist unklar, inwiefern der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren (Empagliflozin) zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % bereits Eingang in den deutschen Versorgungskontext gefunden hat. Da SGLT-2-Inhibitoren in der Studie DELIVER – mit Ausnahme der Studienmedikation (Dapagliflozin) im Interventionsarm – verboten waren, bestehen bei Patientinnen und Patienten der Teilpopulation 1 bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Unsicherheiten, die bei der Aussagesicherheit in Abschnitt I 4.2 adressiert werden.

Teilpopulation 2: Patientinnen und Patienten ohne T2DM und mit CKD

Für Patientinnen und Patienten der Teilpopulation 2 bestehen aufgrund des Verbots von SGLT-2-Inhibitoren – mit Ausnahme der Studienmedikation (Dapagliflozin) im Interventionsarm – dieselben Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wie für Teilpopulation 1, da die Herzinsuffizienz (bei Patientinnen und Patienten mit CKD) nach neuen Erkenntnissen nicht optimal behandelt werden konnte. Dies ist darin begründet, dass in die Studie EMPEROR-Preserved zu Empagliflozin, auf Basis derer der G-BA einen Zusatznutzen abgeleitet hat (siehe oben), zur Hälfte Patientinnen und Patienten mit CKD, definiert als eGFR < 60 ml/min/1,73 m², eingeschlossen wurden.

Teilpopulation 3: Patientinnen und Patienten mit T2DM und mit CKD

Die Empfehlungen der NVL zum T2DM sehen für Patientinnen und Patienten mit T2DM und mit klinisch relevanter kardiovaskulärer Erkrankung bei Indikation zur medikamentösen Therapie eine Behandlung mit Metformin in Kombination mit einem SGLT-2-Inhibitor oder einem Glukagon-like-peptide-1(GLP-1)-Rezeptoragonisten (z. B. Liraglutid) vor [16]. Wie in der Dossierbewertung A21-109 [24] beschrieben, liegt für die Behandlung des T2DM mit SGLT-2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten bei Patientinnen und Patienten mit zusätzlich bestehender CKD jedoch nur begrenzte Evidenz vor. Dies ist darin begründet, dass in die diesen Empfehlungen zugrunde liegenden Studien (LEADER zu Liraglutid, EMPA-REG zu Empagliflozin, DECLARE-TIMI 58 zu Dapagliflozin) zum Großteil Patientinnen und Patienten ohne CKD eingeschlossen wurden. In die Studie EMPEROR-Preserved zu Empagliflozin (siehe oben) wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit und ohne T2DM als auch Patientinnen und Patienten mit und ohne CKD eingeschlossen. Hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Teilpopulation 3 bestehen aufgrund des grundsätzlichen Verbots von SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm somit dieselben Unsicherheiten wie für die Teilpopulationen 1 und 2.

Teilpopulation 4: Patientinnen und Patienten mit T2DM und ohne CKD

Die Empfehlungen der NVL zum T2DM sehen, wie bereits bei Teilpopulation 3 beschrieben, für Patientinnen und Patienten mit T2DM und klinisch relevanter kardiovaskulärer Erkrankung bei Indikation zur medikamentösen Therapie eine Behandlung mit Metformin in Kombination mit einem SGLT-2-Inhibitor oder einem GLP-1-Rezeptoragonisten vor [16]. Für Patientinnen und Patienten mit T2DM und ohne gleichzeitig vorliegende CKD besteht somit eine klare Therapieindikation für SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptoragonisten. Eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren war – mit Ausnahme der Studienmedikation Dapagliflozin im Interventionsarm – allerdings grundsätzlich nicht erlaubt. Eine Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten war zwar möglich, wurde jedoch kaum durchgeführt. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, der mit einem GLP-1-Rezeptoragonist (z. B. Liraglutid) behandelt wurde, lag sowohl zu Studienbeginn als auch im Studienverlauf in beiden Studienarmen

jeweils bei unter 3 % (siehe Tabelle 9). Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde somit für die Teilpopulation 4 in der Studie DELIVER nicht umgesetzt.

Zusammenfassung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zusammenfassend ist die Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DELIVER für die oben beschriebenen Teilpopulationen 1 bis 3 unklar, da Unsicherheiten aufgrund des fehlenden Einsatzes von SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung der Herzinsuffizienz bestehen. Aufgrund dieser Unsicherheit können für die Teilpopulationen 1 bis 3 maximal Anhaltspunkte, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Da für die Teilpopulation 4 die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde (fehlender Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung von T2DM), ist für diese Teilpopulation keine Ableitung eines Zusatznutzens möglich.

Aus den vorgelegten Auswertungen des pU geht nicht hervor, wie groß die Teilpopulationen 1 bis 4 sind, sodass der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation mit unklarer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unbekannt ist. Trotz dieser Einschränkung wird die Gesamtpopulation der Studie DELIVER zur Nutzenbewertung herangezogen. Im Folgenden wird die Berücksichtigung der Gesamtpopulation begründet und die Konsequenzen für die Aussagesicherheit der Studie beschrieben. Eine Zusammenfassung zur Aussagesicherheit findet sich in Abschnitt I 4.2.

Begründung für die Berücksichtigung der Gesamtpopulation der Studie DELIVER

Es ist unklar, wie groß die oben beschriebenen 4 Teilpopulationen im Vergleich zur Gesamtpopulation sind, da keine entsprechenden Auswertungen der Teilpopulationen vorliegen. Dadurch kann nicht exakt bestimmt werden, für welchen Anteil der Gesamtpopulation der Studie DELIVER die zweckmäßige Vergleichstherapie unklar umgesetzt bzw. nicht umgesetzt wurde.

Wie in der Dossierbewertung A22-39 [14] erläutert, kann aufgrund der Pathogenese der CKD von einer relevanten Überlappung der Patientinnen und Patienten mit T2DM und CKD ausgegangen werden. Dies bedeutet, dass die Teilpopulation 4 (T2DM ohne CKD), in der die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde, mit hinreichender Sicherheit nur einen relativ geringen Anteil der Gesamtpopulation der Studie DELIVER ausmacht. Im Dossier des pU liegt zudem eine Subgruppenanalyse für Patientinnen und Patienten mit und ohne T2DM vor. Dabei zeigt sich, dass die Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu dem Merkmal T2DM hinreichend konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation sind (siehe I Anhang E). Die beobachteten Effekte in der Gesamtpopulation können somit nicht maßgeblich auf den nur geringen Anteil von Patientinnen und Patienten aus Teilpopulation 4 mit fehlender Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zurückzuführen sein. Da die beobachteten Effekte in der Gesamtpopulation für die Bewertung der relevanten Teilpopulationen 1 bis 3 durch diese

Subgruppenauswertung nicht infrage gestellt werden, wird die Gesamtpopulation trotz der beschriebenen Unsicherheiten zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Allerdings kann das Ausmaß der beobachteten Effekte in der Gesamtpopulation aufgrund der unklaren Größe der Teilpopulationen nicht quantifiziert werden.

Beobachtungs- und Behandlungsdauer

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für die Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

| Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 3131 | Placebo + optimierte Standardtherapie N = 3132 |
|---|--|--|
| DELIVER^a | | |
| Behandlungsdauer [Monate] | | |
| Median [Q1; Q3] | 26,9 [17,5; 33,2] | 27,0 [17,5; 33,2] |
| Mittelwert (SD) | 24,7 (10,6) | 24,7 (10,4) |
| Beobachtungsdauer [Monate] ^b | | |
| Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen | | |
| Median [Min; Max] | 28,5 [0,5; 42,2] | 28,4 [0,1; 42,0] |
| Mittelwert (SD) | 27,3 (k. A.) | 27,2 (k. A.) |
| a. Daten zur Studienabschlussvisite b. Die Beobachtungsdauer wird auf Basis der beobachteten Zeit bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder bis zur letzten Untersuchung aller Patientinnen und Patienten berechnet. k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung | | |

Die Behandlungs- und Beobachtungsdauer sind zwischen beiden Studienarmen vergleichbar. Die mediane Behandlungsdauer betrug im Interventionsarm 26,9 Monate und im Vergleichsarm 27,0 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer für alle Endpunkte betrug 28,5 vs. 28,4 Monate.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---|---|---------------------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patientinnen und Patienten | Behandelnde Personen | | | |
| DELIVER | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | | |

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie DELIVER als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU führt aus, dass gemäß einer beauftragten Kassendatenanalyse das ermittelte mittlere Alter von ca. 71 Jahren von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz recht gut dem Alter der Studienpopulation der Studie DELIVER entspreche. Der Frauenanteil der Studie DELIVER liege mit 44 % nah an dem Frauenanteil der Zielpopulation der Kassendatenanalyse (42 %). Des Weiteren verweist der pU darauf, dass etwa 71 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Studie DELIVER kaukasischer Herkunft seien und ein Anteil von 48 % aus europäischen Ländern stamme. Subgruppenanalysen zu den Merkmalen Alter, Geschlecht, Religion und Abstammung hätten keine fazitrelevanten Effektmodifikationen gezeigt.

Die in der Studie in beiden Armen eingesetzte optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, KHK, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos entspreche den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien [13,23]. Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - schwere Herzinsuffizienzereignisse
 - Myokardinfarkt
 - Schlaganfall
 - renale Morbidität
 - Gesundheitszustand
 - Patient Global Impression of Severity (PGIS)
 - visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Gesamtsummenscore (OSS) des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - Harnwegsinfektion (bevorzugter Begriff [PT], UEs)
 - Genitalinfektion (PT, UEs)
 - diabetische Ketoazidose
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Endpunkte | | | | | | | | | | | | | |
|---|------------------|---|-----------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|---|-------------------|--------------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--|
| | Gesamtmortalität | Schwere Herzinsuffizienzereignisse ^a | Myokardinfarkt ^b | Schlaganfall ^c | Renale Morbidität ^d | Gesundheitszustand (PGIS, EQ-5D VAS) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS) | SUEs ^e | Abbruch wegen UEs ^f | Harnwegsinfektion (PT, UEs) | Genitalinfektion (PT, UEs) | Diabetische Ketoazidose ^g | Weitere spezifische UEs ^h | |
| DELIVER | ja | ja | ja | ja | nein ⁱ | ja | ja | ja | ja | nein ^j | nein ^j | ja | ja | |
| <p>a. operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</p> <p>b. Der kombinierte Endpunkt umfasst nicht tödliche Myokardinfarkte und durch ein Endpunktkomitee adjudizierte, tödliche Myokardinfarkte. Myokardinfarkte wurden in der Studie DELIVER als UEs erfasst.</p> <p>c. Der kombinierte Endpunkt umfasst nicht tödliche und durch ein Endpunktkomitee adjudizierte, tödliche Schlaganfälle. Schlaganfälle wurden in der Studie DELIVER als UEs erfasst.</p> <p>d. Für den Endpunkt renale Morbidität legt der pU in Modul 4 A Auswertungen zu folgenden Operationalisierungen vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ eine bestätigte anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$ ▫ eine Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch $eGFR \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ <p>e. ohne Berücksichtigung folgender Ereignisse, die vom pU in Modul 4 A als Folgekomplikationen definiert wurden: Tod jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorisch ischämische Attacke, Vorhofflimmern, akutes Nierenversagen und instabile Angina Pectoris</p> <p>f. inklusive Ereignisse, die der pU als Folgekomplikationen definiert hat; in der vorliegenden Datensituation ist die Auswertung jedoch verwertbar, da davon ausgegangen wird, dass die in die Auswertung eingehenden erkrankungsbezogenen Ereignisse keine relevanten Auswirkungen auf die Studienergebnisse haben</p> <p>g. analysiert wurden wahrscheinliche und definitive diabetische Ketoazidosen, adjudiziert durch ein Endpunktkomitee</p> <p>h. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) und COVID-19 (PT, SUEs).</p> <p>i. keine geeigneten Daten; zur Begründung siehe nachfolgenden Text der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>j. keine geeigneten Daten, da unvollständige Erhebung; Es wurden nur nicht schwerwiegende UEs erhoben, die zu einer Dosisreduktion / einem Abbruch / einer Unterbrechung der Studienmedikation führten, die potenziell auch als Wirksamkeitsendpunkt erfasst wurden oder zu einer vom pU prädefinierten Auswahl von UEs gehörten. Harnwegsinfektionen und Genitalinfektionen sind nicht von der vom pU prädefinierten Auswahl von UEs umfasst und sind primär als nicht schwerwiegende UEs von Bedeutung.</p> | | | | | | | | | | | | | | |

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Endpunkte |
|--------|---|
| | COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; OSS: Overall Summary Score (Gesamtsummenscore); PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala |

Primärer kombinierter Endpunkt

Der kombinierte Endpunkt zur kardiovaskulären Morbidität wird in seiner vorliegenden Operationalisierung nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Der kombinierte Endpunkt umfasst die Komponenten kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz. Diese Operationalisierung bildet die kardiovaskuläre Morbidität nur eingeschränkt ab, da nicht tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle von diesem Endpunkt nicht erfasst werden. Tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle sind im Gegensatz dazu über die kardiovaskuläre Mortalität abgebildet. Der primäre kombinierte Endpunkt zur kardiovaskulären Morbidität wird daher nicht zur Nutzenbewertung eingeschlossen.

Renale Morbidität

Für den Endpunkt renale Morbidität legt der pU in Modul 4 A des Dossiers Auswertungen zu folgenden Operationalisierungen vor:

- eine bestätigte anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$
- eine Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch $eGFR \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Für die Nutzenbewertung wird keine der beiden Operationalisierungen herangezogen. Der pU macht keine Angaben, wie eine „bestätigte anhaltende Reduktion“ definiert ist. Eine relative Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$ ist zudem aufgrund der hohen Ausgangswerte der eGFR in der Studie DELIVER (siehe Tabelle 8) nicht zwangsläufig patientenrelevant. In gleicher Weise ist unter Berücksichtigung der Kreatinin-Ausgangswerte im Serum (siehe Tabelle 8) nicht sichergestellt, dass eine Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch eine eGFR von $\leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ für alle betroffenen Patientinnen und Patienten eine spürbare Verschlechterung der Nierenfunktion abbildet.

Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU legt für die Endpunkte zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels KCCQ-OSS) Responderanalysen unter Verwendung der folgenden Responsekriterien vor:

- EQ-5D VAS: Verbesserung und Verschlechterung um ≥ 15 Punkte jeweils zu Monat 8 und zur Studienabschlussvisite (Skalenspannweite der EQ-5D VAS: 0 bis 100 Punkte)
- KCCQ-OSS: Verbesserung und Verschlechterung um ≥ 5 und ≥ 15 Punkte jeweils zu Monat 8 und zur Studienabschlussvisite (Skalenspannweite des KCCQ-OSS: 0 bis 100 Punkte)
- Für die Analyse der Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im KCCQ-OSS wurde darüber hinaus jeweils eine Auswertung durchgeführt, in der Patientinnen und Patienten mit ≥ 85 Punkten bzw. ≤ 15 Punkten zu Studienbeginn als Responder gewertet wurden, wenn ihr Score zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens so hoch bzw. mindestens so niedrig wie zu Studienbeginn war („Ceiling-Korrektur“)

Da die in die Studie DELIVER eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Beginn der Studie symptomatisch waren (NYHA-Klasse \geq II) und eine zusätzliche Behandlung mit Dapagliflozin somit prinzipiell eine Verbesserung der Symptomatik bewirken kann, wird sowohl für die EQ-5D VAS als auch für den KCCQ-OSS die Auswertung zur Verbesserung betrachtet. Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer werden die Daten zur Studienabschlussvisite, anstatt zum präspezifizierten Zeitpunkt zu Monat 8, herangezogen. Darüber hinaus weisen die Analysen zur Studienabschlussvisite einen höheren Anteil der in den Analysen berücksichtigten Patientinnen und Patienten auf als die Analysen zu Monat 8. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [25] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientin bzw. den Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Dementsprechend werden für die Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunkte EQ-5D VAS und KCCQ-OSS die Ergebnisse zur Verbesserung um ≥ 15 Punkte (jeweils genau 15 % der Skalenspannweite) zur Studienabschlussvisite herangezogen.

Aus den Angaben des pU in Modul 4 A geht nicht eindeutig hervor, ob Patientinnen und Patienten nur dann als Responder gewertet wurden, wenn sie zu Monat 8 bzw. zur Studienabschlussvisite eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn gezeigt haben oder wenn sie an mindestens 1 Visite bis zu Monat 8 bzw. bis zur Studienabschlussvisite das Responsekriterium erfüllten. Da der pU im Anhang 4-G zu Modul 4 A übereinstimmend mit Angaben in den Studienunterlagen zu prädefinierten Responderanalysen für die Domäne Total Symptome Score des KCCQ (KCCQ-TSS) angibt, dass es sich um eine Auswertung zu Monat 8 bzw. zur Studienabschlussvisite handelt, wird davon ausgegangen, dass dies auch für die Responderanalysen in Modul 4 A gilt, d. h. dass Patientinnen und Patienten nur dann als Responder gewertet wurden, wenn zur Studienabschlussvisite im Vergleich zu Studienbeginn eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte vorlag. Daher werden die Responderanalysen aus Modul 4 A für die vorliegende Bewertung herangezogen.

In für den KCCQ-OSS post-hoc durchgeführten Sensitivitätsanalysen wurden neben Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte auch diejenigen als Responder gewertet, die zu Studienbeginn und zu Monat 8 bzw. zur Studienabschlussvisite einen anhaltend hohen Score von ≥ 85 Punkten aufwiesen. Da somit Patientinnen und Patienten z. B. mit einem Score sowohl zu Studienbeginn als auch zur Studienabschlussvisite von 90 Punkten als Responder gewertet wurden, ist nicht sichergestellt, dass eine für alle in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abgebildet wird. Daher wird für die vorliegende Nutzenbewertung die Responderanalyse, in der lediglich die Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte als Responder gewertet wurden, als adäquate Auswertung angesehen.

Nebenwirkungen

UEs (unabhängig vom Schweregrad) wurden in der Studie DELIVER nicht systematisch erhoben. Es wurden nur diejenigen nicht schwerwiegenden UEs erhoben, die zu einer Dosisreduktion oder einem Abbruch / einer Unterbrechung der Studienmedikation führten, die potenziell auch als Wirksamkeitsendpunkt erfasst wurden oder zu einer vom pU prädefinierten Auswahl von UEs gehörten. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Durch dieses Vorgehen können häufige, patientenrelevante nicht schwerwiegende UEs in der Studie nicht systematisch identifiziert werden.

Der pU legt mit dem Dossier für die Gesamtrate der Abbrüche wegen UEs keine zusätzliche Analyse vor, bei denen die vom pU in Modul 4 A definierten erkrankungsbezogenen Ereignisse (siehe Tabelle 12) unberücksichtigt bleiben. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Gesamtrate der Abbrüche wegen UEs einschließlich der erkrankungsbezogenen Ereignisse herangezogen, da in der vorliegenden Datensituation davon ausgegangen wird, dass ebendiese in die Auswertung eingehenden Ereignisse keine relevanten Auswirkungen auf die Studienergebnisse haben.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Studienebene | Endpunkte | | | | | | | | | | | | | | |
|---------|--------------|------------------|---|-----------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------|---|-------------------|--------------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--|
| | | Gesamtmortalität | Schwere Herzinsuffizienzereignisse ^a | Myokardinfarkt ^b | Schlaganfall ^c | Renale Morbidität ^d | Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | Gesundheitszustand (PGIS) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS) | SUEs ^e | Abbruch wegen UEs ^f | Harnwegsinfektion (PT, UEs) | Genitalinfektion (PT, UEs) | Diabetische Ketoazidose ^g | Weitere spezifische UEs ^h | |
| DELIVER | N | N | N | N | N | ┌ | H ^{j,k} | H ^j | H ^j | N | N | ┌ | ┌ | N | N | |

a. operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

b. Der kombinierte Endpunkt umfasst nicht tödliche Myokardinfarkte und durch ein Endpunktkomitee adjudizierte, tödliche Myokardinfarkte. Myokardinfarkte wurden in der Studie DELIVER als UEs erfasst.

c. Der kombinierte Endpunkt umfasst nicht tödliche und durch ein Endpunktkomitee adjudizierte, tödliche Schlaganfälle. Schlaganfälle wurden in der Studie DELIVER als UEs erfasst.

d. Für den Endpunkt renale Morbidität legt der pU in Modul 4 A Auswertungen zu folgenden Operationalisierungen vor:

- eine bestätigte anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$
- eine Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch $eGFR \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

e. ohne Berücksichtigung folgender Ereignisse, die vom pU in Modul 4 A als Folgekomplikationen definiert wurden: Tod jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorisch ischämische Attacke, Vorhofflimmern, akutes Nierenversagen und instabile Angina Pectoris

f. inklusive Ereignisse, die der pU als Folgekomplikationen definiert hat; in der vorliegenden Datensituation ist die Auswertung jedoch verwertbar, da davon ausgegangen wird, dass die in die Auswertung eingehenden erkrankungsbezogenen Ereignisse keine relevanten Auswirkungen auf die Studienergebnisse haben

g. analysiert wurden wahrscheinliche und definitive diabetische Ketoazidosen, adjudiziert durch ein Endpunktkomitee

h. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) und COVID-19 (PT, SUEs).

i. keine geeigneten Daten; zur Begründung siehe nachfolgenden Text der vorliegenden Dossierbewertung

j. keine geeigneten Daten, da unvollständige Erhebung; Es wurden nur nicht schwerwiegende UEs erhoben, die zu einer Dosisreduktion / einem Abbruch / einer Unterbrechung der Studienmedikation führten, die potenziell auch als Wirksamkeitseindpunkt erfasst wurden oder zu einer vom pU prädefinierten Auswahl von UEs gehörten. Harnwegsinfektionen und Genitalinfektionen sind nicht von der vom pU prädefinierten Auswahl von UEs umfasst und sind primär als nicht schwerwiegende UEs von Bedeutung.

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; H: hoch; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LOCF: Last Observation carried forward; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; OSS: Overall Summary Score (Gesamtsummenscore); PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial wird mit Ausnahme der folgenden Endpunkte als niedrig eingestuft: Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS und PGIS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels KCCQ-OSS) wird aufgrund des hohen Anteils mit Last-Observation-carried-forward(LOCF)-ersetzter Werte als hoch eingestuft. Für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zudem aufgrund des hohen Anteils (> 10 %) unberücksichtigter Patientinnen und Patienten in der Auswertung erhöht.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

In der vorliegenden Nutzenbewertung können auf Basis der einzelnen Studie DELIVER zunächst maximal Hinweise, z. B. auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Es liegen jedoch verschiedene Aspekte vor, die zu einer Verringerung der Aussagesicherheit der Studie DELIVER führen.

Für Teilpopulation 4 (T2DM ohne CKD) liegen, wie in Abschnitt I 3.2 erläutert, aufgrund der in dieser Teilpopulation fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor. Auf Basis der Studie DELIVER kann daher für Patientinnen und Patienten der Teilpopulation 4 kein Zusatznutzen abgeleitet werden. Ein Zusatznutzen ist für diese Teilpopulation nicht belegt.

Für die Teilpopulationen 1 bis 3 (ohne T2DM und ohne CKD sowie mit / ohne T2DM und mit CKD) können aufgrund der in Abschnitt I 3.2 beschriebenen Unsicherheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in diesen Teilpopulationen auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation maximal Anhaltspunkte, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Obschon die Größe der einzelnen Teilpopulationen mit jeweils unklarer oder fehlender Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unbekannt ist (siehe hierzu Abschnitt I 3.2), wird die Gesamtpopulation der Studie DELIVER für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Allerdings kann das Ausmaß der beobachteten Effekte in der Gesamtpopulation aufgrund der bestehenden Unsicherheiten nicht quantifiziert werden.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie mit Placebo + optimierte Standardtherapie bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % zusammen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für alle Endpunkte die Schätzung der Effekte für die gesamte Behandlungsstrategie – unabhängig von einem Behandlungsabbruch – herangezogen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind im I Anhang B, die Ergebnisse zu den häufigen SUEs und zu den Abbrüchen wegen UEs im I Anhang C und ergänzende Auswertungen zum Endpunkt Gesamthospitalisierung im I Anhang D dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie | | Placebo + optimierte Standardtherapie | | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie |
|---|---|---|--|---|---|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | HR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
| DELIVER | | | | | |
| Mortalität^b | | | | | |
| Gesamtmortalität | 3131 | k. A. 497 (15,9) | 3132 | k. A. 526 (16,8) | 0,94 [0,83; 1,07]; 0,343 |
| kardiovaskulärer Tod | 3131 | k. A. 231 (7,4) | 3132 | k. A. 261 (8,3) | 0,88 [0,74; 1,05]; 0,168 |
| Morbidität^b | | | | | |
| schwere Herzinsuffizienzereignisse (operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) | | | | | |
| 1. Ereignis | 3131 | k. A. 329 (10,5) <i>Anzahl Ereignisse</i> | 3132 | k. A. 418 (13,3) <i>Anzahl Ereignisse</i> | 0,77 [0,67; 0,89]; < 0,001 |
| <i>inklusive wiederholter Ereignisse (ergänzend dargestellt)</i> | 3131 | 508 | 3132 | 707 | 0,72 [0,60; 0,85]; < 0,001 |
| Myokardinfarkt (kombinierter Endpunkt) | 3131 | k. A. 83 (2,7) | 3132 | k. A. 81 (2,6) | 1,02 [0,75; 1,39]; 0,890 |
| nicht tödlich | 3131 | k. A. | 3132 | k. A. | k. A. |
| tödlich ^d | 3131 | k. A. 12 (0,4) | 3132 | k. A. 15 (0,5) | 0,80 [0,37; 1,70]; 0,560 |

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie | | Placebo + optimierte Standardtherapie | | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie HR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
|---|---|---|--|---|---|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| Schlaganfall (kombinierter Endpunkt) | 3131 | k. A. 115 (3,7) | 3132 | k. A. 109 (3,5) | 1,05 [0,81; 1,37]; 0,706 |
| nicht tödlich | 3131 | k. A. | 3132 | k. A. | k. A. |
| tödlich ^d | 3131 | k. A. 28 (0,9) | 3132 | k. A. 25 (0,8) | 1,12 [0,65; 1,92]; 0,682 |
| renale Morbidität | keine geeigneten Daten ^e | | | | |
| <p>a. Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung b. umfasst alle Ereignisse ab der 1. Dosis der Studienmedikation, unabhängig davon, ob die Patientin bzw. der Patient bei Auftreten des Ereignisses unter Behandlung mit der Studienmedikation stand oder nicht c. Effekt, KI und p-Wert: Proportional-Rates-Modell nach Lin-Wei-Yang-Ying, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung d. adjudiziert durch ein Endpunktkomitee e. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p> | | | | | |

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie | | Placebo + optimierte Standardtherapie | | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie RR [95 %-KI]; p-Wert ^b |
|---|---|--|--|--|--|
| | N ^a | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N ^a | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| DELIVER | | | | | |
| Morbidität^c | | | | | |
| Gesundheitszustand | | | | | |
| EQ-5D VAS ^d | 2498 | 682 (27,3) | 2536 | 633 (25,0) | 1,09 [1,00; 1,20]; 0,059 ^e |
| PGIS ^f | 2842 | 2154 (75,8) | 2841 | 2088 (73,5) | 1,03 [1,00; 1,06]; 0,047 ^e |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität^c | | | | | |
| KCCQ-OSS ^d | 2842 | 855 (30,1) | 2837 | 769 (27,1) | 1,11 [1,02; 1,21]; 0,013 ^e |
| Domänen | | | | | |
| körperliche Einschränkung | 2792 | 843 (30,2) | 2792 | 747 (26,8) | 1,13 [1,04; 1,23] |
| psychische Lebensqualität | 2842 | 1147 (40,4) | 2837 | 1053 (37,1) | 1,02 [0,99; 1,04] |
| soziale Einschränkung | 2669 | 884 (33,1) | 2664 | 845 (31,7) | 1,03 [0,98; 1,09] |
| Symptome (KCCQ- TSS) | 2842 | 920 (32,4) | 2837 | 857 (30,2) | 1,07 [0,99; 1,16] |
| Nebenwirkungen^c | | | | | |
| UEs (ergänzend dargestellt) | | Endpunkt nicht erhoben ^g | | | |
| SUEs ^h | 3126 | 947 (30,3) | 3127 | 975 (31,2) | 0,97 [0,90; 1,05]; 0,443 |
| Abbruch wegen UEs ⁱ | 3126 | 183 (5,9) | 3127 | 181 (5,8) | 1,01 [0,83; 1,24]; 0,907 |
| Harnwegsinfektion (PT, UEs) | keine geeigneten Daten ^g | | | | |
| Genitalinfektion (PT, UEs) | keine geeigneten Daten ^g | | | | |
| diabetische Ketoazidose ^j (UEs) | 3126 | 2 (< 0,1) | 3127 | 0 | 5,00 [0,24; 104,1]; 0,172 ^k |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs) | 3126 | 86 (2,8) | 3127 | 147 (4,7) | 0,59 [0,45; 0,76]; < 0,001 ^k |
| COVID-19 (PT, SUEs) | 3126 | 183 (5,9) | 3127 | 144 (4,6) | 1,27 [1,03; 1,57]; 0,027 ^k |

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie | | Placebo + optimierte Standardtherapie | | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie |
|---|---|--|--|--|--|
| | N ^a | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N ^a | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| <p>a. Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anzahl Patientinnen und Patienten, für die der Wert zu Studienbeginn und mindestens ein Wert nach Studienbeginn vorlagen. Fehlende Werte zur Studienabschlussvisite wurden mittels LOCF ersetzt.</p> <p>b. Effekt, KI und p-Wert: logistisches Regressionsmodell mit Log-Link, adjustiert nach T2DM-Status zu Studienbeginn</p> <p>c. umfasst alle Ereignisse ab der 1. Dosis der Studienmedikation, unabhängig davon, ob die Patientin bzw. der Patient bei Auftreten des Ereignisses unter Behandlung mit der Studienmedikation stand oder nicht</p> <p>d. Verbesserung zur Studienabschlussvisite; Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn zur Studienabschlussvisite innerhalb von 6 Wochen nach Erreichen der geplanten Ereigniszahl des primären Endpunkts; Skalenspannweite von 0 bis 100, höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung des Gesundheitszustands / der gesundheitsbezogenen Lebensqualität</p> <p>e. unadjustiertes Modell, aufgrund von Konvergenzproblemen</p> <p>f. Stabilität (keine Verschlechterung zur Studienabschlussvisite); Anteil der Patientinnen und Patienten ohne eine Zunahme des Scores um ≥ 1 Punkt auf einer 6-stufigen Skala (von 1 „keine Symptome“ bis 6 „sehr schwere Symptome“) im Vergleich zu Studienbeginn zur Studienabschlussvisite</p> <p>g. Es wurden nur nicht schwerwiegende UEs erhoben, die zu einer Dosisreduktion / einem Abbruch / einer Unterbrechung der Studienmedikation führten, die potenziell auch als Wirksamkeitsendpunkt erfasst wurden oder zu einer vom pU prädefinierten Auswahl von UEs gehörten.</p> <p>h. ohne Berücksichtigung folgender Ereignisse, die vom pU in Modul 4 A als Folgekomplikationen definiert wurden: Tod jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorisch ischämische Attacke, Vorhofflimmern, akutes Nierenversagen und instabile Angina Pectoris</p> <p>i. inklusive Ereignisse, die der pU als Folgekomplikationen definiert hat</p> <p>j. analysiert wurden wahrscheinliche und definitive diabetische Ketoazidosen, adjudiziert durch ein Endpunktkomitee</p> <p>k. eigene Berechnung, 95 %-KI asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [26])</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OSS: Overall Summary Score (Gesamtsummenscore); PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; TSS: Total Symptom Score; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> | | | | | |

Auf Basis der verfügbaren Informationen können aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten (siehe Abschnitt I 3.2 und I 4.2) für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtmortalität bildet die Mortalität unabhängig von der Todesursache ab und gewährleistet somit ein umfassenderes Bild als der Endpunkt kardiovaskulärer Tod. Daher wird der Endpunkt Gesamtmortalität für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Schwere Herzinsuffizienzereignisse

Für den Endpunkt schwere Herzinsuffizienzereignisse (operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Myokardinfarkt

Für den kombinierten Endpunkt Myokardinfarkt, bestehend aus nicht tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Myokardinfarkt, sowie für die Einzelkomponente tödlicher Myokardinfarkt zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt liegen keine Ergebnisse vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schlaganfall

Für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall, bestehend aus nicht tödlichem Schlaganfall und tödlichem Schlaganfall, sowie für die Einzelkomponente tödlicher Schlaganfall zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall liegen keine Ergebnisse vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Renale Morbidität

Für den Endpunkt renale Morbidität liegen keine geeigneten Daten vor. Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen

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

Gesundheitszustand

EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

PGIS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels PGIS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig (siehe hierzu Abschnitt I 5.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

KCCQ-OSS

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels KCCQ-OSS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Nebenwirkungen

SUEs

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

Abbruch wegen UEs

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

Spezifische UEs

Harnwegsinfektion (UEs), Genitalinfektion (UEs)

Für die Endpunkte Harnwegsinfektion (UEs) und Genitalinfektion (UEs) liegen keine geeigneten Daten vor, da nicht schwerwiegende UEs in der Studie nicht systematisch erfasst wurden und bekannt ist, dass diese Ereignisse mehrheitlich der Kategorie nicht schwerwiegende Nebenwirkungen zuzuordnen sind (siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Diabetische Ketoazidose

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

COVID-19 (SUEs)

Für den Endpunkt COVID-19 (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- LVEF zu Studienbeginn (< 50 % vs. ≥ 50 %)

Das Subgruppenmerkmal Alter wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht betrachtet, da in der Studie DELIVER als Trennwert für dieses Subgruppenmerkmal lediglich das mediane Alter der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten präspezifiziert war und nicht inhaltlich begründet ist.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zeigen sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [25].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Morbidität geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Schwere Herzinsuffizienzereignisse

Ereignisse, die tödlich sind oder eine stationäre Behandlung erfordern, sind als schwer bzw. schwerwiegend anzusehen. Daher wird der Endpunkt schwere Herzinsuffizienzereignisse (operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) der Endpunktkategorie schwerwiegend / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Gesundheitszustand (PGIS)

Es liegen keine Informationen zur Zuordnung des Schweregrads für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels PGIS) vor, die eine Einordnung als schwerwiegend / schwer erlauben. Daher wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a | Ableitung des Ausmaßes^b |
|--|--|--|
| Mortalität | | |
| Gesamtmortalität | k. A. vs. k. A. HR: 0,94 [0,83; 1,07] p = 0,343 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Morbidität | | |
| schwere Herzinsuffizienzereignisse (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) | k. A. vs. k. A. HR: 0,77 [0,67; 0,89] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar |
| Myokardinfarkt | k. A. vs. k. A. HR: 1,02 [0,75; 1,39] p = 0,890 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Schlaganfall | k. A. vs. k. A. HR: 1,05 [0,81; 1,37] p = 0,706 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| renale Morbidität | keine geeigneten Daten ^c | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Gesundheitszustand | | |
| EQ-5D VAS (Verbesserung um ≥ 15 Punkte) | 27,3 % vs. 25,0 % RR: 1,09 [1,00; 1,20] p = 0,059 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| PGIS (keine Verschlechterung um ≥ 1 Punkt) | 75,8 % vs. 73,5 % RR: 1,03 [1,00; 1,06] RR: 0,97 [0,94; 1,00] ^d p = 0,047 | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| KCCQ-OSS (Verbesserung um ≥ 15 Punkte) | 30,1 % vs. 27,1 % RR: 1,11 [1,02; 1,21] RR: 0,90 [0,83; 0,98] ^d p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar |

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a | Ableitung des Ausmaßes ^b |
|---|--|---|
| Nebenwirkungen | | |
| SUEs | 30,3 % vs. 31,2 % RR: 0,97 [0,90; 1,05] p = 0,443 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| Abbruch wegen UEs | 5,9 % vs. 5,8 % RR: 1,01 [0,83; 1,24] p = 0,907 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| Harnwegsinfektion (UEs) | keine geeigneten Daten ^f | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| Genitalinfektion (UEs) | keine geeigneten Daten ^f | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| diabetische Ketoazidose | < 0,1 % vs. 0 % RR: 5,00 [0,24; 104,1] p = 0,172 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs) | 2,8 % vs. 4,7 % RR: 0,59 [0,45; 0,76] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar |
| COVID-19 (SUEs) | 5,9 % vs. 4,6 % RR: 1,27 [1,03; 1,57] RR: 0,79 [0,64; 0,97] ^d p = 0,027 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar |
| <p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. keine geeigneten Daten; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>e. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>f. unvollständige Erhebung; Es wurden nur nicht schwerwiegende UEs erhoben, die zu einer Dosisreduktion / einem Abbruch / einer Unterbrechung der Studienmedikation führten, die potenziell auch als Wirksamkeitsendpunkt erfasst wurden oder zu einer vom pU prädefinierten Auswahl von UEs gehörten.</p> | | |

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a | Ableitung des Ausmaßes ^b |
|--|--|-------------------------------------|
| COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; OSS: Overall Summary Score (Gesamtsummenscore); PGIS: Patient Global Impression of Severity; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala | | |

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu optimierter Standardtherapie

| Positive Effekte | Negative Effekte |
|--|--|
| schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> schwere Herzinsuffizienzereignisse (Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar | – |
| gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> KCCQ-OSS (Verbesserung um ≥ 15 Punkte): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar | – |
| schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar | schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen COVID-19 (SUEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar |
| Nicht schwerwiegende UEs wurden in der Studie DELIVER nicht systematisch erhoben. | |
| COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; OSS: Overall Summary Score (Gesamtsummenscore); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis | |

Wie in den Abschnitten I 3.2 und I 4.2 erläutert, wurden in die Studie DELIVER Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die sich hinsichtlich ihrer Grunderkrankungen unterscheiden. Da die zweckmäßige Vergleichstherapie bei einem Teil der Patientinnen und Patienten nicht umgesetzt

wurde, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens daher getrennt für die in Abschnitt I 3.2 definierten Teilpopulationen, jeweils auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie DELIVER.

Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % ohne T2DM und ohne CKD sowie mit / ohne T2DM und mit CKD (entspricht Teilpopulationen 1 bis 3)

Für Patientinnen und Patienten mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % ohne T2DM und ohne CKD sowie mit / ohne T2DM und mit CKD zeigen sich mehrere positive Effekte und 1 negativer Effekt für Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigen sich Anhaltspunkte für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen für den Endpunkt schwere Herzinsuffizienzereignisse (operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) und in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Zudem zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden nicht quantifizierbaren Ausmaßes in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen auf Basis eines spezifischen UEs (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts).

Diesen positiven Effekten steht auf der Seite der negativen Effekte ein Endpunkt zu Nebenwirkungen (COVID-19, Ausmaß nicht quantifizierbar) gegenüber. Insgesamt überwiegen die positiven Effekte.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % ohne T2DM und ohne CKD sowie mit / ohne T2DM und mit CKD einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Form einer optimierten Standardtherapie.

Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % mit T2DM ohne CKD (entspricht Teilpopulation 4)

Für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % und mit T2DM, jedoch ohne CKD, gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Form einer optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten somit nicht belegt.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|
| Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % ^{b, c} | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ ohne T2DM und ohne CKD oder ▪ mit / ohne T2DM und mit CKD | eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % und der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome | Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit T2DM und ohne CKD | | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Davon umfasst sind eine HFpEF, definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF > 50 %, und eine HFmrEF, definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 bis 49 %.</p> <p>c. Die Aussage zum Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen der Studie DELIVER. Für einen Einschluss mussten die Patientinnen und Patienten bestimmte NT-proBNP-Schwellenwerte überschreiten: ≥ 300 pg/ml für Patientinnen und Patienten ohne andauerndes Vorhofflimmern / -flattern oder ≥ 600 pg/ml für Patientinnen und Patienten mit andauerndem Vorhofflimmern / -flattern. Es bleibt unklar, ob sich die beobachteten Effekte auf weitere Patientinnen und Patienten der Zielpopulation übertragen lassen.</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HFmrEF: Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminal pro-Brain natriuretic Peptide; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p> | | |

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

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

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %); zweckmäßige Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/930/#zweckmaessige-vergleichstherapie>].
3. AstraZeneca. An International, Double-blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase III Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Reducing Cardiovascular Death or Worsening Heart Failure in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF): DELIVER – Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVES of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure; study D169CC00001; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2022.
4. AstraZeneca. Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVES of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure. (DELIVER) [online]. 2022 [Zugriff: 27.03.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03619213>.
5. AstraZeneca. 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 with Preserved Ejection Fraction (HFpEF). DELIVER – Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVES of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure [online]. [Zugriff: 27.03.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000802-46.
6. AstraZeneca. An International, Double-blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase III Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Reducing CV Death or Worsening Heart Failure in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF) [online]. 2021 [Zugriff: 27.03.2023]. URL: <https://jrct.niph.go.jp/en-latest-detail/jRCT2080224096>.
7. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. Eur J Heart Fail 2021; 23(7): 1217-1225. <https://dx.doi.org/10.1002/ejhf.2249>.
8. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2022; 387(12): 1089-1098. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>.
9. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL et al. Baseline Characteristics of Patients With HF With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: DELIVER Trial. JACC Heart Fail 2022; 10(3): 184-197. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2021.11.006>.

10. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35(6): 1364-1379. <https://dx.doi.org/10.2337/dc12-0413>.
11. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(1): 140-149. <https://dx.doi.org/10.2337/dc14-2441>.
12. AstraZeneca. Forxiga 5 mg Filmtabletten; Forxiga 10 mg Filmtabletten [online]. 2023 [Zugriff: 13.04.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz; Langfassung; 3. Auflage, Version 3 [online]. 2019 [Zugriff: 24.04.2023]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/pdf/herzinsuffizienz-3aufl-vers3.pdf>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 14.04.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-39_empagliflozin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %) [online]. 2022 [Zugriff: 13.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5618/2022-09-15_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-799_BAnz.pdf.
16. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes; Teilpublikation der Langfassung; 2. Auflage, Version 1 [online]. 2021 [Zugriff: 24.04.2023]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-2aufl-vers1.pdf>.
17. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255-323. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work G. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2022; 102(5S): S1-S127. <https://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>.

19. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease: assessment and management [online]. 2021 [Zugriff: 15.05.2023]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203/resources/chronic-kidney-disease-assessment-and-management-pdf-66143713055173>.
20. National Institute for Health and Care Excellence. Dapagliflozin for treating chronic kidney disease [online]. 2022 [Zugriff: 15.05.2023]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta775/resources/dapagliflozin-for-treating-chronic-kidney-disease-pdf-82611498049477>.
21. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39(33): 3021-3104. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
22. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2022; 145(18): e895-e1032. <https://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>.
23. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021; 42(36): 3599-3726. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin (Niereninsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 18.04.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-109_dapagliflozin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
26. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

| |
|---|
| Suchstrategie |
| heart failure AND (dapagliflozin OR BMS-512148) |

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| |
|---|
| Suchstrategie |
| (heart failure) AND (dapagliflozin* OR BMS512148 OR (BMS 512148) OR BMS-512148) |

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

| |
|--|
| Suchstrategie |
| heart failure AND (dapagliflozin OR BMS512148 OR BMS 512148 OR BMS-512148) |

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

I Anhang B.1 Mortalität

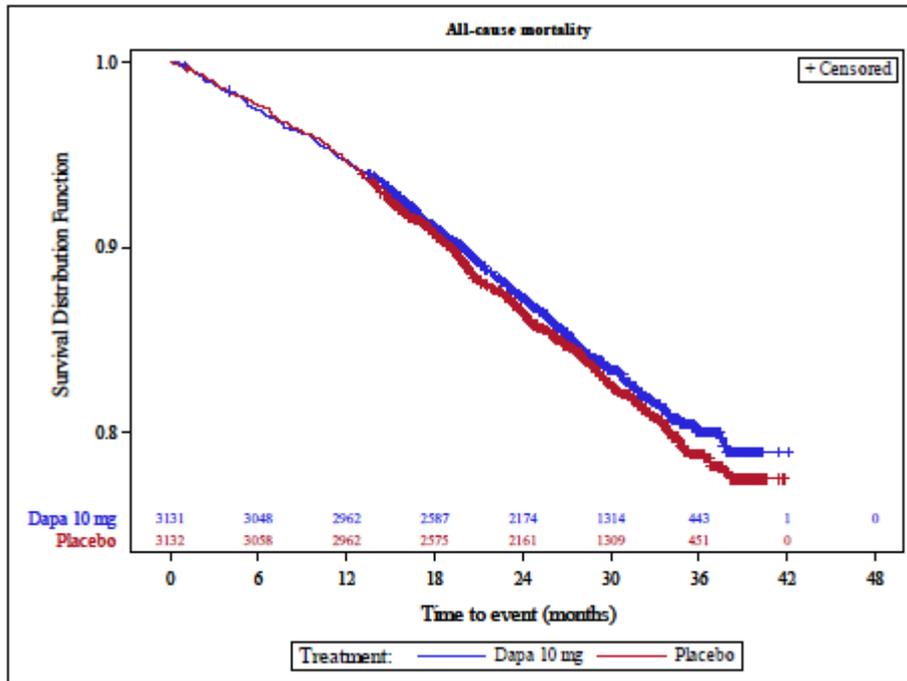


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtmortalität, Studie DELIVER

I Anhang B.2 Morbidität

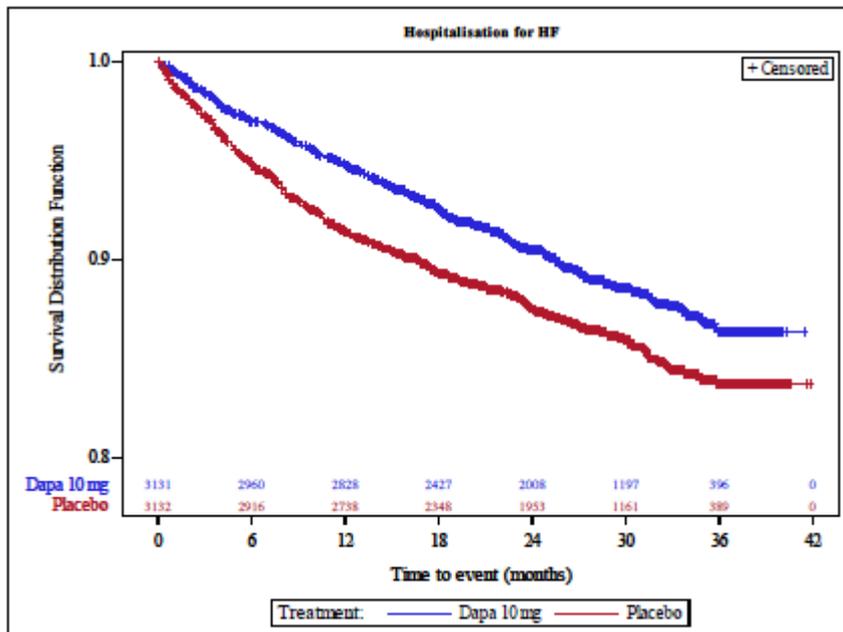


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Herzinsuffizienzereignisse (operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz), Studie DELIVER

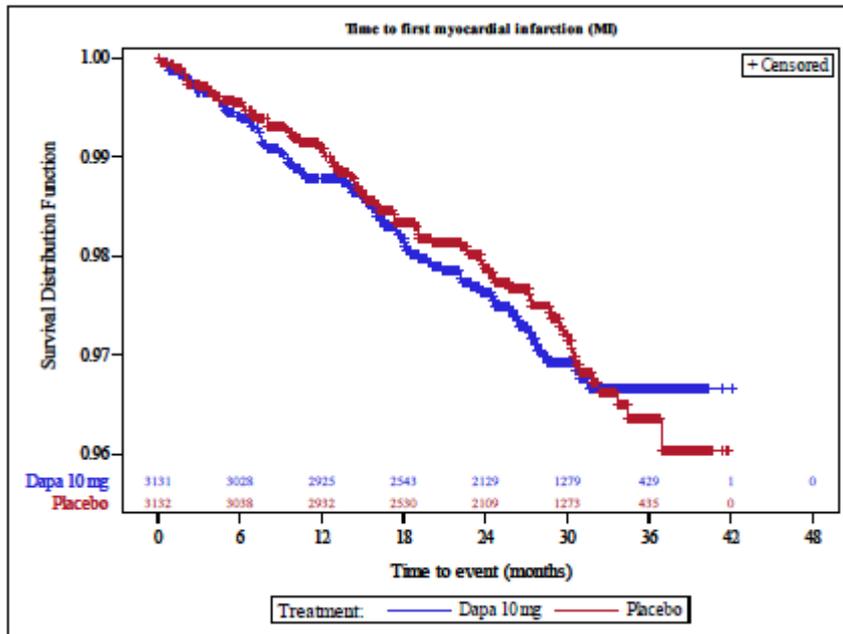


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich / nicht tödlich), Studie DELIVER

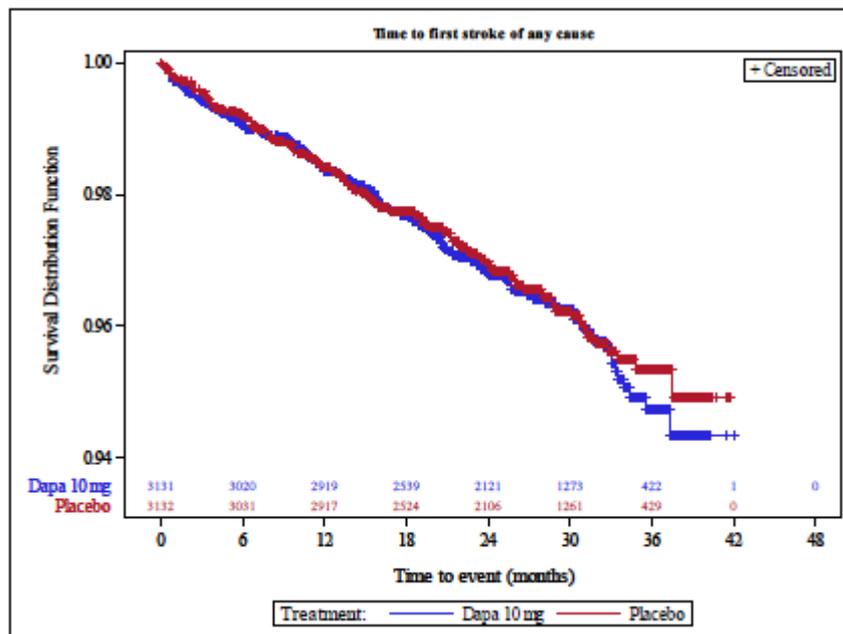


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich), Studie DELIVER

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle werden für die Gesamtrate der SUEs Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) dargestellt, die:

- bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind,
- die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind.

UEs (unabhängig vom Schweregrad) wurden nicht erhoben. Es wurden nur nicht schwerwiegende UEs erhoben, die zu einem Abbruch/einer Unterbrechung der Studienmedikation führten oder zu einer vom pU prädefinierten Auswahl von UEs gehörten.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 0,1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.

Tabelle 19: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

| Studie SOC ^b PT ^b | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|---|---|
| | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 3126 | Placebo + optimierte Standardtherapie N = 3127 |
| DELIVER | | |
| Gesamtrate SUEs^{c, d} | 1454 (46,5) | 1508 (48,2) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 34 (1,1) | 47 (1,5) |
| Herzerkrankungen | 651 (20,8) | 717 (22,9) |
| Akuter Myokardinfarkt | 63 (2,0) | 63 (2,0) |
| Angina pectoris instabil | 49 (1,6) | 62 (2,0) |
| Vorhofflimmern | 69 (2,2) | 57 (1,8) |
| Herzinsuffizienz | 308 (9,9) | 377 (12,1) |
| Herzinsuffizienz akut | 57 (1,8) | 63 (2,0) |
| Stauungsinsuffizienz | 63 (2,0) | 82 (2,6) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 86 (2,8) | 147 (4,7) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 140 (4,5) | 151 (4,8) |
| Tod | 54 (1,7) | 52 (1,7) |
| Plötzlicher Herztod | 26 (0,8) | 37 (1,2) |

Tabelle 19: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

| Studie SOC ^b PT ^b | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|---|---|
| | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 3126 | Placebo + optimierte Standardtherapie N = 3127 |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 34 (1,1) | 33 (1,1) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 585 (18,7) | 559 (17,9) |
| COVID-19 | 183 (5,9) | 144 (4,6) |
| COVID-19-Lungenentzündung | 86 (2,8) | 89 (2,8) |
| Zellulitis | 35 (1,1) | 22 (0,7) |
| Pneumonie | 113 (3,6) | 106 (3,4) |
| Harnwegsinfektion | 40 (1,3) | 33 (1,1) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 97 (3,1) | 103 (3,3) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 74 (2,4) | 84 (2,7) |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 123 (3,9) | 125 (4,0) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 172 (5,5) | 169 (5,4) |
| Ischämischer Schlaganfall | 70 (2,2) | 65 (2,1) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 104 (3,3) | 107 (3,4) |
| Akute Nierenschädigung | 54 (1,7) | 63 (2,0) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 101 (3,2) | 111 (3,5) |
| Gefäßerkrankungen | 93 (3,0) | 76 (2,4) |
| <p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>c. inklusive Ereignisse, die der pU als Folgekomplikationen definiert hat</p> <p>d. umfasst alle Ereignisse ab der 1. Dosis der Studienmedikation, unabhängig davon, ob die Patientin bzw. der Patient bei Auftreten des Ereignisses unter Behandlung mit der Studienmedikation stand oder nicht</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p> | | |

Tabelle 20: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

| Studie SOC ^b PT ^b | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|---|---|
| | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 3126 | Placebo + optimierte Standardtherapie N = 3127 |
| DELIVER | | |
| Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^{c, d} | 183 (5,9) | 181 (5,8) |
| Infections and infestations | 35 (1,1) | 28 (0,9) |
| Urinary tract infection | 11 (0,4) | 6 (0,2) |
| COVID-19 | 5 (0,2) | 2 (< 0,1) |
| Renal and urinary disorders | 34 (1,1) | 26 (0,8) |
| Renal impairment | 10 (0,3) | 7 (0,2) |
| Acute kidney injury | 7 (0,2) | 8 (0,3) |
| Chronic kidney disease | 6 (0,2) | 8 (0,3) |
| Renal failure | 5 (0,2) | 3 (< 0,1) |
| Cardiac disorders | 14 (0,4) | 36 (1,2) |
| Cardiac failure | 9 (0,3) | 20 (0,6) |
| Acute myocardial infarction | 0 | 4 (0,1) |
| Nervous system disorders | 16 (0,5) | 20 (0,6) |
| Ischaemic stroke | 4 (0,1) | 5 (0,2) |
| Haemorrhagic stroke | 4 (0,1) | 2 (0,1) |
| Dizziness | 1 (< 0,1) | 4 (0,1) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 15 (0,5) | 16 (0,5) |
| Gastrointestinal disorders | 11 (0,4) | 19 (0,6) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 12 (0,4) | 8 (0,3) |
| Metabolism and nutrition disorders | 10 (0,3) | 4 (0,1) |
| General disorders and administration site conditions | 9 (0,3) | 4 (0,1) |
| Asthenia | 4 (0,1) | 1 (< 0,1) |
| Vascular disorders | 7 (0,2) | 5 (0,2) |
| Hypotension | 6 (0,2) | 1 (< 0,1) |
| Investigations | 2 (0,1) | 9 (0,3) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 4 (0,1) | 4 (0,1) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 5 (0,2) | 3 (0,1) |
| Reproductive system and breast disorders | 6 (0,2) | 1 (< 0,1) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 4 (0,1) | 1 (< 0,1) |

Tabelle 20: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

| Studie SOC ^b PT ^b | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|---|---|
| | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 3126 | Placebo + optimierte Standardtherapie N = 3127 |
| a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 0,1 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A, Anhang 4-G übernommen c. inklusive Ereignisse, die der pU als Folgekomplikationen definiert hat d. umfasst alle Ereignisse ab der 1. Dosis der Studienmedikation, unabhängig davon, ob die Patientin bzw. der Patient bei Auftreten des Ereignisses unter Behandlung mit der Studienmedikation stand oder nicht COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis | | |

I Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (Gesamthospitalisierung)

Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie | | Placebo + optimierte Standardtherapie | | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie HR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
|--|---|---|--|---|---|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| DELIVER | | | | | |
| Morbidität^b | | | | | |
| Gesamthospitalisierung | | | | | |
| 1. Ereignis | 3131 | k. A. 1210 (38,6) Anzahl Ereignisse | 3132 | k. A. 1251 (39,9) Anzahl Ereignisse | 0,94 [0,86; 1,01]; 0,101 Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^c |
| inklusive wiederholter Ereignisse | 3131 | 2224 | 3132 | 2479 | 0,90 [0,82; 0,98]; 0,015 |
| <p>a. Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung b. umfasst alle Ereignisse ab der 1. Dosis der Studienmedikation, unabhängig davon, ob die Patientin bzw. der Patient bei Auftreten des Ereignisses unter Behandlung mit der Studienmedikation stand oder nicht c. Effekt, KI und p-Wert: Proportional-Rates-Modell nach Lin-Wei-Yang-Ying, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung</p> <p>HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p> | | | | | |

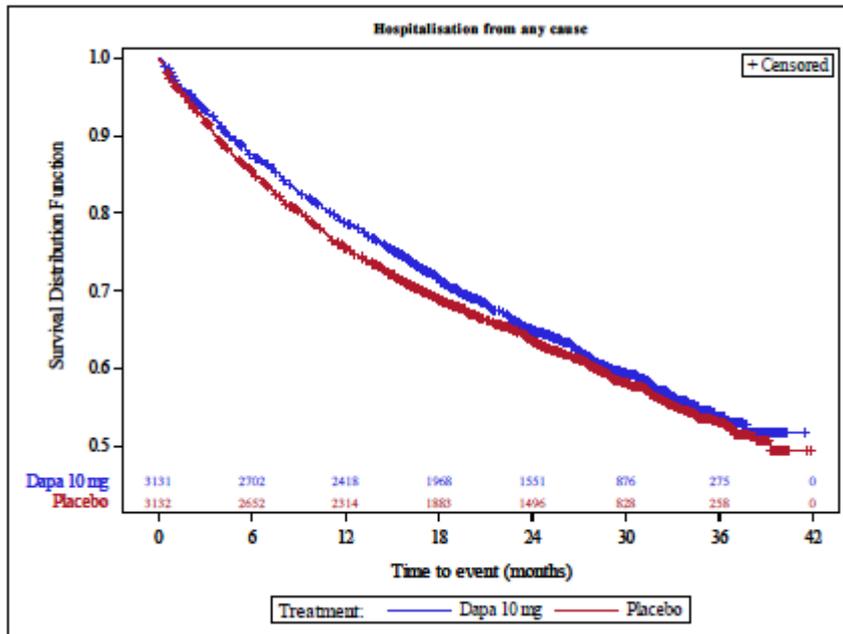


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamthospitalisierung, Studie DELIVER

I Anhang E Ergänzende Darstellung von Subgruppenergebnissen zur Morbidität (schwere Herzinsuffizienzereignisse, operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, in den Subgruppen mit / ohne T2DM)

Tabelle 22: Subgruppen (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

| Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie | | Placebo + optimierte Standardtherapie | | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie | |
|---|---|---|--|---|--|---------------------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | HR [95 %-KI] | p-Wert ^a |
| DELIVER | | | | | | |
| Morbidität^b | | | | | | |
| schwere Herzinsuffizienzereignisse (operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz), 1. Ereignis | | | | | | |
| T2DM | | | | | | |
| ja | 1401 | k. A. 177 (12,6) | 1405 | k. A. 215 (15,3) | 0,80 [0,66; 0,98] | 0,029 |
| nein | 1730 | k. A. 152 (8,8) | 1727 | k. A. 203 (11,8) | 0,73 [0,59; 0,91] | 0,004 |
| Gesamt | | | | | Interaktion: | 0,547 ^c |
| a. Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung | | | | | | |
| b. umfasst alle Ereignisse ab der 1. Dosis der Studienmedikation, unabhängig davon, ob die Patientin bzw. der Patient bei Auftreten des Ereignisses unter Behandlung mit der Studienmedikation stand oder nicht | | | | | | |
| c. Interaktions-p-Wert aus Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Faktoren für Subgruppe, Behandlung und Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung | | | | | | |
| HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus | | | | | | |

I Anhang F Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Dapagliflozin wird einmal täglich in der zugelassenen Wirkstärke (5 mg oder 10 mg Dapagliflozin) verabreicht. Die empfohlene Dosierung liegt bei 10 mg Dapagliflozin einmal täglich. In der DELIVER-Studie wurde Dapagliflozin zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen (SoC) angewendet.

Basierend auf der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund begrenzter Erfahrung wird der Beginn einer Behandlung mit Dapagliflozin bei Patient:innen mit einer GFR < 25 ml/min nicht empfohlen.

Bei Patient:innen mit leichter oder moderater Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patient:innen mit schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen. Wenn diese gut vertragen wird, kann die Dosis auf 10 mg erhöht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei Kindern im Alter von 10 Jahren und älter ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Für Kinder unter 10 Jahren liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dapagliflozin zur Behandlung der Herzinsuffizienz oder zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Dapagliflozin ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise bestehen für Patient:innen mit Nierenfunktionsstörung, Leberfunktionsstörung, Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels und/oder Hypotonie, diabetische Ketoazidose, nekrotisierende Fasziiitis des Perineums (Fournier-Gangrän), Harnwegsinfektionen, ältere Patient:innen (≥ 65 Jahre), infiltrative Kardiomyopathie, chronische Niereninsuffizienz, Amputation der unteren Gliedmaßen, Urin-Laborauswertungen und Lactose.

Erfahrungen mit Dapagliflozin bei Patient:innen mit NYHA-Klasse IV sind begrenzt.

Über die routinemäßigen Risikominimierungsmaßnahmen hinaus, d. h. über die Angaben in der Produktinformation plus die Routine-Pharmakovigilanz hinaus, wurden keine weiteren Aktivitäten zur Risikominimierung für notwendig erachtet. Forxiga® unterliegt der Verschreibungspflicht.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| II Tabellenverzeichnis..... | II.3 |
| II Abkürzungsverzeichnis..... | II.4 |
| II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) | II.5 |
| II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation | II.5 |
| II 1.2 Therapeutischer Bedarf..... | II.5 |
| II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | II.6 |
| II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU | II.6 |
| II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU | II.8 |
| II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | II.10 |
| II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten..... | II.10 |
| II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung | II.11 |
| II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ... | II.12 |
| II 2.1 Behandlungsdauer | II.12 |
| II 2.2 Verbrauch..... | II.12 |
| II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | II.12 |
| II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | II.12 |
| II 2.5 Jahrestherapiekosten..... | II.13 |
| II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung | II.14 |
| II 2.7 Versorgungsanteile | II.15 |
| II 3 Literatur..... | II.16 |

II Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | II.6 |
| Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | II.11 |
| Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr | II.14 |

II Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| CKD | Chronic Kidney Disease (chronische Nierenerkrankung) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| ICD-10-GM | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation |
| LVEF | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| NYHA | New York Heart Association |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| T2DM | Diabetes mellitus Typ 2 |

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Dapagliflozin [1]. Demnach wird Dapagliflozin eingesetzt zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz.

Es ist darauf hinzuweisen, dass sich die vorliegende Bewertung gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion bezieht, da die Patientenpopulation mit reduzierter Ejektionsfraktion bereits bewertet wurde [2].

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) spezifiziert im Rahmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass davon ausgegangen wird, dass die Gabe von Dapagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie erfolgt. Es wird eine leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung der Herzinsuffizienz und Grunderkrankungen / Risikofaktoren wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt.

Gemäß den Angaben des G-BA liegt eine Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bei einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) > 40 % vor. Davon umfasst sind eine Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF > 50 %, und eine Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion, definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 bis 49 %.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion ein hoher Bedarf an neuen Therapiemöglichkeiten bestehe, die die hohe Sterblichkeit und die Rate an Krankenhauseinweisungen verringern. Ziel sei es außerdem, die Symptomatik zu lindern und die Lebensqualität zu erhalten bzw. zu verbessern bei guter Verträglichkeit der Therapie.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über 2 Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation teilweise auf die Herleitung im Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren zu Dapagliflozin im Anwendungsgebiet der symptomatischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion [3].

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Schritt | Vorgehen des pU | Anteil | Ergebnis (Patientenzahl) |
|---------|---|--------|--------------------------|
| 1 | symptomatische Patientinnen und Patienten (NYHA-Klasse II bis IV) mit einer Herzinsuffizienz in der GKV | – | 3 031 908–3 342 647 |
| 2 | Anteil der Patientinnen und Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion | 32 % | 970 211–1 069 647 |

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NYHA: New York Heart Association; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: symptomatische Patientinnen und Patienten (NYHA-Klasse II bis IV) mit einer Herzinsuffizienz

Um die Anzahl der Patientinnen und Patienten zu ermitteln, die an einer Herzinsuffizienz erkrankt und zusätzlich symptomatisch sind, greift der pU auf die Ergebnisse einer Routinedatenanalyse aus dem Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren zu Dapagliflozin im Anwendungsgebiet der symptomatischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion [3] zurück. Der Studien-Indexzeitraum jener Routinedatenanalyse erstreckte sich dabei vom 01.04.2017 bis zum 31.03.2018 und schloss gesetzlich krankenversicherte Personen ab einem Alter von 18 Jahren ein, die vor dem jeweiligen Index-Datum 2 Jahre durchgängig versichert und nach dem jeweiligen Index-Datum mindestens 6 Monate durchgängig versichert waren. Zusätzliche Aufgreifkriterien waren das Vorliegen bestimmter, der Herzinsuffizienz zugeordneter Codierungen gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) im ambulanten als auch stationären Bereich sowie eine medikamentöse Behandlung der Herzinsuffizienz. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 4 oder 5. Zum Schluss wurde eine Eingrenzung auf symptomatische Patientinnen und Patienten gemäß der Klassifizierung der New York Heart Association (NYHA) der Stadien II bis IV vorgenommen, die über spezifische

ICD-10-GM-Codes identifiziert wurden. Eine ausführlichere Beschreibung der Routinedatenanalyse sowie der einzelnen Schritte zur Ermittlung der Patientenzahlen findet sich auch in dem Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren zu Dapagliflozin im Anwendungsgebiet der symptomatischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion [3] sowie der dazugehörigen Dossierbewertung [2].

Der pU übernimmt die im Rahmen der Routinedatenanalyse ermittelte und in dem Dossier zur vorangegangenen Nutzenbewertung zu Dapagliflozin im Anwendungsgebiet der reduzierten Ejektionsfraktion [3] dargestellte Anzahl von 3 031 908 bis 3 342 647 Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz, die symptomatisch sind.

Schritt 2: Anteil der Patientinnen und Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion

Um die symptomatischen Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz zu bestimmen, die eine erhaltene Ejektionsfraktion aufweisen, reduziert der pU die Patientenzahl aus Schritt 1 um diejenigen Patientinnen und Patienten, bei denen eine reduzierte Ejektionsfraktion vorliegt.

Für den Anteilswert derjenigen mit reduzierter Ejektionsfraktion orientiert der pU sich an dem vorangegangenen Verfahren zu Dapagliflozin im Anwendungsgebiet der symptomatischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Dem damaligen Dossier lässt sich ein Anteilswert von 68 % für die reduzierte Ejektionsfraktion entnehmen [3]. Diesen Anteilswert ermittelte der pU im vorangegangenen Verfahren zu Dapagliflozin basierend auf den folgenden 2 Publikationen [4,5]:

In der vom pU dargestellten Auswertung des Langzeitregisters für Herzinsuffizienz der ESC [4] erfolgt eine Erfassung und Analyse von ambulanten und stationären Patientinnen und Patienten aus spezialisierten Herzzentren. Von April 2011 bis Januar 2015 wurden 16 354 Betroffene im ESC-Register erfasst, davon 9428 ambulante und 6926 hospitalisierte Patientinnen und Patienten. Im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie innerhalb des Registers, in der unter anderem 721 ambulante Herzinsuffizienz-Betroffene aus Frankreich und Österreich eingeschlossen und über den Zeitraum von einem Jahr beobachtet wurden, wurden insgesamt 68,2 % (n = 492) der Herzinsuffizienz-Betroffenen als Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion klassifiziert. Eine Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion wurde in diesem Zusammenhang mit einer LVEF < 40 % definiert.

Den 2. Anteilswert entnimmt der pU einer Auswertung dreier europäischer Register für Herzinsuffizienz aus Norwegen, Deutschland und dem Vereinigten Königreich mit insgesamt 10 312 ambulanten Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz, die im Zeitraum von 1995 bis 2015 erfasst wurden [5]. Hierbei stammten 59,4 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aus Norwegen, 23,0 % aus Deutschland und 17,7 % aus dem Vereinigten Königreich. Insgesamt wiesen 68,7 % der Patientinnen und Patienten eine

Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion auf, welche in der vorliegenden Auswertung mit einer LVEF < 40 % definiert wurde.

Der pU bildet aus dem im vorangegangenen Verfahren zu Dapagliflozin ermittelten Anteilswert von 68 % den Umkehrschluss von 32 %, um diejenigen Patientinnen und Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion abzubilden. Der pU überträgt den Anteilswert von 32 % auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz aus Schritt 1 und ermittelt hieraus eine Anzahl von 970 211 bis 1 069 647 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch und methodisch nachvollziehbar. Die Angaben des pU sind mit Unsicherheiten behaftet, liegen jedoch insgesamt in einer weitgehend plausiblen Größenordnung. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1

Grundsätzlich ist das Heranziehen der Ergebnisse der Routinedatenanalyse aus dem Dossier des vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahrens zu Dapagliflozin im Anwendungsgebiet der symptomatischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion [3] nachvollziehbar, da die Patientenzahlen im Rahmen der Nutzenbewertung (siehe hierzu A20-113 [2]) als in einer plausiblen Größenordnung liegend bewertet wurden. Weiterhin lassen sich die Patientenzahlen vor Veranschlagung eines Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragen. Wie in der vorangegangenen Nutzenbewertung zu Dapagliflozin (A20-113) [2] jedoch bereits erwähnt wurde, ist die Identifikation der symptomatischen Patientinnen und Patienten gemäß NYHA-Klassifikation unsicher. Dies ist durch die Zuteilung der Patientinnen und Patienten mit einer unspezifischen NYHA-Klasse zu einer spezifischen NYHA-Klasse begründet, der die Annahme zugrunde liegt, dass sich die Verteilung der Patientinnen und Patienten mit unspezifischen ICD-10-GM-Codes im Hinblick auf die NYHA-Klasse nicht systematisch von der Verteilung derjenigen mit spezifischen ICD-10-GM-Codes unterscheidet. Diese Annahme ist nach wie vor mit Unsicherheit versehen. Zusätzlich ist der in der Routinedatenanalyse vorgenommene Ausschluss der Patientinnen und Patienten mit einer CKD in Stadium 4 für das vorliegende Anwendungsgebiet nur eingeschränkt nachvollziehbar, da die Fachinformation [1] eine Gabe von Dapagliflozin lediglich bei Patientinnen und Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate < 25 ml/min nicht empfiehlt, hiervon aber nicht alle Patientinnen und Patienten mit einer CKD in Stadium 4 betroffen sind.

Zu Schritt 2

Es ist grundsätzlich nachvollziehbar, dass der pU sich am vorangegangenen Verfahren zu Dapagliflozin orientiert und den dort ermittelten Anteilswert für diejenigen mit reduzierter Ejektionsfraktion entnimmt, um im Umkehrschluss den Anteilswert für diejenigen mit erhaltener Ejektionsfraktion zu bestimmen. Die damals herangezogenen Publikationen sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet [4,5]. So ist darauf hinzuweisen, dass nur eine der beiden Publikationen Angaben zu deutschen Patientinnen und Patienten enthält [5], und diese mit insgesamt 23 % nur einen verhältnismäßig kleinen Teil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten darstellen. Darüber hinaus weisen beide Publikationen einen vergleichsweise lang zurückliegenden Erhebungszeitraum auf. Die eingeschränkte Aktualität der Daten limitiert die Übertragbarkeit auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext. Des Weiteren beinhalten die Auswertungen jeweils nur Patientinnen und Patienten, die in kardiologischen bzw. Herzinsuffizienz-Ambulanzen behandelt wurden und nicht zusätzlich auch hospitalisierte Patientinnen und Patienten oder jene, die in anderen ambulanten Einrichtungen behandelt wurden. Darüber hinaus erfolgte keine standardisierte Bewertung der LVEF, was in den Publikationen jeweils limitierend angemerkt wird [4,5]. Es ist darüber hinaus darauf hinzuweisen, dass in beiden Publikationen eine Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion mit einer LVEF < 40 % definiert wurde, sodass die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (einschließlich der Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion) ab einer LVEF von $\geq 40\%$ galt. Dies weicht von der zugrunde gelegten Definition im vorliegenden Bewertungsverfahren ab (siehe Abschnitt II 1.1).

Trotz der beschriebenen Unsicherheiten ist die hier angegebene GKV-Zielpopulation insgesamt als in einer weitgehend plausiblen Größenordnung anzusehen.

Einordnung der Patientenzahlen in bisherige Verfahren

In einem vorangegangenen Verfahren aus dem Jahr 2022 zu Empagliflozin [6] wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz mit einer erhaltenen Ejektionsfraktion (definiert als LVEF > 40 %) in der GKV mit einer Spanne von 1 269 606 bis 1 399 727 angegeben. Die damals angegebene Spanne liegt höher als die GKV-Zielpopulation im vorliegenden Verfahren (970 211 bis 1 069 647 Patientinnen und Patienten). Dies ist ausschließlich durch den im vorangegangenen Verfahren zu Empagliflozin höher liegenden Anteilswert für die erhaltene Ejektionsfraktion zu erklären (41,9 % versus 32 % im aktuellen Verfahren). Der Anteilswert aus dem vorangegangenen Verfahren zu Empagliflozin (41,9 %) basiert auf einem gewichteten Mittelwert unter Einbezug von diversen Publikationen, die eine große Spanne zum Anteil der erhaltenen Ejektionsfraktion beinhalten und insgesamt als unsicher bewertet wurden. Diese Bewertung ergab sich insbesondere aufgrund der unterschiedlich vorgenommenen Definitionen einer erhaltenen Ejektionsfraktion in den zugrundeliegenden Publikationen sowie durch die Verwendung des

gewichteten Mittelwerts anstatt einer Spanne. Es ergibt sich grundsätzlich eine Spanne von 32 % bis 41,9 %. Zwar liegen in dem vorliegenden Anteilswert zur erhaltenen Ejektionsfraktion (32 %) auch Unsicherheiten vor (siehe Bewertung zu Schritt 2), allerdings scheinen diese im Vergleich zu den Unsicherheiten, die bei der Berechnung des gewichteten Mittelwerts von 41,9 % im Verfahren zu Empagliflozin vorliegen, vergleichsweise gering. Daher ist der Anteilswert für die erhaltene Ejektionsfraktion eher im unteren Bereich der Spanne zu erwarten.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Nutzenbewertung wurden Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe hierzu auch Kapitel I 5.2). Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in die folgenden 2 Teilpopulationen unterteilt:

- Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % ohne Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) und ohne CKD sowie mit / ohne T2DM und mit CKD
- Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % mit T2DM ohne CKD

Die geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten je Teilpopulation innerhalb der GKV kann aus einer Publikation von Johansson et al. (2018) [7] berechnet werden, die in einem vorangegangenen Verfahren zu Empagliflozin aus dem Jahr 2022 [6] bereits herangezogen wurde. Eine detaillierte Beschreibung der Publikation lässt sich der Dossierbewertung zu Empagliflozin aus dem Jahr 2022 entnehmen [6].

Die Angaben zu den identifizierten Teilpopulationen, die auf eigenen Berechnungen basieren, werden in Tabelle 2 dargestellt. Für die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (LVEF > 40 %), einschließlich derer mit einer geringgradig eingeschränkten Ejektionsfraktion (LVEF > 40 bis 49 %), ergeben sich gemäß der Publikation von Johansson et al. (2018) [7] Anteilswerte von rund 24 % mit T2DM bzw. von rund 76 % ohne T2DM. Von den Patientinnen und Patienten mit T2DM weisen rund 4 % eine CKD und entsprechend rund 96 % keine CKD auf. Von den Patientinnen und Patienten ohne T2DM weisen rund 1 % eine CKD und rund 99 % keine CKD auf.

Es sei darauf hingewiesen, dass die sich aus der Publikation ergebenden Anteilswerte nach wie vor mit Unsicherheit versehen sind, die in der Dossierbewertung zu Empagliflozin aus dem Jahr 2022 bereits ausführlich dargestellt wurde [6].

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU nimmt eine Schätzung bezüglich der Prävalenz der Herzinsuffizienz auf Grundlage einer Publikation von Holstiege et al. (2018) [8] vor und prognostiziert die Entwicklung der

chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion in den NYHA-Stadien II bis IV bis zum Jahr 2028. Laut pU ergibt sich dabei eine durchschnittliche jährliche Wachstumsrate der Prävalenz von 0,775 %. Für die Inzidenz geht der pU von einer weitgehend stabilen Entwicklung bis zu einer leichten Steigerung aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie | Bezeichnung der Patientengruppe | Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a | Kommentar |
|--|--|--|---|
| Dapagliflozin | Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % ^b ; davon: | 970 211–1 069 647 | Die Angaben des pU sind mit Unsicherheiten behaftet, liegen jedoch insgesamt in einer weitgehend plausiblen Größenordnung. |
| | ohne T2DM und ohne CKD | 725 745–800 127 ^c | Der pU macht keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Teilpopulationen, die Angaben beruhen auf eigenen Berechnungen. Die sich aus der Publikation [7] ergebenen Anteilswerte sind mit Unsicherheit versehen. |
| | mit T2DM und mit CKD | 8902–9814 ^c | |
| | ohne T2DM und mit CKD | 7578–8354 ^c | |
| mit T2DM und ohne CKD | 227 986–251 352 ^c | | |
| <p>a. Angaben des pU b. Davon umfasst sind eine HFpEF, definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF > 50 %, und eine HFmrEF, definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 bis 49 %. c. Eigene Berechnung mit gerundeten Angaben.</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HFmrEF: Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; pU: pharmazeutischer Unternehmer; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2</p> | | | |

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome

Der pU stellt ausschließlich Arzneimittelkosten verschiedener Wirkstoffe zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen dar. Auf eine detaillierte Darstellung der einzelnen Wirkstoffe zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome wird vonseiten des pU aufgrund der Vielschichtigkeit und der Vielzahl an möglichen Arzneimitteln und Arzneimittelkombinationen verzichtet. Es wird davon ausgegangen, dass die entstehenden Jahrestherapiekosten der optimierten Standardtherapie patientenindividuell unterschiedlich sind.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Dapagliflozin entsprechen der Fachinformation [1].

Der pU geht für Dapagliflozin von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [1].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Dapagliflozin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.12.2022 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass der Fachinformation [1] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Dapagliflozin Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 944,72 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Der pU gibt an, dass die Jahrestherapiekosten der optimierten Standardtherapie patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie | Bezeichnung der Patientengruppe | Arzneimittelkosten in € ^a | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a | Jahrestherapiekosten in € ^a | Kommentar |
|--|---|--------------------------------------|---|--|--|---|
| Dapagliflozin ^b | Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % ^c | 944,72 | 0 | 0 | 944,72 | Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel. |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | | |
| optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen ^d sowie der Begleitsymptome | Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % ^c | patientenindividuell unterschiedlich | | | | Die Angaben des pU sind plausibel. |
| <p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Hinzu kommen Kosten einer optimierten Standardtherapie.</p> <p>c. Davon umfasst sind eine HFpEF, definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF > 50 %, und eine HFmrEF, definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 bis 49 %.</p> <p>d. z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HFmrEF: Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | | | | | |

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Dapagliflozin, geht jedoch aufgrund des Einflusses von nationalen und regionalen Steuerungsinstrumenten (z. B. frühe Nutzenbewertung, Disease-Management-Programme) von einem über die Zeit ansteigenden Versorgungsanteil aus.

Der pU erwartet nur geringe Einschränkungen der Versorgungsanteile aufgrund der Kontraindikationen gemäß der Fachinformation von Dapagliflozin [1]. Des Weiteren geht der pU von einem vorwiegend ambulanten Einsatz von Dapagliflozin aus.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. AstraZeneca. Fachinformation Forxiga 5 mg/10 mg Filmtabletten (Dapagliflozin). Stand Februar 2023. 2023.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 30.09.2021]. URL: <https://www.iqwig.de/download/a20-113-dapagliflozin-nutzenbewertung-35a-sgb-v-v1-1.pdf>.
3. AstraZeneca. Dapagliflozin (Forxiga 5 und 10 mg Filmtabletten); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 05.05.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/615/#dossier>.
4. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017; 19(12): 1574-1585. <https://dx.doi.org/10.1002/ejhf.813>.
5. Fröhlich H, Rosenfeld N, Tager T et al. Epidemiology and long-term outcome in outpatients with chronic heart failure in Northwestern Europe. *Heart* 2019; 105(16): 1252-1259. <https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314256>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 04.07.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/download/a22-39-empagliflozin-nutzenbewertung-35a-sgb-v-v1-0.pdf>.
7. Johansson I, Dahlstrom U, Edner M et al. Type 2 diabetes and heart failure: Characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function. *Diab Vasc Dis Res* 2018; 15(6): 494-503. <https://dx.doi.org/10.1177/1479164118794619>.
8. Holstiege J, Akmatov MK, Steffen A et al. Prävalenz der Herzinsuffizienz – bundesweite Trends, regionale Variationen und häufige Komorbiditäten. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 18/09 [online]. 2018 [Zugriff: 08.06.2022]. URL: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/97/VA_18-09_BerichtHerzinsuffizienz_2018-12-20_V2.pdf.