

# Dapagliflozin (Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %)

Addendum zum Projekt A23-11  
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**ADDENDUM**

Projekt: A23-71

Version: 1.0

Stand: 27.07.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1603

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Dapagliflozin (Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %) – Addendum zum Projekt A23-11

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

11.07.2023

## **Interne Projektnummer**

A23-71

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Caroline Wöhl
- Jona Lilienthal
- Daniela Preukschat

### **Schlagwörter**

Dapagliflozin, Herzinsuffizienz, Nutzenbewertung, NCT03619213

### **Keywords**

Dapagliflozin, Heart Failure, Benefit Assessment, NCT03619213

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Zusammenfassung.....</b>	<b>2</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>4</b>
<b>Anhang A Ergebnisse zum Endpunkt zur renalen Morbidität .....</b>	<b>5</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	3
Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie .....	5

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Erreichen einer bestätigten anhaltenden Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$ .....	6
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verdopplung des Serum-Kreatinin- Spiegels begleitet durch $eGFR \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .....	7

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.07.2023 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-11 (Dapagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin im Vergleich mit einer optimierten Standardtherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) > 40 % die Studie DELIVER vorgelegt [2]. Für den Endpunkt zur renalen Morbidität lagen für die Nutzenbewertung keine verwertbaren Daten vor. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Endpunkts renale Morbidität aus der Studie DELIVER unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung

Für den Endpunkt renale Morbidität legt der pU in Modul 4 A des Dossiers Auswertungen zu folgenden Operationalisierungen vor [2]:

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

In der Dossierbewertung A23-11 [1] wurden beide Operationalisierungen nicht zur Bewertung herangezogen. Für die 1. gewählte Operationalisierung macht der pU keine Angaben, wie eine „bestätigte anhaltende Reduktion“ definiert ist. Zudem betrug die eGFR zu Studienbeginn bei etwa der Hälfte der Patientinnen und Patienten der Studie DELIVER  $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Eine relative Reduktion der eGFR um  $\geq 50\%$  im Vergleich zu Studienbeginn ist aufgrund dieser hohen Ausgangswerte nicht zwangsläufig patientenrelevant. Die 2. Operationalisierung wurde unter Einbezug der Serum-Kreatinin-Werte zu Studienbeginn ebenfalls als nicht geeignet eingeschätzt, um hinreichend sicher für alle in der Studie DELIVER betroffenen Patientinnen und Patienten eine spürbare Verschlechterung ihrer Nierenfunktion abbilden zu können.

Die Ergebnisse und Kaplan-Meier-Kurven sind für beide Operationalisierungen des Endpunkts zur renalen Morbidität im Anhang A dargestellt. Subgruppenanalysen werden im vorliegenden Addendum nicht betrachtet, da sich aus den vom pU im Dossier vorgelegten Ergebnissen unter Anwendung der in der Dossierbewertung A23-11 [1] beschriebenen Methodik jeweils keine Effektmodifikation durch das Geschlecht (männlich vs. weiblich) und die LVEF zu Studienbeginn ( $< 50\%$  vs.  $\geq 50\%$ ) zeigt.

### 2.1 Zusammenfassung

Durch das vorliegende Addendum ändern sich die Aussagen zum Zusatznutzen von Dapagliflozin aus der Dossierbewertung A23-11 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Dapagliflozin unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-11 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % <sup>b, c</sup>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ohne T2DM und ohne CKD oder</li> <li>▪ mit / ohne T2DM und mit CKD</li> </ul>	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"> <li>▪ mit T2DM und ohne CKD</li> </ul>		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 &gt; 50 %, und eine HFmrEF, definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF &gt; 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>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 13.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a23-11\\_dapagliflozin\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v-v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-11_dapagliflozin_nutzenbewertung-35a-sgb-v-v1-0.pdf).
2. AstraZeneca. Dapagliflozin (Forxiga); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 13.07.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/930/#dossier>.

**Anhang A Ergebnisse zum Endpunkt zur renalen Morbidität**

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität) – 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 <sup>a</sup>
	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 (%)	
<b>DELIVER</b>					
<b>Mortalität</b>					
renale Morbidität					
bestätigte anhaltende Reduktion der eGFR um ≥ 50 %	3131	k. A. 44 (1,4)	3132	k. A. 46 (1,5)	0,96 [0,63; 1,45]; 0,830
Verdopplung des Serum-Kreatinin- Spiegels begleitet durch eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	3131	k. A. 35 (1,1)	3132	k. A. 36 (1,1)	0,98 [0,62; 1,56]; 0,932
a. Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach T2DM-Status zu Randomisierung eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus					

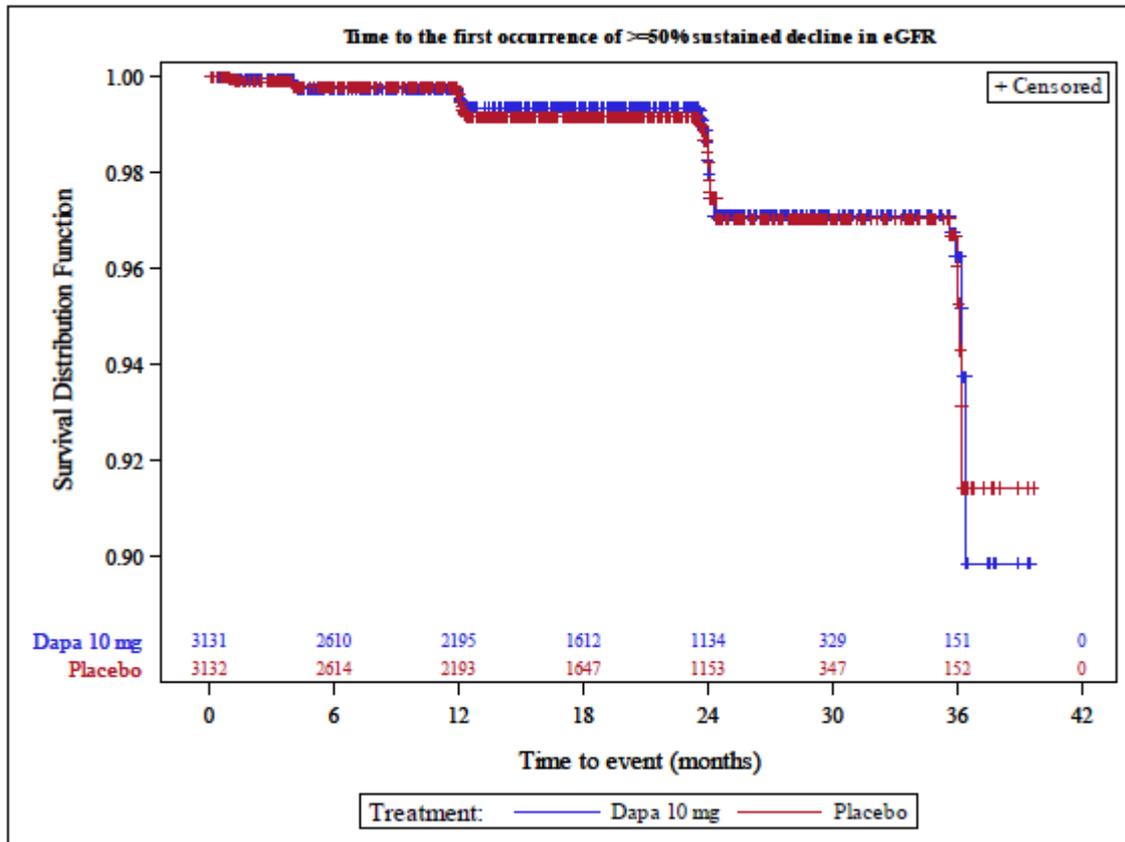


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Erreichen einer bestätigten anhaltenden Reduktion der eGFR um  $\geq 50\%$

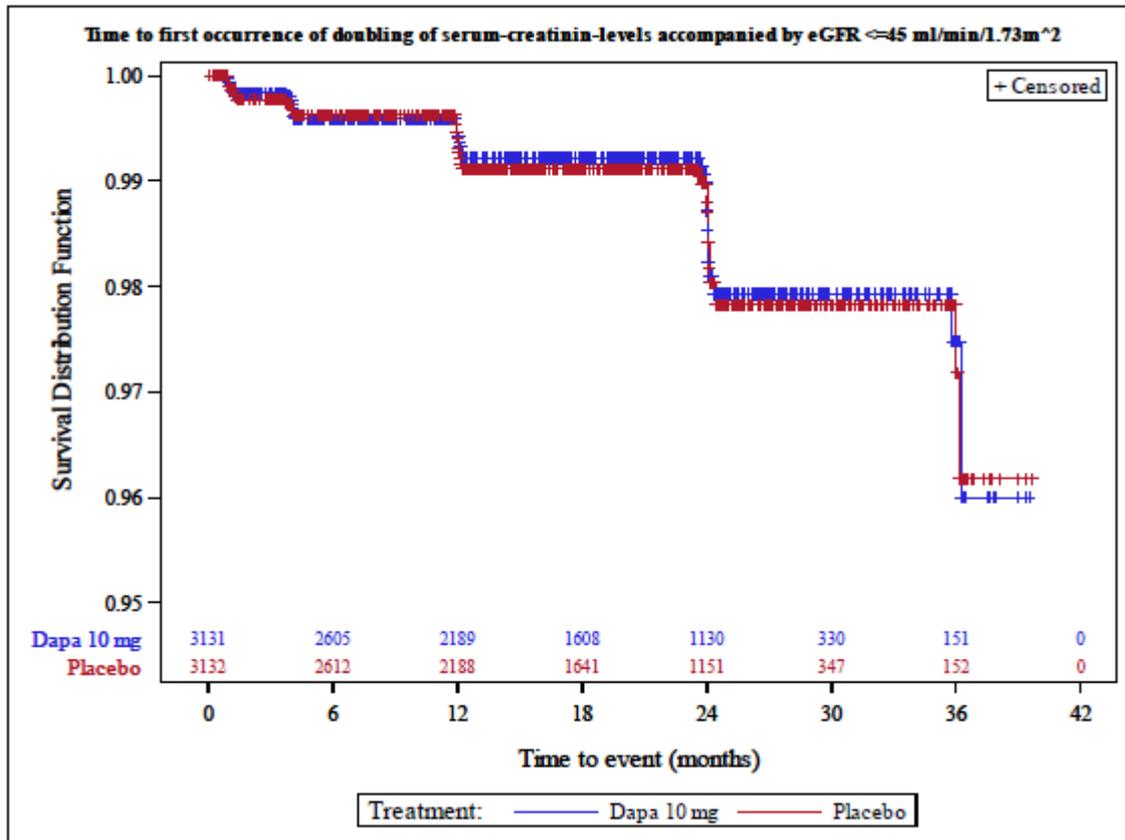


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch eGFR  $\leq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>