

## 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 <sup>a</sup>
Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>
<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. 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:

- $\geq 300$  pg/ml für Patientinnen und Patienten ohne andauerndes Vorhofflimmern oder Vorhofflattern
- $\geq 600$  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 m<sup>2</sup>, 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 <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>		

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