



IQWiG-Berichte – Nr. 1105

# **Dapagliflozin (Herzinsuffizienz) –**

## **Addendum zum Auftrag A20-113**

### **Addendum**

Auftrag: A21-44  
Version: 1.0  
Stand: 30.04.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Dapagliflozin (Herzinsuffizienz) – Addendum zum Auftrag A20-113

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

07.04.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-44

## **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**

- Bent Müller
- Moritz Felsch
- Cornelia Rüdig
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter:** Dapagliflozin, Herzinsuffizienz, Nutzenbewertung, NCT03036124

**Keywords:** Dapagliflozin, Heart Failure, Benefit Assessment, NCT03036124

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite     |
|--|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>   | <b>iv</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>  | <b>v</b>  |
| <b>1 Hintergrund.....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>2 Bewertung.....</b>  | <b>2</b>  |
| <b>2.1 Gesamthospitalisierung .....</b>  | <b>2</b>  |
| <b>2.2 Ergebnisse zum Gesundheitszustand (PGIC, PGIS und der VAS des EQ-5D)<br/>        und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KCCQ-OSS) .....</b> | <b>2</b>  |
| 2.2.1 Verzerrungspotenzial.....  | 3         |
| 2.2.2 Ergebnisse.....  | 3         |
| 2.2.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....  | 6         |
| 2.2.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....  | 7         |
| 2.2.4.1 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....  | 10        |
| <b>2.3 Zusammenfassung.....</b>  | <b>11</b> |
| <b>3 Literatur .....</b>   | <b>13</b> |
| <b>Anhang A – Weitere Ergebnisse zur Gesamthospitalisierung und<br/>        gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KCCQ-OSS) .....</b>                     | <b>14</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie ..... | 4            |
| Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, stetig) RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....  | 5            |
| Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. optimierte Standardtherapie .....  | 8            |
| Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie .....  | 11           |
| Tabelle 5: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....  | 12           |
| Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....  | 14           |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| EQ-5D            | European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions            |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                                      |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| KCCQ             | Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire                         |
| LOCF             | Last Observation carried forward                                 |
| NYHA             | New York Heart Association                                       |
| OSS              | Overall Summary Score (Gesamtsummenscore)                        |
| PGIC             | Patient Global Impression of Change                              |
| PGIS             | Patient Global Impression of Severity                            |
| pU               | pharmazeutischer Unternehmer                                     |
| RCT              | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SGB              | Sozialgesetzbuch   |
| VAS              | VAS  |

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 07.04.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-113 (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 Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion die Studie D1699C00001 (im Folgenden als DAPA-HF bezeichnet) vorgelegt [2]. Darin wurde der Gesundheitszustand über die Fragebogen Patient Global Impression of Change (PGIC), Patient Global Impression of Severity (PGIS) und die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität über den Gesamtsummenscore (OSS) des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) erhoben. In Modul 4 A des Dossiers lagen jedoch unzureichende Informationen vor, um einzuschätzen wie viele Patientinnen und Patienten zu Monat 24 unter Beobachtung standen und in die Analysen zu Monat 24 eingeschlossen wurden. Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten waren daher nicht verwertbar. Mit seiner Stellungnahme [3] hat der pU diese diskrepanten Angaben aufgeklärt. Darüber hinaus hat er Responderanalysen zum KCCQ-OSS zum Schwellenwert 15 Punkte nachgereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung zu vorgelegten Angaben und Auswertungen zu den Fragebogen zum Gesundheitszustand (PGIC, PGIS und der VAS des EQ-5D) sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KCCQ-OSS) und zu den Ergebnissen des Endpunkts Gesamthospitalisierung 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**

### **2.1 Gesamthospitalisierung**

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Endpunkts Gesamthospitalisierung beauftragt. In der Nutzenbewertung A20-113 wurde der Endpunkt Gesamthospitalisierung nicht eingeschlossen. Stattdessen wurde der Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz eingeschlossen. Im Gegensatz zur Gesamthospitalisierung, bildet dieser Endpunkt die Morbidität krankheitsspezifischer ab. Zudem wurden die Ereignisse der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz durch ein klinisches Endpunktkomitee nach vordefinierten Kriterien adjudiziert. Der Endpunkt Gesamthospitalisierung wird daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, die Ergebnisse werden jedoch ergänzend in Anhang A dargestellt.

### **2.2 Ergebnisse zum Gesundheitszustand (PGIC, PGIS und der VAS des EQ-5D) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KCCQ-OSS)**

In der Nutzenbewertung A20-113 wurden die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten aufgrund nicht erklärter Diskrepanzen hinsichtlich der in die Auswertung eingehenden Patientinnen und Patienten als nicht verwertbar eingeschätzt.

In seiner Stellungnahme [3] erklärt der pU die Differenzen zwischen der Anzahl der Patientinnen und Patienten unter Risiko in den Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtmortalität und der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in die Analysen der patientenberichteten Endpunkte eingegangen sind. So sind in die Analysen zu Monat 24 nicht nur Patientinnen und Patienten mit Werten zu diesem Zeitpunkt eingeflossen, sondern auch Patientinnen und Patienten mit Werten aus der Abschlussvisite, welche im Zeitraum 421 bis 780 Tage (Monat 14 bis 26) nach Randomisierung erfolgte. Der Zeitpunkt der letzten Erhebung ist somit patientenindividuell unterschiedlich. Tatsächlich wurden die Patientinnen und Patienten für die patientenberichteten Endpunkte im Median ca. 18 Monate beobachtet. Somit liegen für den vom pU als „Monat 24“ benannten Zeitraum Werte von mehr Patientinnen und Patienten vor als eigentlich zum spezifischen Zeitpunkt Monat 24 unter Risiko standen. Zusätzlich führt der pU im Nachgang zur mündlichen Anhörung aus, dass bei den Angaben zu den Rückläufen in Modul 4 A des Dossiers nur verstorbene Patientinnen und Patienten von den jeweiligen Werten abgezogen wurden. Zensierte Patientinnen und Patienten wurden im Gegensatz zu der Anzahl an Patientinnen und Patienten unter Risiko der Kaplan-Meier-Kurven in den Rückläufen berücksichtigt. Zudem reicht der pU zur weiteren Erläuterung Angaben zur Anzahl der Patienten unter Risiko zu Monat 14 und 15 nach. Die Angaben des pU sind insgesamt nachvollziehbar.

Mit seiner Stellungnahme hat der pU für den Endpunkt KCCQ-OSS eine Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite übermittelt. Dies entspricht für die Auswertungen der Ergebnisse des KCCQ-OSS einer Responseschwelle von 15 Punkten. Diese Auswertung wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Die vom pU in



Modul 4 A des Dossiers vorgelegten Responderanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels KCCQ-OSS, u. a. Verbesserung um 5 Punkte) werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Gemäß der Allgemeinen Methoden 6.0 [4] des IQWiG soll ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite).

### **2.2.1 Verzerrungspotenzial**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Gesundheitszustand, gemessen mittels PGIC, PGIS und EQ-5D VAS, sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mittels KCCQ-OSS, wird als niedrig eingeschätzt.

Aufgrund Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, können generell für alle Endpunkte der Studie DAPA-HF maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.4.2 in der Nutzenbewertung A20-113 [1]).

### **2.2.2 Ergebnisse**

Die Ergebnisse zu dem Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 dargestellt. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen des KCCQ-OSS zur Verbesserung um 5 Punkte sind in Anhang A ergänzend dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

| Studie<br>Endpunktkategorie<br>Endpunkt  | Dapagliflozin<br>+ optimierte<br>Standardtherapie |  | Placebo<br>+ optimierte<br>Standardtherapie |  | Dapagliflozin + optimierte<br>Standardtherapie<br>vs.<br>Placebo + optimierte<br>Standardtherapie<br>RR [95 %-KI];<br>p-Wert |
|--|---|--|---|--|--|
|  | N   | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignis<br>n (%) | N   | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignis<br>n (%) |  |
| <b>DAPA-HF</b>   |   |  |   |  |  |
| <b>Morbidität</b>  |   |  |   |  |  |
| Gesundheitszustand   |   |  |   |  |  |
| keine Verschlechterung im PGIC <sup>a</sup>  | 2165  | 2024 (93,5)  | 2141  | 1990 (92,9)  | 1,01 [0,99; 1,02];<br>0,506 <sup>b</sup>   |
| keine Verschlechterung im PGIS <sup>a</sup>  | 2237  | 1745 (78,0)  | 2211  | 1655 (74,9)  | 1,04 [1,01; 1,08];<br>0,013 <sup>c</sup>   |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>  |   |  |   |  |  |
| Verbesserung um 15 Punkte  |   |  |   |  |  |
| KCCQ-OSS   | 2234  | 958 (42,9)   | 2209  | 863 (39,1)   | 1,10 [1,03; 1,18];<br>0,006 <sup>d</sup>   |
| Domänen (ergänzend dargestellt)  |   |  |   |  |  |
| körperliche<br>Einschränkung   |   |  |   |  | k. A.  |
| Symptome <sup>e</sup>  | 2234  | 1192 (53,4)  | 2209  | 1070 (48,4)  | 1,11 [1,05; 1,18]  |
| soziale<br>Einschränkungen   |   |  |   |  | k. A.  |
| psychische<br>Lebensqualität   |   |  |   |  | k. A.  |
| <p>a. keine Verschlechterung auf einer 7-stufigen (PGIC; „viel besser“ bis „viel schlechter“) bzw. 6-stufigen Skala (PGIS; „keine Symptome“ bis „sehr schwere Symptome“)</p> <p>b. Logistische Regression mit log-Link und Behandlungsarm und Diabetes-mellitus-Typ-2-Status zu Studienbeginn als Kovariablen</p> <p>c. Berechnung aus Vierfeldertafel</p> <p>d. Logistische Regression mit log-Link und Behandlungsarm, KCCQ-Wert zu Studienbeginn und Diabetes-mellitus-Typ-2-Status zu Studienbeginn als Kovariablen</p> <p>e. in Modul 4 A des Dossiers als KCCQ-TSS bezeichnet</p> <p>KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OSS: Overall Summary Score; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TSS: Total Symptom Score</p> |   |  |   |  |  |

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, stetig) RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

| Studie<br>Endpunktkategorie<br>Endpunkt  | Dapagliflozin<br>+ optimierte<br>Standardtherapie |   |  | Placebo<br>+ optimierte<br>Standardtherapie |   |   | Dapagliflozin +<br>optimierte<br>Standardtherapie<br>vs.<br>Placebo +<br>optimierte<br>Standardtherapie<br>MD [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>b</sup> |
|--|---|---|--|---|---|---|---|
|  | N <sup>a</sup>                                    | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW<br>(SD) | Änderung<br>zu<br>Studien-<br>ende<br>MW <sup>b</sup> (SE) | N <sup>a</sup>                              | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW<br>(SD) | Änderung<br>zu Studien-<br>ende<br>MW <sup>b</sup> (SE) |   |
| <b>DAPA-HF</b>   |   |   |  |   |   |   |   |
| <b>Morbidität</b>  |   |   |  |   |   |   |   |
| Gesundheitszustand<br>(EQ-5D VAS) <sup>c</sup>   | 2069  | 67,93<br>(17,53)                          | 1,98 (0,27)  | 2064  | 68,20<br>(17,18)                          | 1,15 (0,27)   | 0,83 [0,08; 1,58];<br>0,029<br>Hedges' g: 0,07<br>[0,01; 0,13]  |
| <p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MMRM adjustiert nach Behandlungsarm, Wert zu Studienbeginn, Visite und Interaktion zwischen Behandlungsarm und Visite</p> <p>c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand / bessere Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala</p> |   |   |  |   |   |   |   |

Auf Basis der verfügbaren Daten können aufgrund der beschriebenen Einschränkungen in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.4.2 in der Nutzenbewertung A20-113 [1]) für die dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## Morbidität

### *Gesundheitszustand*

#### *Verschlechterung im PGIC*

Für den Gesundheitszustand erhoben mittels des PGIC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Verschlechterung im PGIS*

Für den Gesundheitszustand erhoben mittels des PGIS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Der Effekt ist bei diesem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen jedoch nicht mehr als geringfügig. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *EQ-5D VAS*

Für den Gesundheitszustand erhoben mittels der VAS des EQ-5D zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittel KCCQ-OSS)***

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittel KCCQ-OSS werden Responderanalysen mit einer Verbesserung um 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für diesen Endpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

### **2.2.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter ( $\leq 65$  Jahre vs.  $> 65$  Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Schweregrad der Herzinsuffizienz (New York Heart Association [NYHA]-Klasse II vs. III / IV)

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 10 Ereignisse vorliegen.

Für die Endpunkte zum Gesundheitszustand (PGIC, PGIS und EQ-5D VAS) liegt keine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) Effektmodifikation vor. Für die Responderanalysen mit einem Responsekriterium von 15 Punkten zum KCCQ-OSS legt der pU keine Subgruppenanalysen vor.

#### **2.2.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Tabelle 3 zeigt die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens für die in diesem Addendum in Abschnitt 2.2.2 dargestellten Ergebnissen zu den Endpunkten zum Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zusätzlich für die bereits in der Nutzenbewertung A20-113 bewerteten Endpunkte.

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Effektmodifikator<br>Subgruppe | Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. optimierte Standardtherapie<br>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%)<br>Effektschätzung [95 %-KI];<br>p-Wert<br>Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup> | Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>   |
|---|--|---|
| <b>Mortalität</b>   |  |   |
| Gesamt mortalität   |  |   |
| Schweregrad der Herzinsuffizienz<br>NYHA II                     | k. A. vs. k. A.<br>HR: 0,64 [0,51; 0,80]<br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt  | Endpunktkategorie: Mortalität<br>Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar  |
| NYHA III / IV   | k. A. vs. k. A.<br>HR: 1,12 [0,89; 1,42]<br>p = 0,326  | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt   |
| <b>Morbidität</b>   |  |   |
| Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz                  | k. A. vs. k. A.<br>HR: 0,70 [0,59; 0,83]<br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt  | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen<br>Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar |
| renale Morbidität   | k. A. vs. k. A.<br>HR: 0,71 [0,44; 1,16]<br>p = 0,168  | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt   |
| Myokardinfarkt  | k. A. vs. k. A.<br>HR: 1,11 [0,73; 1,69]<br>p = 0,625  | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt   |
| Schlaganfall  | k. A. vs. k. A.<br>HR: 0,90 [0,59; 1,37]<br>p = 0,629  | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt   |
| <b>Gesundheitszustand</b>                                       |  |   |
| EQ-5D VAS   | MW: 1,98 vs. 1,15<br>MD: 0,83 [0,08; 1,58]<br>p = 0,029<br>Hedges' g: 0,07 [0,01; 0,13] <sup>c</sup>   | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt   |
| keine Verschlechterung im PGIC                                  | 93,5 % vs. 92,9 %<br>RR: 1,01 [0,99; 1,02]<br>p = 0,506  | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt   |

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

| <b>Endpunktkategorie<br/>Endpunkt<br/>Effektmodifikator<br/>Subgruppe</b> | <b>Dapagliflozin + optimierte<br/>Standardtherapie vs. optimierte<br/>Standardtherapie<br/>Mediane Zeit bis zum Ereignis<br/>(Monate) bzw. Ereignisanteil (%)<br/>Effektschätzung [95 %-KI];<br/>p-Wert<br/>Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b> | <b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>   |
|---|--|---|
| keine Verschlechterung im PGIS  | 78,0 % vs. 74,9 %<br>RR: 1,04 [1,01; 1,08]<br>RR: 0,96 [0,93; 0,99] <sup>d</sup><br>p = 0,013<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt  | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen<br>$0,90 \leq KI_o < 1,00$<br>geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>c</sup> |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                                 |  |   |
| KCCQ-OSS, Verbesserung um 15 Punkte                                       | 42,9 % vs. 39,1 %<br>RR: 1,10 [1,03; 1,18]<br>RR: 0,91 [0,85; 0,97] <sup>d</sup><br>p = 0,006<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt  | Endpunktkategorie:<br>gesundheitsbezogene Lebensqualität<br>Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar   |
| <b>Nebenwirkungen</b>   |  |   |
| SUEs  | 27,8 % vs. 30,7 %<br>RR: 0,90 [0,83; 0,99]<br>p = 0,025<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt  | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen<br>geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar   |
| Abbruch wegen UEs   | 4,7 % vs. 4,9 %<br>RR: 0,96 [0,74; 1,23]<br>p = 0,733  | höherer / geringerer Schaden nicht belegt   |
| Harnwegsinfektion (PT, UEs)   | 1,9 % vs. 2,0 %<br>RR: 0,94 [0,62; 1,41]<br>p = 0,750  | höherer / geringerer Schaden nicht belegt   |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UEs)          | 1,4 % vs. 1,4 %<br>RR: 1,00 [0,62; 1,62]<br>p = 0,999  | höherer / geringerer Schaden nicht belegt   |
| Diabetische Ketoacidose (PT, UEs)   | 0,1 % vs. 0,0 %<br>RR: 7,00 [0,36; 135,44]<br>p = 0,097  | höherer / geringerer Schaden nicht belegt   |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)    | 2,4 % vs. 3,7 %<br>RR: 0,65 [0,47; 0,90]<br>p = 0,010<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt  | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen<br>geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar   |

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

| <b>Endpunktkategorie</b><br><b>Endpunkt</b><br><b>Effektmodifikator</b><br><b>Subgruppe</b>   | <b>Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. optimierte Standardtherapie</b><br><b>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%)</b><br><b>Effektschätzung [95 %-KI];</b><br><b>p-Wert</b><br><b>Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b> | <b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b> |
|---|--|---|
| <p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Auf Grundlage der Studie DAPA-HF können keine quantifizierbaren Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen.</p> <p>c. Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</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>EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; NYHA: New York Heart Association; OSS: Overall Summary Score; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> |  |   |

#### 2.2.4.1 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 4 fasst die Resultate der Nutzenbewertung A20-113 und des vorliegenden Addendums zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.



Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie

| Positive Effekte   | Negative Effekte |
|--|------------------|
| Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtmortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ NYHA II</li> </ul> </li> </ul> Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar   | –                |
| Morbidity schwerwiegende / schwere Folgeerkrankungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar</li> </ul>   | –                |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ KCCQ-OSS, Verbesserung um 15 Punkte: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: <b>nicht quantifizierbar</b></li> </ul>  | –                |
| schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar</li> <li>▪ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar</li> </ul> | –                |
| <b>Fett</b> dargestellte Ergebnisse ergeben sich aus den zusätzlich für dieses Addendum ausgewerteten Daten. UEs unabhängig vom Schweregrad wurden in der Studie DAPA-HF nicht systematisch erhoben.   |                  |
| NYHA: New York Heart Association; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis  |                  |

Aus den zusätzlich für das Addendum ausgewerteten Daten ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion 1 zusätzlicher Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dapagliflozin im Vergleich zur optimierten Standardtherapie in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Hierhinzu fügen sich die in der Nutzenbewertung A20-113 identifizierten 4 positiven nicht quantifizierbaren Effekte für Dapagliflozin in den Kategorien Mortalität, Morbidity und Nebenwirkungen.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie gegenüber der optimierten Standardtherapie.

### 2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Dapagliflozin aus der Dossierbewertung A20-113 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Dapagliflozin unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-113 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 5: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| <b>Indikation</b>   | <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>  | <b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>      |
|---|--|---|
| Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion                                    | optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome | Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen |
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.<br/> G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> |  |   |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-113\\_dapagliflozin\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-113_dapagliflozin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
2. AstraZeneca. Dapagliflozin (Forxiga 5 und 10 mg Filmtabletten); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 16.03.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/615/#dossier>.
3. AstraZeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1065: Dapagliflozin (Herzinsuffizienz): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/615/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).

## Anhang A – Weitere Ergebnisse zur Gesamthospitalisierung und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KCCQ-OSS)

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

| Studie<br>Endpunktkategorie<br>Endpunkt   | Dapagliflozin<br>+ optimierte<br>Standardtherapie |  | Placebo<br>+ optimierte<br>Standardtherapie |  | Dapagliflozin + optimierte<br>Standardtherapie<br>vs.<br>Placebo + optimierte<br>Standardtherapie |
|---|---|--|---|--|---|
|   | N   | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignis<br>n (%) | N   | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignis<br>n (%) | RR [95 %-KI];<br>p-Wert   |
| <b>DAPA-HF</b>  |   |  |   |  |   |
| <b>Morbidity</b>  |   |  |   |  |   |
| Gesamthospitalisierung  | 2373  | 785 (33,1)   | 2371  | 886 (37,4)   | 0,88 [0,82; 0,95];<br>0,002 <sup>a</sup>  |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>   |   |  |   |  |   |
| Verbesserung um 5 Punkte  |   |  |   |  |   |
| KCCQ-OSS  | 2234  | 1129 (50,5)  | 2209  | 1010 (45,7)  | 1,08 [1,02; 1,14];<br>0,009 <sup>b</sup>  |
| Domänen (ergänzend dargestellt)   |   |  |   |  |   |
| körperliche<br>Einschränkung  |   |  |   |  | k. A.   |
| Symptome <sup>c</sup>   | 2234  | 1245 (55,7)  | 2209  | 1119 (50,7)  | 1,08 [1,03; 1,14]   |
| soziale<br>Einschränkungen  |   |  |   |  | k. A.   |
| psychische<br>Lebensqualität  |   |  |   |  | k. A.   |
| a. Logistische Regression mit log-Link und Behandlungsarm und Diabetes-mellitus-Typ-2-Status zu Studienbeginn als Kovariablen   |   |  |   |  |   |
| b. Logistische Regression mit log-Link und Behandlungsarm, KCCQ-Wert zu Studienbeginn und Diabetes-mellitus-Typ-2-Status zu Studienbeginn als Kovariablen   |   |  |   |  |   |
| c. in Modul 4 A des Dossiers als KCCQ-TSS bezeichnet  |   |  |   |  |   |
| KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OSS: Overall Summary Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TSS: Total Symptom Score |   |  |   |  |   |