

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische
Herzinsuffizienz)

Vom 20. Mai 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Mai 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Juli 2021 (BAnz AT 10.08.2021 B4), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin gemäß dem Beschluss vom 19. Dezember 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Dapagliflozin

Beschluss vom: 20. Mai 2021

In Kraft getreten am: 20. Mai 2021

BAnz AT TT. MM JJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. Dezember 2020):

Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Mai 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dapagliflozin gegenüber der optimierten Standardtherapie der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz:

Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil bei Gesamtmortalität sowie bei der ergänzend dargestellten kardiovaskulären Mortalität. Bei beiden Endpunkten ergibt sich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Schweregrades der Herzinsuffizienz nach NYHA-

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-113) und dem Addendum (A21-44) sofern nicht anders indiziert.

		Klasse: für die Patienten mit NYHA-Klasse II zeigt sich ein Vorteil bei Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Mortalität während sich für die Patienten mit NYHA-Klasse III/IV kein Vorteil zeigt.
Morbidität	↑	Vorteile bei Gesamthospitalisierung.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KCCQ-OSS).
Nebenwirkungen	↑	Vorteil bei SUE sowie im Detail bei spezifischen UE.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie DAPA-HF: Dapagliflozin vs. Placebo (jeweils zusätzlich zur optimierten Standardtherapie²)

Mortalität

Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^j
Gesamtmortalität	2373	276 (11,6)	2371	329 (13,9)	0,83 [0,71; 0,97]; 0,022 AD = 2,3 %
NYHA II	1606	125 (7,8)	1597	192 (12,0)	0,64 [0,51; 0,80]; < 0,001
NYHA III/IV	767	151 (19,7)	774	137 (17,7)	1,12

²patientenindividuell optimierte Standardtherapie der Herzinsuffizienz nach lokal anerkannten Leitlinien (ACE-Hemmer, Angiotensin II Rezeptorblocker (ARB), Sacubitril/Valsartan, Betablocker, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA), Diuretika).

					[0,89; 1,42] 0,326
<i>Gesamt</i>			<i>Interaktion: p < 0,001</i>		
Kardio- vaskuläre Mortalität ^v (ergänzend dargestellt)	2373	227 (9,6)	2371	273 (11,5)	0,82 [0,69; 0,98]; 0,029 ^b AD = 2,9 %

Morbidität

Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ⁱ
Gesamt- hospitali- sierung	2373	785 (33,1)	2371	886 (37,4)	0,88 [0,82; 0,95]; 0,002 ^h AD = 4,3 %
Myokard- infarkte ^f	2373	46 (1,9)	2371	41 (1,7)	1,11 [0,73; 1,69]; 0,625
nicht tödlich	2373	38 (1,6)	2371	33 (1,4)	1,14 [0,71; 1,82]; 0,583
tödlich	2373	8 (0,3)	2371	8 (0,3)	0,99 [0,37; 2,63]; 0,982
Schlag- anfällige ^g	2373	42 (1,8)	2371	46 (1,9)	0,90 [0,59; 1,37]; 0,629
nicht tödlich	2373	36 (1,5)	2371	37 (1,6)	0,96 [0,61; 1,52]; 0,865
tödlich	2373	8 (0,3)	2371	9 (0,4)	0,88 [0,34; 2,28]; 0,791
renale Morbidität ^c	2373	28 (1,2)	2371	39 (1,6)	0,71 [0,44; 1,16]; 0,168 ^d
anhaltende eGFR-	2373	14 (0,6)	2371	23 (1,0)	0,60 [0,31; 1,16]; 0,126 ^d

Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ⁱ
Abnahme um 50 %							
ESRD	2373	16 (0,7)		2371	16 (0,7)		1,00 [0,50; 1,99]; 0,995 ^d
renaler Tod	2372	0 (0)		2371	1 (0)		– ^e
Gesundheitszustand							
PGIC							
keine Verschlechterung im PGIC ⁿ	2165	2024 (93,5)		2141	1990 (92,9)		1,01 [0,99; 1,02]; 0,506 ^o
PGIS							
keine Verschlechterung im PGIS ⁿ	2237	1745 (78,0)		2211	1655 (74,9)		1,04 [1,01; 1,08]; 0,013 ^p AD = 3,1 %
	N ^q	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienende MW ^r (SE)	N ^q	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienende MW ^r (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^f
EQ-5D VAS ^s							
	2069	67,93 (17,53)	1,98 (0,27)	2064	68,20 (17,18)	1,15 (0,27)	0,83 [0,08; 1,58]; 0,029 Hedges' g: 0,07 [0,01; 0,13]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie	Intervention vs. Kontrolle
----------	---	---------------------------------------	----------------------------

	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
KCCQ-OSS					
Verbesserung um 15 Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite)					
KCCQ-OSS	2234	958 (42,9)	2209	863 (39,1)	1,10 [1,03; 1,18]; 0,006 ^t AD = 3,8 %
Domänen (ergänzend dargestellt)					
körperliche Einschränkung	k. A.				
Symptome _u	2234	1192 (53,4)	2209	1070 (48,4)	1,11 [1,05; 1,18]
soziale Einschränkungen	k. A.				
psychische Lebensqualität	k. A.				
Verbesserung um 5 Punkte					
KCCQ-OSS	2234	1129 (50,5)	2209	1010 (45,7)	1,08 [1,02; 1,14]; 0,009 ^t AD = 4,8 %
Domänen (ergänzend dargestellt)					
körperliche Einschränkung	k. A.				
Symptome _u	2234	1245 (55,7)	2209	1119 (50,7)	1,08 [1,03; 1,14]
soziale Einschränkungen	k. A.				
psychische Lebensqualität	k. A.				

Nebenwirkungen

Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie	Intervention vs. Kontrolle
----------	---	---------------------------------------	----------------------------

	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ⁱ Absolute Differenz (AD) ⁱ
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
Endpunkt nicht erhoben ^k					
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE^l)					
	2368	659 (27,8)	2368	728 (30,7)	0,90 [0,83; 0,99]; 0,025 AD = 2,9 %
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	2368	111 (4,7)	2368	116 (4,9)	0,96 [0,74; 1,23]; 0,733
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Harnwegsinfektion (PT, UEs)	2368	44 (1,9)	2368	47 (2,0)	0,94 [0,62; 1,41]; 0,750
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UEs)	2368	33 (1,4)	2368	33 (1,4)	1,00 [0,62; 1,62]; 0,999
Diabetische Ketoacidose (PT, UEs)	2368	3 (0,1)	2368	0 (0)	7,00 [0,36; 135,44]; 0,097 ^m
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)	2368	57 (2,4)	2368	88 (3,7)	0,65 [0,47; 0,90]; 0,010 AD = 1,3 %

- a. Wenn nicht anders angegeben: Cox-Proportional-Hazards-Modell (Score-Test), stratifiziert nach Diabetes-mellitus-Typ-2-Status zu Randomisierung
- b. Cox-Proportional-Hazards-Modell (Score-Test), stratifiziert nach Diabetes-mellitus-Typ-2-Status zu Randomisierung, adjustiert nach früherer Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz
- c. Der kombinierte Endpunkt umfasst anhaltende eGFR-Abnahme um $\geq 50\%$, ESRD und renaler Tod.
- d. Cox-Proportional-Hazards-Modell (Score-Test), stratifiziert nach Diabetes-mellitus-Typ-2-Status zu Randomisierung, adjustiert nach eGFR zu Studieneinschluss
- e. Da in einem Studienarm keine Todesfälle auftraten, kann das HR nicht sinnvoll geschätzt werden.
- f. Der kombinierte Endpunkt umfasst nicht tödliche und tödliche Myokardinfarkte.
- g. Der kombinierte Endpunkt umfasst nicht tödliche und tödliche Schlaganfälle.
- h. Logistische Regression mit log-Link und Behandlungsarm und Diabetes-mellitus-Typ-2-Status zu Studienbeginn als Kovariablen
- i. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- j. logistische Regression mit log-Link, adjustiert nach Diabetes-mellitus-Typ-2-Status zu Studieneinschluss
- k. Es wurden nur nicht schwerwiegende UEs erhoben, welche zum Therapieabbruch oder einer Dosisanpassung führten oder zu einer vom pU prädefinierten Auswahl von UEs gehörten.
- l. ohne Ereignisse, die zu dem primären kardiovaskulären Endpunkt, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder zu den sekundären und explorativen renalen Endpunkten adjudiziert wurden
- m. Berechnung des IQWiG von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994)
- n. keine Verschlechterung auf einer 7-stufigen (PGIC; „viel besser“ bis „viel schlechter“) bzw. 6-stufigen Skala (PGIS; „keine Symptome“ bis „sehr schwere Symptome“)
- o. Logistische Regression mit log-Link und Behandlungsarm und Diabetes-mellitus-Typ-2-Status zu Studienbeginn als Kovariablen
- p. Berechnung aus Vierfeldertafel
- q. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- r. MMRM adjustiert nach Behandlungsarm, Wert zu Studienbeginn, Visite und Interaktion zwischen Behandlungsarm und Visite
- s. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand / bessere Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention
- t. Logistische Regression mit log-Link und Behandlungsarm, KCCQ-Wert zu Studienbeginn und Diabetes-mellitus-Typ-2-Status zu Studienbeginn als Kovariablen
- u. in Modul 4 A des Dossiers als KCCQ-TSS bezeichnet
- v. Für den ergänzend dargestellten Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität zeigt sich eine Effektmodifikation aufgrund der NYHA-Klasse (HR [95 %-KI]): NYHA II: 0,63 [0,49; 0,81]; NYHA III/IV 1,09 [0,85; 1,41]. Siehe Seite 192 im Modul 4A des pharmazeutischen Unternehmers.

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D: European Quality of Life - 5 Dimensions; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; OSS: Overall Summary Score; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; TSS: Total Symptom Score; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

ca. 2.061.700 bis 2.273.000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Forxiga (Wirkstoff: Dapagliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. April 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dapagliflozin	583,66 €
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Mai 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken