



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) und

Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische
Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion
LVEF > 40 %)

Vom 17. August 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. August 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Juni 2023 (BAnz AT 06.09.2023 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin gemäß dem Beschluss vom 16. Juni 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Dapagliflozin

Beschluss vom: 17. August 2023

In Kraft getreten am: 17. August 2023

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. Februar 2023):

Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. August 2023):

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dapagliflozin:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dapagliflozin gegenüber der optimierten Standardtherapie der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil bei Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KCCQ-OSS)
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
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 Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie DELIVER: Dapagliflozin vs. Placebo (jeweils zusätzlich zur optimierten Standardtherapie²)

Mortalität

Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	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 (%)	
Gesamtmortalität	3131	k. A. 497 (15,9)	3132	k. A. 526 (16,8)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) 0,94 [0,83; 1,07]; 0,343

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-11) und dem Addendum (A23-71), sofern nicht anders indiziert.

² Im Sinne einer patientenindividuellen Behandlung der Grunderkrankungen sowie der Begleitsymptome nach dem Therapiestandard gemäß lokalen Leitlinien und Empfehlungen für Herzinsuffizienz und der jeweiligen Komorbiditäten durch den Einsatz von Antihypertensiva, Antithrombotika, Antidiabetika und Lipidsenkern.

Kardiovaskulärer Tod (ergänzend dargestellt)	3131	k. A. 231 (7,4)	3132	k. A. 261 (8,3)	0,88 [0,74; 1,05]; 0,168
---	------	--------------------	------	--------------------	--------------------------------

Morbidität^b

Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	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 Absolute Differenz (AD)
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz 1. Ereignis	3131	k. A. 329 (10,5)	3132	k. A. 418 (13,3)	0,77 [0,67; 0,89]; < 0,001 AD = 2,8 %
<i>inklusive wiederholter Ereignisse (ergänzend dargestellt)</i>	3131	Anzahl Ereignisse 508	3132	Anzahl Ereignisse 707	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^c 0,72 [0,60; 0,85]; < 0,001
Gesamthospitalisierung 1. Ereignis	3131	k. A. 1210 (38,6)	3132	k. A. 1251 (39,9)	0,94 [0,86; 1,01]; 0,101
<i>inklusive wiederholter Ereignisse (ergänzend dargestellt)</i>	3131	Anzahl Ereignisse 2224	3132	Anzahl Ereignisse 2479	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^c 0,90 [0,82; 0,98]; 0,015
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
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
<i>Renale Morbidität (ergänzend dargestellt)</i>					
<i>Anhaltende Reduktion der eGFR ≥ 50 %</i>	3131	k. A. 44 (1,4)	3132	k. A. 46 (1,5)	0,96 [0,63; 1,45] 0,830
<i>Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch eGFR ≤ 45 mL/min/1,73 m²</i>	3131	k. A. 35 (1,1)	3132	k. A. 36 (1,1)	0,98 [0,62; 1,56] 0,932

Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^e	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS ^g	2498	682 (27,3)	2536	633 (25,0)	1,09 [1,00; 1,20]; 0,059 ⁱ
PGIS ^h	2842	2154 (75,8)	2841	2088 (73,5)	1,03 [1,00; 1,06]; 0,047 ⁱ AD = 2,3 %

Gesundheitsbezogene Lebensqualität^b

Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^e	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
KCCQ-OSS ^g	2842	855 (30,1)	2837	769 (27,1)	1,11 [1,02; 1,21]; 0,013 ⁱ AD = 3,0 %
<i>Domänen (ergänzend dargestellt)</i>					
<i>körperliche Einschränkung</i>	2792	843 (30,2)	2792	747 (26,8)	1,13 [1,04; 1,23]
<i>psychische Lebensqualität</i>	2842	1147 (40,4)	2837	1053 (37,1)	1,02 [0,99; 1,04]
<i>soziale Einschränkung</i>	2669	884 (33,1)	2664	845 (31,7)	1,03 [0,98; 1,09]
<i>Symptome (KCCQ-TSS)</i>	2842	920 (32,4)	2837	857 (30,2)	1,07 [0,99; 1,16]

Nebenwirkungen^b

Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^e	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtraten					
<i>UE (ergänzend dargestellt)</i>	Endpunkt nicht erhoben ⁱ				
SUE ^k	3126	947 (30,3)	3127	975 (31,2)	0,97 [0,90; 1,05]; 0,443
Abbruch wegen UE ^l	3126	183 (5,9)	3127	181 (5,8)	1,01 [0,83; 1,24]; 0,907

Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Harnwegsinfektion (PT, UE)	Keine geeigneten Daten ^j				
Genitalinfektion (PT, UE)	Keine geeigneten Daten ^j				
Diabetische Ketoazidose ^m (UE)	3126	2 (< 0,1)	3127	0	5,00 [0,24; 104,1]; 0,172 ⁿ
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUE)	3126	86 (2,8)	3127	147 (4,7)	0,59 [0,45; 0,76]; < 0,001 ⁿ AD = 1,9 %
COVID-19 (PT, SUE)	3126	183 (5,9)	3127	144 (4,6)	1,27 [1,03; 1,57]; 0,027 ⁿ AD = 1,3 %
<p>a. Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Diabetes mellitus Typ 2-Status zu Randomisierung.</p> <p>b. umfasst alle Ereignisse ab der ersten 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>c. Effekt, KI und p-Wert: Proportional-Rates-Modell nach Lin-Wei-Yang-Ying, stratifiziert nach Diabetes mellitus Typ 2-Status zu Randomisierung.</p> <p>d. adjudiziert durch ein Endpunktkomitee.</p> <p>e. 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>f. Effekt, KI und p-Wert: logistisches Regressionsmodell mit Log-Link, adjustiert nach Diabetes mellitus Typ 2-Status zu Studienbeginn.</p> <p>g. 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>h. 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>i. unadjustiertes Modell, aufgrund von Konvergenzproblemen.</p> <p>j. 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>k. 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>l. inklusive Ereignisse, die der pU als Folgekomplikationen definiert hat.</p> <p>m. analysiert wurden wahrscheinliche und definitive diabetische Ketoazidosen, adjudiziert durch ein Endpunktkomitee.</p> <p>n. Berechnung des IQWiG, 95 %-KI asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés)</p>					

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; 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; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSS: Total Symptom Score; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

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

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)

ca. 1 270 000 bis 1 400 000 Patientinnen und 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: 12. Juli 2023):

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dapagliflozin	883,67 €
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. August 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Dapagliflozin im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

- Empagliflozin (Jardiance).

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. In die Anlage XIIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Dapagliflozin

Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom

17. August 2023

Anwendungsgebiet des Beschlusses

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)

Patientengruppe

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)

- Empagliflozin (Jardiance).

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

Seit 17. August 2023“

III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. August 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 17. August 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

*Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.
Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.*