



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Dapagliflozin (D-906) (Neues Anwendungsgebiet: chronische
Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF
> 40 %)

Vom 17. August 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	19
5.	Beschluss	21
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	30
B.	Bewertungsverfahren.....	37
1.	Bewertungsgrundlagen	37
2.	Bewertungsentscheidung	37
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	37
2.2	Nutzenbewertung	37
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	38
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	39
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	44
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	45
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	45
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	47
5.1	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	47

5.2	Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI).....	131
5.3	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH.....	138
5.4	Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH	142
5.5	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH.....	153
5.6	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH	159
5.7	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	169
5.8	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa).....	189
5.9	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH.....	199
5.10	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), der Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) und der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaferkrankungen e.V. (DGPR)	206
5.11	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	226
D.	Anlagen	243
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	243
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	256

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Dapagliflozin (Forxiga) wurde am 15. Dezember 2012 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 3. Februar 2023 hat Dapagliflozin die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 17. Februar 2023, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff

Dapagliflozin mit dem neuen Anwendungsgebiet (chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juni 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dapagliflozin (D-906) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Dapagliflozin (D-906) nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dapagliflozin (D-906) (Forxiga) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.08.2023):

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz sind grundsätzlich folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffe aus folgenden Wirkstoffklassen zugelassen:

- Angiotensin-converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer)
- Beta-Adrenozeptor-Antagonisten (Betarezeptorenblocker)
- AT1-Rezeptorblocker (ARB)
- Diuretika
- Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA)
- Empagliflozin
- Sacubitril/Valsartan (*nur bei reduzierter Ejektionsfraktion*)
- Vericiguat (*nur bei reduzierter Ejektionsfraktion*)

zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft in Betracht

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (Anlage XII der AM-RL)

Für das Anwendungsgebiet chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) bzw. geringgradig reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF) liegt folgender Beschluss vor:

- Empagliflozin (Beschluss vom 15. September 2022)

Für das Anwendungsgebiet chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion liegen folgende Beschlüsse vor:

- Sacubitril/Valsartan (Beschluss vom 16. Juni 2016)
- Dapagliflozin (Beschluss vom 20. Mai 2021)
- Empagliflozin (Beschluss vom 6. Januar 2022)

- Vericiguat (Beschluss vom 3. März 2022)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Es werden verschiedene Formen der chronischen Herzinsuffizienz unterschieden^{2, 3}. Dapagliflozin wurde bereits für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zugelassen und im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet⁴. Mit der nun vorliegenden Anwendungsgebietserweiterung ist Dapagliflozin zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) zugelassen, und somit auch bei erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) und bei geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF), indiziert. Demzufolge werden für das vorliegend neue Anwendungsgebiet von Dapagliflozin Erwachsene mit chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion sowie HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %), und damit insgesamt mit einem LVEF > 40 % betrachtet.

Für die Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) sind verschiedene Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen zugelassen, wie z. B. ACE-Hemmer, ARB, Betarezeptorenblocker, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) u.a. Zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % liegt Evidenz für den Wirkstoff Empagliflozin vor, die im Rahmen der Zulassungserweiterung von Empagliflozin zur Behandlung der Herzinsuffizienz – unabhängig von der Ejektionsfraktion, und damit auch bei HFpEF und HFmrEF, zugrunde lag.

Für Empagliflozin wurde ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der optimierten Standardtherapie der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen festgestellt.⁵ In der klinischen Versorgung bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit HFpEF bzw. HFmrEF wird Empagliflozin derzeit nicht als Therapiestandard eingesetzt. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse kommt Empagliflozin daher nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage.

Insgesamt ist die Evidenzlage für die Behandlung von Patientinnen und Patienten sowohl mit HFpEF als auch mit HFmrEF limitiert. Laut Leitlinienempfehlungen¹⁵ sollen bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF insbesondere die relevanten Komorbiditäten behandelt werden, und bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit HFmrEF wird eine Behandlung analog wie bei Patientinnen und Patienten mit HFrEF empfohlen.

In Übereinstimmung mit nationalen und internationalen Leitlinien erachtet der G-BA es als angezeigt, patientenindividuell und unter Berücksichtigung der Art und der Ausprägung der vorliegenden Komorbiditäten zu behandeln. Demnach wird als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw.

² Forxiga – European public assessment report EPAR (Scientific) – Variation
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-ws-2299-epar-assessment-report-variation_en.pdf

³ Nationale Versorgungsleitlinie Herzinsuffizienz (2019):
<https://www.leitlinien.de/nvl/html/nvl-chronische-herzinsuffizienz/3-auflage/kapitel-6#section-1>

⁴ Beschluss über die frühe Nutzenbewertung von Dapagliflozin (chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion mit LVEF ≤ 40 %) vom 20.05.2021 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/615/#beschluesse>

⁵ Beschluss über die frühe Nutzenbewertung von Empagliflozin (chronische Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %) vom 15.09.2022 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/810/#beschluesse>

geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome bestimmt.

In der zulassungs begründenden Studie für das neue Anwendungsgebiet wurde Dapagliflozin als Zusatz zur Standardtherapie verabreicht. Daher wird davon ausgegangen, dass Dapagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz bei HFpEF sowie HFmrEF eingesetzt wird. Es wird davon ausgegangen, dass die 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. Die adäquate Behandlung der Grunderkrankung sollte dabei anhand der Patientencharakteristika (beispielsweise HbA1c-Wert, Ödeme, Herzrhythmusstörungen, etc.) nachvollziehbar dokumentiert werden. Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel sind zu beachten; Abweichungen sind gesondert zu begründen.

Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse des Patienten soll in beiden Studienarmen erfolgen. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapieinitiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome sowie bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen. Die Begleit- und Basismedikation bei Studieneintritt sowie Änderungen bezüglich der Begleit- bzw. Basismedikation sind zu dokumentieren.

Der Zusatznutzen wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern keine weitere Optimierungsmöglichkeit besteht, ist zu dokumentieren und darzulegen, dass ggf. noch bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet bzw. ausgeschöpft sind.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dapagliflozin (D-906) wie folgt bewertet:

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin liegt die doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie DELIVER vor. In die Studie DELIVER wurden Erwachsene mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit LVEF > 40 % eingeschlossen. Als Voraussetzung für eine Aufnahme in die Studie mussten die Studienteilnehmer erhöhte NT-proBNP⁶-Werte aufweisen, die gemäß Einschlusskriterien wie folgt festgelegt wurden:

- NT-proBNP \geq 300 pg/ml, sofern weder Vorhofflimmern noch Vorhofflattern vorlag
- NT-proBNP \geq 600 pg/ml bei Vorliegen von andauerndem Vorhofflimmern oder Vorhofflattern.

Als weiteres Einschlusskriterium musste zudem bei den Patientinnen und Patienten eine strukturelle Herzerkrankung (Vergrößerung des linken Vorhofs und/oder linksventrikuläre Hypertrophie) diagnostiziert worden sein.

Insgesamt wurden 6263 Studienteilnehmer untersucht und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme Dapagliflozin versus Placebo randomisiert und nach dem Kriterium einer Diabetes mellitus Typ 2 Diagnose stratifiziert. Ein Drittel der Erwachsenen in der Studie hatte eine LVEF < 50 %, zwei Drittel eine LVEF \geq 50 %. Bei 45 % der Teilnehmer lag bei Studieneinschluss ein Diabetes mellitus Typ 2, bei etwa der Hälfte eine chronische Nierenerkrankung (CKD), definiert als eGFR < 60 ml/min/1,73 m², vor.

Die Behandlung mit Dapagliflozin erfolgte gemäß Empfehlungen der Fachinformation. In der Studie wurde neben der Studienmedikation eine medikamentöse Hintergrundtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz sowie der jeweiligen Grunderkrankungen verabreicht, die laut Studienprotokoll nach dem besten Standard gemäß lokalen Leitlinien und Empfehlungen erfolgen sollte.

Die Studie DELIVER wurde ereignisgesteuert durchgeführt; dabei betrug die mediane Behandlungsdauer etwa 2,4 Jahre. Es wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfasst.

Unsicherheit der Studienpopulation

Durch die oben genannten Einschlusskriterien bezüglich der erhöhten NT-proBNP-Werte fand eine Selektion der infrage kommenden Studienteilnehmer statt, die bereits die Screeningphase durchlaufen hatten. Dies führte zu einer Einschränkung der Studienpopulation. Demnach wurden ca. 32 % der gescreenten Patientinnen und Patienten aufgrund der erforderlichen erhöhten NT-proBNP-Werte von einer Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, obwohl das zugelassene Anwendungsgebiet keine Limitationen in Bezug auf NT-proBNP-Werte vorsieht, so dass Dapagliflozin auch für diese Teilpopulation angezeigt gewesen wäre. In der Studie DELIVER wurden insbesondere Erwachsene mit chronischer

⁶ NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

Herzinsuffizienz und LVEF > 40 % untersucht, die erhöhte NT-proBNP-Werte aufwiesen. Dies deutet auf eine Patientenselektion mit prognostisch relevanten Faktoren für einen ungünstigen Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz hin.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Laut Leitlinien soll insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF eine adäquate Behandlung der relevanten Komorbiditäten – wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus Typ 2, chronische Nierenerkrankung und Dyslipoproteinämien – sowie der Begleitsymptome sichergestellt werden. Bei Vorliegen einer HFmrEF wird von den Leitlinien eine Behandlung gemäß Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion empfohlen.

Hinsichtlich der Grunderkrankungen handelt es sich bei der Studienpopulation 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.

Zu Studienbeginn erhielt die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Antihypertensiva. So wurde bei etwa 72 % eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARB verabreicht; bei ca. 83 % bzw. 89 % wurden jeweils Betarezeptorenblocker bzw. Diuretika eingesetzt. Eine Therapie mit MRA erhielten etwa 42 %, mit Diuretika bzw. ARNI⁷ wurden etwa 89 % bzw. 4 % der Patientinnen und Patienten behandelt, je zu Studienbeginn.

Grundsätzlich waren Anpassungen der Therapie im Studienverlauf möglich. Mit Ausnahme der Studienmedikation für den Interventionsarm war der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren in der Studie ausgeschlossen. In Ausnahmefällen war jedoch nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren möglich, sofern alle weiteren Therapieoptionen in Erwägung gezogen wurden und die klinische Anwendung indiziert war. In diesem Fall musste die Prüfmedikation vorübergehend unterbrochen oder abgesetzt werden. Insgesamt erhielten ca. 2 % im Interventions- bzw. im Vergleichsarm einen SGLT-2-Inhibitor während der Studie, davon wurde bei wenigen Patientinnen und Patienten ein SGLT-2-Inhibitor zusätzlich zur Studienmedikation eingesetzt.

Bis auf die Ausnahme für SGLT-2-Inhibitoren gab es keine Einschränkungen bezüglich der medikamentösen Begleitbehandlungen. Anpassungen während der Studie durch neu begonnene oder veränderte Therapien mit einem ACE-Hemmer oder ARB erfolgten bei 15 % im Interventions- gegenüber 20 % im Vergleichsarm, während dies bezüglich MRA bei 12 % im Interventions- gegenüber ca. 17 % im Vergleichsarm der Fall war. Eine Anpassung der Therapie mit Diuretika erfuhren 27 % der Teilnehmer im Interventions- gegenüber 39 % im Vergleichsarm, sowie mit ARNI bei ca. 3 % im Interventions- gegenüber 4 % im Vergleichsarm.

Hinsichtlich der antidiabetischen Begleitbehandlung während der Studie wird festgestellt, dass bereits zu Studienbeginn knapp 40 % der Studienteilnehmer eine medikamentöse antidiabetische Therapie erhalten haben. Der HbA1c-Wert bei den Patientinnen und Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn lag im Mittel bei 6,6 %. Angaben über Anpassungen der antidiabetischen Therapien im Studienverlauf liegen lediglich für die Wirkstoffklassen der SGLT-2-Inhibitoren, der GLP-1-Rezeptoragonisten und der DPP-4-Inhibitoren vor. Demnach fand eine neu begonnene antidiabetische Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten oder DPP-4-Inhibitoren im Interventions- bzw. Vergleichsarm jeweils bei etwa 2 % der Studienteilnehmer statt.

⁷ ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor bestehend aus der Fixkombination mit Sacubitril und Valsartan

Insgesamt deuten die in der Studie verabreichten medikamentösen Begleittherapien darauf hin, dass bei den untersuchten Personen die Komorbiditäten weitgehend angemessen behandelt wurden.

Im Hinblick auf die Blutdruckwerte wird festgestellt, dass bei 22 % der Studienteilnehmer der systolische Blutdruck mit Messwerten von ≥ 140 mmHg zu Studienbeginn unzureichend eingestellt war. Im weiteren Studienverlauf änderte dieser Wert nur geringfügig. Es verbleiben insbesondere Unsicherheiten, inwiefern bei den Studienteilnehmern im Vergleichsarm eine optimale Einstellung des Blutdrucks im Studienverlauf auch hinsichtlich der antidiuretischen Begleitbehandlung erreicht werden konnte.

Darüber hinaus fehlen Angaben über Lipidparameter zu Studienbeginn und im weiteren Studienverlauf, so dass insgesamt nicht abschließend beurteilt werden kann, inwiefern bei den Patientinnen und Patienten die Behandlung der Dyslipidämien sachgerecht durchgeführt wurde.

Angesichts der Tatsache, dass aufgrund der manifesten Herzinsuffizienzerkrankung ein sehr hohes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bestand, und demzufolge eine hinreichende Hypertoniebehandlung, sowie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten laut Leitlinienempfehlungen angezeigt gewesen wäre, ist die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie mit Unsicherheiten behaftet. Trotz dieser Unsicherheiten wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, sodass die vorliegende Studie für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtmortalität und ergänzend dargestellt kardiovaskulärer Tod

Weder für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ noch für den ergänzend dargestellten Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Bei den Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz in der Regel bei einer Verschlechterung der Symptomatik wegen ihrer Herzinsuffizienzerkrankung. Daher kann eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz im vorliegenden Fall als Annäherung an den klinischen Zustand einer Symptomverschlechterung angesehen werden. Damit gibt der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ Rückschlüsse auf die krankheitsspezifische Morbidität und wird in diesem speziellen Fall herangezogen.

Für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ für die Zeit bis zum ersten Ereignis zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Für die frühe Nutzenbewertung ist die Operationalisierung über die Zeit bis zum ersten Ereignis führend. Für die ergänzend dargestellte Operationalisierung „inklusive wiederholter Ereignisse“ zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.

Gesamthospitalisierung

Der Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ wurde als Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung jeglicher Ursache und als Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (erste und wiederholte) erhoben. Für die frühe Nutzenbewertung ist die Operationalisierung über die Zeit bis zum ersten Ereignis führend.

Beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ für die Zeit bis zum ersten Ereignis zeigt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dapagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.

Myokardinfarkt und Schlaganfall

Bei den Endpunkten „Myokardinfarkt“ und „Schlaganfall“ zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Renale Morbidität

Der Endpunkt „renale Morbidität“ liegt für folgende Operationalisierungen vor:

- bestätigte anhaltende Reduktion der eGFR⁸ um $\geq 50\%$
- Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch $eGFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$

Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die Nierenfunktion gemessen anhand der eGFR einen *per se* patientenrelevanten Endpunkt darstellt.

Ebenso herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die anhaltende Reduzierung der eGFR um $\geq 50\%$ im vorliegenden Fall einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt.

Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch $eGFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Bei der Hälfte der Studienteilnehmer der Studie DELIVER betrug die $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes bei solch hohen Ausgangswerten der eGFR lässt sich nicht abschließend beurteilen. Darüber hinaus wird die Operationalisierung des Endpunktes unter Einbezug der Serum-Kreatinin-Werte zu Studienbeginn 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.

Der Endpunkt Renale Morbidität wird daher nur ergänzend dargestellt. Insgesamt zeigen sich bei diesem Endpunkt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitszustand

EQ-5D VAS

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Für die Verbesserung um ≥ 15 Punkte zur Studienabschlussvisite zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

PGIS

Es liegen keine Informationen bezüglich der Zuordnung des Schweregrads für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels PGIS vor, die eine Einordnung als schwerwiegend bzw. schwer erlauben. Daher wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende, nicht schwere Symptome bzw. Folgekomplikationen zugeordnet.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels PGIS ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Dieser Unterschied wird jedoch als nicht mehr als geringfügig eingeschätzt.

⁸ eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der Fragebogen KCCQ eingesetzt.

Der KCCQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Kardiomyopathie, der durch die Betroffenen selbst ausgefüllt wird. Es werden 6 Domänen abgefragt: Körperliche Einschränkungen, Symptome (Symptommhäufigkeit und -schwere), Symptomstabilität, Soziale Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit und Lebensqualität. Zur Auswertung werden die Items der jeweiligen Domänen aufsummiert und auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte entsprechen dabei einem besseren Zustand. Für die frühe Nutzenbewertung wird der klinische Summenscore KCCQ-OSS (Overall Summary Score) herangezogen.

Für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS operationalisiert als Verbesserung um $\geq 15\%$ ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.

Nebenwirkungen

In der Kategorie Nebenwirkungen liegen Ergebnisse für die Gesamtrate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse sowie Daten zu spezifischen unerwünschten Ereignissen vor.

Gesamtraten

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UE

Harnwegsinfektion (UE) und Genitalinfektion (UE)

Für die Endpunkte Harnwegsinfektion (UE) und Genitalinfektion (UE) liegen keine geeigneten Daten vor, da nicht schwerwiegende UE in der Studie nicht systematisch erfasst wurden und bekannt ist, dass diese Ereignisse mehrheitlich der Kategorie nicht schwerwiegende Nebenwirkungen zuzuordnen sind.

Diabetische Ketoazidosen

Für den Endpunkt diabetische Ketoazidosen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUE)

Im Detail zeigt sich bei den spezifischen SUE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm.

COVID-19 (SUE)

Im Detail zeigt sich bei den spezifischen SUE COVID-19 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dapagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm.

Gesamtbewertung

Für die frühe Nutzenbewertung von Dapagliflozin für das neue Anwendungsgebiet zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit

erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) sowie bei geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF) legt der pharmazeutische Unternehmer die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie DELIVER vor. Es wurden Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit einem LVEF⁹-Wert ≥ 40 % untersucht, die zusätzlich erhöhte NT-proBNP-Werte aufweisen mussten (bis ≥ 300 pg/ml bzw. ≥ 600 pg/ml bei VHF¹⁰). Ein Drittel der Erwachsenen in der Studie hatte eine LVEF < 50 %, zwei Drittel eine LVEF ≥ 50 %. Für das Merkmal LVEF < 50 % gegenüber LVEF ≥ 50 % zu Studienbeginn ergab sich keine statistisch signifikante und relevante Effektmodifikation.

Die Studienmedikation Dapagliflozin bzw. Placebo wurde zusätzlich zu einer medikamentösen Hintergrundtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz sowie weiterer Grunderkrankungen verabreicht, die laut Studienprotokoll nach dem besten Standard gemäß lokalen Leitlinien erfolgen sollte.

Die mediane Behandlungsdauer der Studie betrug circa 2,4 Jahre.

Die in der Studie durchgeführte Therapie im Vergleichsarm entspricht weitgehend einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz sowie der zugrundeliegenden Erkrankungen, die als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmt wurde. Trotz bestehender Unsicherheiten wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, sodass die vorliegende Studie zur Bewertung der Gesamtpopulation herangezogen werden kann.

Für die Kategorie Mortalität, beim Endpunkt „Gesamtmortalität“ und beim ergänzend dargestellten Endpunkt „kardiovaskuläre Mortalität“, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie Morbidität wird ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm beim Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ festgestellt. Beim Endpunkt Gesamthospitalisierung zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für die weiteren kombinierten Endpunkte der Kategorie Morbidität, „Myokardinfarkt“, jeweils in den Einzelkomponenten tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkt, sowie „Schlaganfall“, auch jeweils in den Einzelkomponenten tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfall ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben anhand des EQ-5D VAS ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für denselben Endpunkt erhoben mittels PGIS ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin, der jedoch nicht mehr als geringfügig eingeschätzt wird.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Daten für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS vor. Für die Operationalisierung als Verbesserung um ≥ 15 % ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Dapagliflozin.

In der Kategorie Nebenwirkungen liegen für die Gesamtraten der SUE und für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte von Dapagliflozin bei der Vermeidung von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und bei der Verbesserung um ≥ 15 % für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wird insgesamt ein geringer Zusatznutzen für Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.

⁹ LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

¹⁰ VHF: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken.

Es bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Studienpopulation aufgrund des Einschlusskriteriums in Bezug auf erhöhte NT-proBNP-Werte als Bedingung für den Studieneinschluss. Es wurden 32 % der gescreenten Studienteilnehmer aufgrund zu niedriger NT-proBNP-Werte ausgeschlossen, obwohl das zugelassene Anwendungsgebiet keine Limitationen in Bezug auf NT-proBNP-Werte vorsieht.

Darüber hinaus sollte die Studienmedikation, Dapagliflozin versus Placebo, zusätzlich zu einer medikamentösen Hintergrundtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz sowie weiterer Grunderkrankungen verabreicht werden, die laut Studienprotokoll nach dem besten Standard gemäß Leitlinien erfolgen sollte.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird der Behandlung der Komorbiditäten eine besondere Bedeutung beigemessen. Bereits zu Studienbeginn bestand bei 22 % der Patientinnen und Patienten ein unzureichend eingestellter Blutdruck. Es ist unklar, inwiefern bei diesen Personen eine optimale Einstellung des Blutdrucks im Studienverlauf insbesondere im Vergleichsarm erreicht werden konnte.

Hinsichtlich der antidiabetischen Behandlung während der Studie wird festgestellt, dass aufgrund des Ausschlusses von SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm und des geringen Einsatzes von GLP-1-Rezeptoragonisten mit < 5 % auch die leitliniengerechte Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 während der Studie mit Unsicherheiten behaftet ist. Insgesamt wird bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen.

Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die frühe Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Dapagliflozin „zur Behandlung von Erwachsenen mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) > 40 %“.

Für die hier zu betrachtende Patientenpopulation Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50%) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %) wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie 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 vom G-BA bestimmt.

Vorgelegt wurde die doppelblinde, randomisierte Studie DELIVER. Es wurde die Gabe von Dapagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur einer Standardtherapie der Herzinsuffizienz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit LVEF > 40 % und erhöhten NT-proBNP-Werten untersucht.

In der Kategorie Mortalität zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Vermeidung von Todesfällen.

In der Kategorie Morbidität für die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ergibt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Dapagliflozin gegenüber dem

Kontrollarm. Bei der Gesamthospitalisierung und den kardiovaskulären Morbiditätseindpunkten Myokardinfarkt und Schlaganfall zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Dapagliflozin.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergaben sich für die Gesamtraten der SUE und für den Abbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Es bestehen Unsicherheiten bei der Selektion der Patienten mit erhöhten NT-proBNP-Werten. Insgesamt wird bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, allerdings verbleiben auch diesbezüglich Unsicherheiten. Daher wird die Aussagesicherheit in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte bei der Vermeidung von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten wird insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Dapagliflozin abgeleitet.

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

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA berücksichtigt für die Bestimmung der Patientenzahlen die zugrundeliegenden Angaben im vorangegangenen Beschluss im vorliegenden Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion LVEF > 40 %¹¹.

2.3 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 (D-906)) 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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2023).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder

¹¹ Beschluss zu Empagliflozin vom 15. September 2022 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/810/>

Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt. Die empfohlene Dosis von Empagliflozin beträgt 1 x täglich 10 mg.

Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome“ sind viele und in ihrer Art sehr unterschiedliche Behandlungsoptionen umfasst. Die Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz erfolgt insbesondere mit Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer, AT1-Rezeptorblocker (ARB), Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) und Diuretika.

Da die optimierte Standardtherapie der Herzinsuffizienz patientenindividuell erfolgt, können vorliegend keine konkreten Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie benannt werden. Darüber hinaus erfolgt die optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen sowohl im Rahmen des zu bewertenden Arzneimittels Empagliflozin als auch im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dapagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dapagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dapagliflozin	98 FTA	239,26 €	2,00 €	0,00 €	237,26 €
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzung: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Tabax: 1. August 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel auf Grundlage einer offenen Kombination eingesetzt werden kann. Diese ergibt daraus, dass zum einen in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel keine Angaben zu Kombinationstherapien vorliegen und zum anderen in dieser Fachinformation keine Angaben enthalten sind, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel regelhaft entgegenstehen.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen für die benannten Arzneimittel keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Recherchezwecken dienenden Anlage Xlla der Arzneimittelrichtlinie einzufügen.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Juni 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Am 4. Januar 2023 erfolgte eine Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Am 17. Februar 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin (D-906) beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. Februar 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Dapagliflozin (D-906) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Mai 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juni 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juni 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Juli 2023 statt.

Mit Schreiben vom 11. Juli 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 28. Juli 2023 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. August 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. August 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Januar 2023	Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Juli 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juli 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen

AG § 35a	18. Juli 2023 1. August 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. August 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII und Anlage XIIa AM-RL

Berlin, den 17. August 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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 (D-906) (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 (D-906) gemäß dem Beschluss vom 16. Juni 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Dapagliflozin (D-906)

Beschluss vom: 17. August 2023

In Kraft getreten am: 17. August 2023

BAnz AT 19.09.2023 B3

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 (D-906) 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:¹²

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.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie DELIVER: Dapagliflozin vs. Placebo (jeweils zusätzlich zur optimierten Standardtherapie¹³)

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 (%)	
					HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD)

¹² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-11) und dem Addendum (A23-71), sofern nicht anders indiziert.

¹³ 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.

Gesamtmortalität	3131	k. A. 497 (15,9)	3132	k. A. 526 (16,8)	0,94 [0,83; 1,07]; 0,343
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 (%)	
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 RR [95 %-KI] p-Wert ^f Absolute Differenz (AD)
	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 ^e	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 ^j				
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					
Harnwegs-	Keine geeigneten Daten ^j				

infektion (PT, UE)					
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> <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</p>					

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 (D-906)) 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-Taxe: 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 XIIa 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

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses 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 XIIIa – 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 Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Dapagliflozin

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 zugrunde liegenden Erkrankungen, wie zum Beispiel 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 zugrunde liegenden 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 %)

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



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 zu 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)
Gesamtmortalität	3 131	k. A. 497 (15,9)	3 132	k. A. 526 (16,8)	0,94 [0,83; 1,07]; 0,343
Kardiovaskulärer Tod (ergänzend dargestellt)	3 131	k. A. 231 (7,4)	3 132	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	3 131	k. A. 329 (10,5)	3 132	k. A. 418 (13,3)	0,77 [0,67; 0,89]; < 0,001 AD = 2,8 %
inklusive wiederholter Ereignisse (ergänzend dargestellt)	3 131	Anzahl Ereignisse 508	3 132	Anzahl Ereignisse 707	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^c 0,72 [0,60; 0,85]; < 0,001

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.



Gesamthospitalisierung 1. Ereignis	3 131	k. A. 1 210 (38,6)	3 132	k. A. 1 251 (39,9)	0,94 [0,86; 1,01]; 0,101
inklusive wiederholter Ereignisse (ergänzend dargestellt)	3 131	Anzahl Ereignisse 2 224	3 132	Anzahl Ereignisse 2 479	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^c 0,90 [0,82; 0,98]; 0,015
Myokardinfarkt (kombinierter Endpunkt)	3 131	k. A. 83 (2,7)	3 132	k. A. 81 (2,6)	1,02 [0,75; 1,39]; 0,890
nicht tödlich	3 131	k. A.	3 132	k. A.	k. A.
tödlich ^d	3 131	k. A. 12 (0,4)	3 132	k. A. 15 (0,5)	0,80 [0,37; 1,70]; 0,560
Schlaganfall (kombinierter Endpunkt)	3 131	k. A. 115 (3,7)	3 132	k. A. 109 (3,5)	1,05 [0,81; 1,37]; 0,706
nicht tödlich	3 131	k. A.	3 132	k. A.	k. A.
tödlich ^d	3 131	k. A. 28 (0,9)	3 132	k. A. 25 (0,8)	1,12 [0,65; 1,92]; 0,682

Renale Morbidität (ergänzend dargestellt)

Anhaltende Reduktion der eGFR \geq 50 %	3 131	k. A. 44 (1,4)	3 132	k. A. 46 (1,5)	0,96 [0,63; 1,45]; 0,830
Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch eGFR \leq 45 mL/min/1,73 m ²	3 131	k. A. 35 (1,1)	3 132	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 (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^f Absolute Differenz (AD)

Gesundheitszustand

EQ-5D VAS ^g	2 498	682 (27,3)	2 536	633 (25,0)	1,09 [1,00; 1,20]; 0,059 ⁱ
PGIS ^h	2 842	2 154 (75,8)	2 841	2 088 (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 RR [95 %-KI] p-Wert ^f Absolute Differenz (AD)
	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	2 842	855 (30,1)	2 837	769 (27,1)	1,11 [1,02; 1,21]; 0,013 ^f AD = 3,0 %

Domänen (ergänzend dargestellt)

körperliche Einschränkung	2 792	843 (30,2)	2 792	747 (26,8)	1,13 [1,04; 1,23]
psychische Lebensqualität	2 842	1 147 (40,4)	2 837	1 053 (37,1)	1,02 [0,99; 1,04]
soziale Einschränkung	2 669	884 (33,1)	2 664	845 (31,7)	1,03 [0,98; 1,09]
Symptome (KCCQ-TSS)	2 842	920 (32,4)	2 837	857 (30,2)	1,07 [0,99; 1,16]

Nebenwirkungen^b

Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert ^f Absolute Differenz (AD)
	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

UE (ergänzend dargestellt)	Endpunkt nicht erhoben ^j				
SUE ^k	3 126	947 (30,3)	3 127	975 (31,2)	0,97 [0,90; 1,05]; 0,443
Abbruch wegen UE ^l	3 126	183 (5,9)	3 127	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)	3 126	2 (< 0,1)	3 127	0	5,00 [0,24; 104,1]; 0,172 ⁿ
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts (SOC, SUE)	3 126	86 (2,8)	3 127	147 (4,7)	0,59 [0,45; 0,76]; < 0,001 ⁿ AD = 1,9 %
COVID-19 (PT, SUE)	3 126	183 (5,9)	3 127	144 (4,6)	1,27 [1,03; 1,57]; 0,027 ⁿ AD = 1,3 %

^a Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Diabetes mellitus Typ 2-Status zu Randomisierung.
^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.



- ^c Effekt, KI und p-Wert: Proportional-Rates-Modell nach Lin-Wei-Yang-Ying, stratifiziert nach Diabetes mellitus Typ 2-Status zu Randomisierung.
- ^d Adjudiziert durch ein Endpunktkomitee.
- ^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.
- ^f Effekt, KI und p-Wert: logistisches Regressionsmodell mit Log-Link, adjustiert nach Diabetes mellitus Typ 2-Status zu Studienbeginn.
- ^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.
- ^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.
- ⁱ Unadjustiertes Modell, aufgrund von Konvergenzproblemen.
- ^j Es wurden nur nicht schwerwiegende UEs erhoben, die zu einer Dosisreduktion/einem Abbruch/einer Unterbrechung der Studienmedikation führten, die potentiell auch als Wirksamkeitsendpunkt erfasst wurden oder zu einer vom pU prädefinierten Auswahl von UEs gehörten.
- ^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.
- ^l Inklusive Ereignisse, die der pU als Folgekomplikationen definiert hat.
- ^m Analysiert wurden wahrscheinliche und definitive diabetische Ketoazidosen, adjudiziert durch ein Endpunktkomitee.
- ⁿ Berechnung des IQWiG, 95 %-KI asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés).

Verwendete Abkürzungen:

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-Taxe: 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 gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

– Empagliflozin (Jardiance).

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags 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 XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Dapagliflozin

Beschluss gemäß § 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 gemäß § 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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 17. Februar 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Dapagliflozin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juni 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 28. Juli 2023 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Dapagliflozin
- **Handelsname:** Forxiga
- **Therapeutisches Gebiet:** Herzinsuffizienz (Herz-Kreislauf-Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.06.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.06.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte August 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-03-01-D-906)

Modul 1

(PDF 456,96 kB)

Modul 2

(PDF 826,88 kB)

Modul 3A

(PDF 1,28 MB)

Modul 4A

(PDF 5,23 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 5,71 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 6,93 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit lin
Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Dapagliflozin (Forxiga):

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige 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.

Stand der Information: Januar 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.06.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 935,18 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 151,47 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.06.2023
 - Mündliche Anhörung: 10.07.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.07.2023 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.06.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Dapagliflozin - 2023-03-01-D-906*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 10.07.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.07.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte August 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit lin
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.12.2012 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 01.01.2018 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 01.05.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.07.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Juli 2023 um 13:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Dapagliflozin (D-906)**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	22.06.2023
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	18.06.2023
MSD SHARP & DOHME GMBH	20.06.2023
Novo Nordisk Pharma GmbH	20.06.2023
Lilly Deutschland GmbH	21.06.2023
Bayer Vital GmbH	22.06.2023
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	22.06.2023
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.06.2023
Bristol-Myers Squibb GmbH	22.06.2023
<ul style="list-style-type: none"> • Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz u. Kreislaufforschung e.V. (DGK) • Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG) • Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) • Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (DGPR) 	22.06.2023
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	22.06.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AstraZeneca GmbH						
Dr. Julia Büchner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Sarah Scharf	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Stephanie Riemann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Justus Köhne	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)						
Dr. M. Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Anja Rettelbach	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. T. Bartmus	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Christian Hartmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. E. Lüdtke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Lilly Deutschland GmbH						
Dr. U. Wagner	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Valentin Leser	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bayer Vital GmbH						
Dr. H.C. Plate	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Samira El Hadouchi	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Dr. Hans Wille	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. med. T. Eschenhagen	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Dr. Andrej Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH						
Dr. Simang	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Mara Treffler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<ul style="list-style-type: none"> • Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz u. Kreislaufforschung e.V. (DGK) • Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG) • Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) • Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (DGPR) 						
Prof. Dr. D. Müller-Wieland	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Prof. Dr. Schlitt	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Prof. Dr. Sauerbruch	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. G. Ertl	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Prof. Dr. N. Marx	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
André Moritz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Daniel Jünemann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	22.06.2023
Stellungnahme zu	Dapagliflozin/Forxiga® IQWiG-Berichte – Nr. 1569 Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Projekt: A23-11 Version 1.0 Stand: 30.05.2023
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch V zu der am 01.06.2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Dapagliflozin (Forxiga®) Stellung.</p> <p>Die Stellungnahme bezieht sich auf die Indikationserweiterung von Dapagliflozin zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF), definiert als eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) >40%. Grundlage der Nutzenbewertung ist die ran-domisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie DELIVER mit über 6.200 Patient:innen.</p> <p>Das IQWiG hat in seiner Bewertung (analog zur Bewertung von Empagliflozin im selben Anwendungsgebiet) vier Teilpopulationen basierend auf den Begleiterkrankungen Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) und chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD) definiert und sieht bei drei Teilpopulationen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> <p>AstraZeneca stimmt mit dem IQWiG überein, dass ein Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Die Einteilung in Teilpopulationen wird jedoch als nicht sachgerecht erachtet und die Aussagesicherheit wie auch das Ausmaß des Zusatznutzens abweichend beurteilt.</p> <p>Die HFpEF ist eine chronisch fortschreitende Erkrankung, die nicht nur Auswirkungen auf kardiovaskuläre Ereignisse (Tod und</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Herzinsuffizienz) hat, sondern mit zunehmendem Schweregrad auch zu einer erheblichen Verringerung der Lebensqualität und einer hohen täglichen Symptombelastung führt. Die Patient:innen sind in ihrer körperlichen Aktivität ähnlich beeinträchtigt wie bei einer mittelschweren bis schweren chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (Shah et al., 2020; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a). Die erheblichen körperlichen Einschränkungen beeinträchtigen in hohem Maße die Alltagsaktivitäten, die Fähigkeit, ein selbstbestimmtes Leben zu führen sowie die soziale Teilhabe. Die eingeschränkte Fähigkeit zu körperlichen Aktivitäten korreliert daher stark mit einer verminderten Lebensqualität (Reddy et al., 2020). Zudem sind Patient:innen von einer sehr hohen Rehospitalisierungsrate und einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko in den Folgemonaten einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung betroffen. Jede zusätzliche Hospitalisierung bedeutet ein 2,03-faches Risiko an jeglicher Ursache, bzw. ein 2,24-faches Risiko an einer kardiovaskulären Ursache, zu versterben (Solomon et al., 2007; Huusko et al., 2020; Lahoz et al., 2020; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a; McDonagh et al., 2021).</p> <p>Die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Chronische Herzinsuffizienz weist deshalb neben der Reduktion der Mortalität für Patient:innen mit chronischer Herzinsuffizienz insbesondere die Vermeidung von Herzinsuffizienz-bedingten Krankenhauseinweisungen (auch von wiederkehrenden Hospitalisierungsereignissen) sowie den Erhalt bzw. die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als herausragende patientenrelevante Therapieziele aus (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a).</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die HFpEF wird angesichts des Mangels an effektiven Therapien innerhalb der kardiovaskulären Medizin als die größte Herausforderung mit dem höchsten therapeutischen Bedarf angesehen (Shah et al., 2020). Anders als bei der Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) gab es für Patient:innen mit HFpEF bis zur Zulassung der Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (SGLT-2)-Inhibitoren keine zielgerichteten Therapiemöglichkeiten mit Nachweis einer signifikanten Verbesserung von klinischen Endpunkten. Die Therapie beschränkte sich auf die Behandlung der Symptome und Komorbiditäten (Shah et al., 2020; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a; McDonagh et al., 2021).</p> <p>Die Patient:innen in der Studie DELIVER profitierten durch die zusätzliche Gabe von Dapagliflozin trotz einer optimierten Standardbehandlung (Standard of Care, SoC) ihrer zugrundeliegenden Erkrankungen und Begleitsymptome. Die Vorteile der Behandlung mit Dapagliflozin zeigten sich unter anderem in einer signifikanten Verbesserung des primären kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz. Sowohl die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz als auch die Gesamtzahl der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz sowie die Gesamtzahl an Hospitalisierungen aus jeglichem Grund wurden unter einer Behandlung mit Dapagliflozin signifikant reduziert (AstraZeneca GmbH, 2023a). Zudem konnte eine signifikante Verbesserung des patientenberichteten allgemeinen Gesundheitszustandes und der</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Behandlung mit Dapagliflozin erreicht werden.</p> <p>Die statistisch signifikanten Vorteile in den Domänen körperliche Einschränkung und Symptome (Häufigkeit und Schwere) sowie im Summenscore Overall Summary Score (OSS) des krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogens Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), die durch die Behandlung mit Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) erreicht werden, unterstreichen den starken Nutzen einer Behandlung mit Dapagliflozin für die betroffenen Patient:innen. Dies entspricht einer in der vorliegenden Indikation bisher nicht gezeigten deutlichen Verbesserung der Lebensqualität und ist zudem vor dem Hintergrund der limitierten Therapieoptionen als besonders relevant zu erachten (AstraZeneca GmbH, 2023a).</p> <p>Zugleich ist die gute Verträglichkeit und konstante Wirksamkeit von Dapagliflozin in der Studie DELIVER hervorzuheben. Die Subgruppenanalysen der Studie DELIVER zeigen konsistente Vorteile für die Behandlung mit Dapagliflozin und das bekannte Sicherheitsprofil wurde bestätigt (AstraZeneca GmbH, 2023a).</p> <p>Dapagliflozin adressiert damit die wesentlichen Therapieziele der NVL, die Rate an Krankenhauseinweisungen zu verringern, die Symptome zu mildern und die Lebensqualität und soziale Teilhabe der Patient:innen zu verbessern bzw. zu erhalten. Aus Sicht von AstraZeneca liegt daher für die Behandlung mit Dapagliflozin im Vergleich zur zVT aufgrund der bisher nicht gezeigten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation vor (AstraZeneca GmbH, 2023a).</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Stellungnahme gliedert sich in 7 Abschnitte und erfolgt unter Berücksichtigung der Anforderungen, die sich aus der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), den regulatorischen Anforderungen sowie den Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. In der vorliegenden Stellungnahme wird auf die folgenden spezifischen Aspekte eingegangen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Ableitung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation2. Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie3. Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext4. Relevanz der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes5. Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UE)6. Berücksichtigung der kombinierten Endpunkte und Hospitalisierung aus jeglichem Grund und Ableitung eines Belegs für einen beträchtlichen Zusatznutzen7. Entwurf der Benennung der Arzneimittel gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V mit neuen Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie mit Dapagliflozin eingesetzt werden können	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.31 Z. 9	<p>1. Ableitung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„Zusätzlich zu einer Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % lag bei 45 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn ein T2DM vor und bei 49 % eine CKD, definiert als eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (siehe Tabelle 8). Auf Basis dieser Patientencharakteristika ergeben sich in der Studie DELIVER insgesamt 4 Teilpopulationen, die für die Beurteilung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie maßgeblich sind:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>1) Patientinnen und Patienten ohne T2DM und ohne CKD</i> <i>2) Patientinnen und Patienten ohne T2DM und mit CKD</i> <i>3) Patientinnen und Patienten mit T2DM und mit CKD</i> <i>4) Patientinnen und Patienten mit T2DM und ohne CKD“</i> <p>Position von AstraZeneca:</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die frühe Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Dapagliflozin „zur Behandlung von Erwachsenen mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) > 40 %“.</p> <p>Für die hier zu betrachtende Patientenpopulation Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50%) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %) wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie 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 vom G-BA bestimmt.</p> <p>Vorgelegt wurde die doppelblinde, randomisierte Studie DELIVER. Es wurde die Gabe von Dapagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur einer Standardtherapie der Herzinsuffizienz bei</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1.1. Keine relevanten Effektmodifikationen in den Subgruppen T2DM und CKD</p> <p>1.2. Einheitliche G-BA-Definition der zVT für die gesamte Zielpopulation</p> <p>1.3. Unterteilung der HFpEF-Population in T2DM und CKD spiegelt nicht die klinische Realität wider</p> <p>1.4. Gruppenbildung nicht konsistent mit G-BA-Verfahrenspraxis</p> <p>1.5. Fazit zur Ableitung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation</p> <p>Die vorgenommene Unterteilung der Studienpopulation in Subpopulationen ist aus den folgenden Gründen nicht sachgerecht:</p> <p>1.1. Keine relevanten Effektmodifikationen in den Subgruppen T2DM und CKD</p> <p>Für alle bewertungsrelevanten Endpunkte wurden im Dossier Subgruppenanalysen nach den vom IQWiG zur Gruppeneinteilung herangezogenen Komorbiditäten T2DM und CKD durchgeführt (AstraZeneca GmbH, 2023a). CKD war hierbei definiert als eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) <60 mL/min/1,73 m².</p>	<p>Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit LVEF > 40 % und erhöhten NT-proBNP-Werten untersucht.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Subgruppenanalysen nach T2DM und nach CKD zeigen bei keinem Endpunkt relevante Effektmodifikationen. Dementsprechend berücksichtigt das IQWiG die Gesamtpopulation der Studie DELIVER für die Nutzenbewertung mit der Begründung, dass die Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu dem Merkmal T2DM hinreichend konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation sind.</p> <p>Die Subgruppenanalyse nach dem glykämischen Status (Normoglykämie, Prädiabetes, T2DM) zeigte für den zusammengesetzten primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod oder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz) sowie für die einzelnen Subkomponenten Verschlechterung der Herzinsuffizienz, kardiovaskulärer Tod und Gesamtmortalität keine Effektmodifikationen (Inzucchi et al., 2022)</p> <p>Des Weiteren ergaben auch Subgruppenanalysen nach der eGFR (≥ 60 mL/min/1,73 m², $45 < 60$ mL/min/1,73 m², < 45 mL/min/1,73 m²) keine Effektmodifikationen für den primären kombinierten Endpunkt sowie für kardiovaskulären Tod und für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Mc Causland et al., 2023).</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Somit ist von keinem klinisch relevanten Unterschied der Behandlungseffekte zwischen den vom IQWiG benannten Patientengruppen auszugehen.</p> <p>1.2. Einheitliche G-BA-Definition der zVT für die gesamte Zielpopulation</p> <p>Aus der Definition der zVT des G-BA lässt sich keine Unterteilung der Zielpopulation ableiten. Diese lautet für die gesamte Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet „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“. Im Rahmen der Festlegung der zVT ist die Relevanz von Komorbiditäten und Begleiterkrankungen auch bereits hinreichend berücksichtigt.</p> <p>1.3. Unterteilung der HFpEF-Population in T2DM und CKD spiegelt nicht die klinische Realität wider</p> <p>Die vom IQWiG vorgenommene Gruppeneinteilung bezieht sich lediglich auf zwei von einer Vielzahl diverser Komorbiditäten der</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dapagliflozin:</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>HF. Die alleinstehende Betrachtung dieser beiden Komorbiditäten spiegelt nicht die klinische Realität und die wichtigsten zugrundeliegenden Erkrankungen wider. Unter zugrundeliegenden Erkrankungen sind solche Erkrankungen zu verstehen, die ursächlich für die Entstehung einer Herzinsuffizienz sind und in der weiteren Pathogenese eine wichtige Rolle spielen. Gemäß der NVL Chronische Herzinsuffizienz sind die häufigsten Ursachen koronare Herzerkrankung und Hypertonie (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a). Eine Analyse des Herzinsuffizienz-Langzeitregisters der European Society of Cardiology (ESC) ergab als häufigste primäre Ätiologien ischämische Herzerkrankungen und Bluthochdruck, während T2DM und CKD hier eine untergeordnete Rolle spielen (Chioncel et al., 2017). Neben diesen wichtigsten Grunderkrankungen spielen eine Reihe weiterer Begleiterkrankungen eine wichtige Rolle (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a). Die Heterogenität der Komorbiditäten in der Studie DELIVER spiegelt die Behandlungsrealität wider: Gemäß einer Übersichtsarbeit von Vijay et al. sind Herzinsuffizienz, Diabetes und CKD komplexe, miteinander zusammenhängende Erkrankungen mit bedeutsamen Überschneidungen der Patientenpopulationen (Vijay et al., 2022). In dem Positionspapier der Heart Failure Association (HFA), der European Heart Rhythm Association (EHRA) der ESC und der European Society of Hypertension (ESH) wird dies ebenfalls verdeutlicht (Anker et al.,</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2023). Die in diesen Publikationen berichteten Häufigkeiten der wichtigsten Ätiologien bzw. Komorbiditäten der Herzinsuffizienz sind vergleichbar mit den in der Studie DELIVER beobachteten Häufigkeiten.</p> <p>1.4. Gruppenbildung nicht konsistent mit G-BA-Verfahrenspraxis</p> <p>Bei der Bewertung des SGLT-2-Inhibitors Empagliflozin im selben Anwendungsgebiet hat der G-BA diese Gruppeneinteilung nicht vorgenommen (G-BA, 2022b). Auch in anderen Bewertungsverfahren in der Indikation Herzinsuffizienz wurde keine Gruppeneinteilung nach den Komorbiditäten T2DM und CKD vorgenommen (G-BA, 2021; G-BA, 2022c; G-BA, 2022d). Da sich für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin keine anderweitige Bewertungsgrundlage ableiten lässt, ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin im Sinne einer konsistenten Verfahrenspraxis auf Ebene der Gesamtpopulation vorzunehmen.</p> <p>1.5. Fazit zur Ableitung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation</p> <p>Da keine relevanten Effektmodifikationen durch T2DM und CKD vorliegen, der G-BA für die gesamte Zielpopulation eine einheitliche</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zVT vergeben hat, die vom IQWiG vorgenommene Aufteilung in Teilpopulationen nicht die klinische Realität widerspiegelt, sowie Präzedenzfälle aus vorherigen Verfahren vorliegen, ist eine Einteilung der Zielpopulation in Teilpopulationen nicht sachgerecht. Die Bewertung der Evidenz für die Gesamtpopulation erlaubt eine Quantifizierung des Zusatznutzens. Die Ergebnissicherheit ist nicht eingeschränkt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der Zusatznutzen von Dapagliflozin ist auf Ebene der Gesamtpopulation abzuleiten.</p>	
S. 1.27 Z. 4	<p>2. Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Position des IQWiG: <i>„In der Studie DELIVER sollten alle Patientinnen und Patienten eine lokalen Leitlinien folgende, patientenindividuelle Behandlung der Herzinsuffizienz und der jeweiligen Komorbiditäten erhalten. Anpassungen der Therapie waren im Studienverlauf möglich, allerdings war der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren oder von Fixkombinationen mit einem SGLT-2-Inhibitor – mit Ausnahme der</i></p>	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:</u></p> <p>zu 1. Zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz sind grundsätzlich folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffe aus folgenden Wirkstoffklassen zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Angiotensin-converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) - Beta-Adrenozeptor-Antagonisten (Betarezeptorenblocker) - AT1-Rezeptorblocker (ARB)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.30 Z. 10 ff	<p><i>Studienmedikation Dapagliflozin im Interventionsarm – grundsätzlich nicht erlaubt (siehe Tabelle 7). [...] Da der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren (Empagliflozin) inzwischen bei der Behandlung der Herzinsuffizienz an Bedeutung gewonnen hat, führt die grundsätzlich fehlende Möglichkeit des Einsatzes dieser Wirkstoffklasse bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Unsicherheiten (für weitere Ausführungen siehe unten). Darüber hinaus gab es in der Studie keine Einschränkungen hinsichtlich der medikamentösen Begleitbehandlung.“</i></p> <p><i>„Bei etwa 22 % der Patientinnen und Patienten war der systolische Blutdruck zu Studienbeginn mit Messwerten von ≥ 140 mmHg somit unzureichend eingestellt. Auch im Studienverlauf ändert sich der systolische Blutdruck in beiden Studienarmen jeweils im 3. Quartil nur geringfügig. Es ist daher anzunehmen, dass der systolische Blutdruck bei einem Teil der Patientinnen und Patienten auch im Studienverlauf unzureichend eingestellt war.“</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Diuretika - Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) - Empagliflozin - Sacubitril/Valsartan (<i>nur bei reduzierter Ejektionsfraktion</i>) - Vericiguat (<i>nur bei reduzierter Ejektionsfraktion</i>) <p>zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft in Betracht</p> <p>zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:</p> <p>Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (Anlage XII der AM-RL)</p> <p>Für das Anwendungsgebiet chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) bzw. geringgradig reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF) liegt folgender Beschluss vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Empagliflozin (Beschluss vom 15. September 2022) <p>Für das Anwendungsgebiet chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion liegen folgende Beschlüsse vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sacubitril/Valsartan (Beschluss vom 16. Juni 2016) - Dapagliflozin (Beschluss vom 20. Mai 2021) - Empagliflozin (Beschluss vom 6. Januar 2022)
S. I.30 Z. 30 ff	<p><i>„Zu Lipidparametern legt der pU weder Werte zu Studienbeginn noch Verlaufswerte vor. Insgesamt lässt sich daher nicht abschließend beurteilen, ob im Rahmen der in der Studie</i></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>durchgeführten Therapie tatsächlich alle Patientinnen und Patienten eine individuell optimierte Behandlung von Dyslipidämien erhielten.“</i></p> <p>Position von AstraZeneca:</p> <p>A. 2.1. Allgemeine Umsetzung der optimierten Standardtherapie in der Studie DELIVER</p> <p>B. 2.2. Antihypertensive und lipidsenkende Begleitmedikation</p> <p>C. 2.3. Fazit zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Nach Auffassung von AstraZeneca ist die zVT in der Studie DELIVER aus folgenden Gründen adäquat umgesetzt:</p>	<p>- Vericiguat (Beschluss vom 3. März 2022)</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Es werden verschiedene Formen der chronischen Herzinsuffizienz unterschieden^{14, 15}. Dapagliflozin wurde bereits für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zugelassen und im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet¹⁶. Mit der nun vorliegenden Anwendungsgebietserweiterung ist Dapagliflozin zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) zugelassen, und somit auch bei erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) und bei geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF), indiziert. Demzufolge werden für das vorliegende neue</p>

¹⁴ Forxiga – European public assessment report EPAR (Scientific) – Variation https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-ws-2299-epar-assessment-report-variation_en.pdf

¹⁵ Nationale Versorgungsleitlinie Herzinsuffizienz (2019): <https://www.leitlinien.de/nvl/html/nvl-chronische-herzinsuffizienz/3-auflage/kapitel-6#section-1>

¹⁶ Beschluss über die frühe Nutzenbewertung von Dapagliflozin (chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion mit LVEF ≤ 40 %) vom 20.05.2021 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/615/#beschluesse>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.27 Z. 4	<p>2.1. Allgemeine Umsetzung der optimierten Standardtherapie in der Studie DELIVER</p> <p>In der Studie DELIVER erhielten alle Studienteilnehmer:innen eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen gemäß den relevanten Leitlinien zur Behandlung der HFpEF mit Fokus auf die Behandlung von Herzinsuffizienz-Symptomen (beispielsweise Diuretika) und Komorbiditäten (einschließlich Behandlung von hohem Blutdruck, ischämischer Herzerkrankung und Vorhofflimmern). Die Entscheidung der Hintergrundmedikation oblag dem behandelnden Arzt. Den lokalen Therapiestandards/Leitlinienvorgaben folgend, konnte die Hintergrundtherapie innerhalb der Studie in beiden Behandlungsgruppen unter Berücksichtigung der individuellen Disposition der Patient:innen angepasst werden. Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung zudem an, dass Empagliflozin nicht in den aktuellen Leitlinien abgebildet ist, und dass Unklarheiten bestehen, ob Empagliflozin bereits Eingang in den deutschen Versorgungskontext für die Herzinsuffizienz mit LVEF >40% gefunden hat.</p>	<p>Anwendungsgebiet von Dapagliflozin Erwachsene mit chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion sowie HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %), und damit insgesamt mit einem LVEF > 40 % betrachtet.</p> <p>Für die Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) sind verschiedene Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen zugelassen, wie z. B. ACE-Hemmer, ARB, Betarezeptorenblocker, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) u.a. Zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % liegt Evidenz für den Wirkstoff Empagliflozin vor, die im Rahmen der Zulassungserweiterung von Empagliflozin zur Behandlung der Herzinsuffizienz – unabhängig von der Ejektionsfraktion, und damit auch bei HFpEF und HFmrEF, zugrunde lag.</p> <p>Für Empagliflozin wurde ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der optimierten Standardtherapie der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen festgestellt.¹⁷ In der</p>

¹⁷ Beschluss über die frühe Nutzenbewertung von Empagliflozin (chronische Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %) vom 15.09.2022 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/810/#beschluesse>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Trotz der Tatsache, dass eine Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren in der Studie DELIVER nicht möglich war, waren die Patient:innen mit den zur Verfügung stehenden Medikamenten sehr gut eingestellt und insbesondere war eine weitere Eskalation auf SGLT-2-Inhibitoren für T2DM nicht notwendig. Somit ist eine angemessene Umsetzung der zVT in der Studie DELIVER gewährleistet.</p> <p>Insbesondere ist die adäquate Therapie des T2DM als Begleiterkrankung hervorzuheben. Die Studie DELIVER zeichnet sich durch eine sehr gute glykämische Kontrolle aus: Der mittlere HbA1c-Ausgangswert der Patient:innen betrug in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe 6,59%, in der Placebo+SoC-Gruppe 6,58%. Der mediane HbA1c-Ausgangswert betrug in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe 6,2%, in der Placebo+SoC-Gruppe 6,1%.</p> <p>In Anbetracht der NVL-Empfehlung eines individuellen HbA1c-Zielwerts zwischen 6,5% und 8,5% (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021b) wies die DELIVER-Studienpopulation eine adäquate Blutzuckerkontrolle und damit keine generelle Indikation für eine Therapieeskalation mit SGLT-2-Inhibitoren oder Glucagon-like Peptide (GLP)-1-Rezeptoragonisten auf.</p> <p>Auch bei inadäquater HbA1c-Einstellung mit Indikation für eine Therapieeskalation gibt es keine klare Therapieempfehlung für SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptoragonisten. Vielmehr wird</p>	<p>klinischen Versorgung bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit HFpEF bzw. HFmrEF wird Empagliflozin derzeit nicht als Therapiestandard eingesetzt. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse kommt Empagliflozin daher nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage.</p> <p>Insgesamt ist die Evidenzlage für die Behandlung von Patientinnen und Patienten sowohl mit HFpEF als auch mit HFmrEF limitiert. Laut Leitlinienempfehlungen¹⁵ sollen bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF insbesondere die relevanten Komorbiditäten behandelt werden, und bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit HFmrEF wird eine Behandlung analog wie bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF empfohlen.</p> <p>In Übereinstimmung mit nationalen und internationalen Leitlinien erachtet der G-BA es als angezeigt, patientenindividuell und unter Berücksichtigung der Art und der Ausprägung der vorliegenden Komorbiditäten zu behandeln. Demnach wird als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.27 Z. 4	<p>empfohlen, in partizipativer Entscheidungsfindung anhand der gemeinsam priorisierten Therapieziele die geeignetste Therapie auszuwählen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021b). Die Studie DELIVER folgte der Möglichkeit einer partizipativen Entscheidungsfindung und ermöglichte eine freie Initiierung und Dosisanpassungen der GLP-1-Rezeptoragonisten-Therapie. Zu Studienbeginn erhielten 61 Patient:innen mit T2DM (1,0% der Studienpopulation) GLP-1-Rezeptoragonisten, im Verlauf der Studie erhielten 161 Patient:innen (2,6%) GLP-1-Rezeptoragonisten.</p> <p>Damit liegt der Anteil an Patient:innen, die GLP-1-Rezeptoragonisten erhielten, in der gleichen Größenordnung wie in anderen Studien, wie der Studie EMPEROR-Preserved (Anker et al., 2021; IQWiG, 2022a) und der Studie DAPA-HF (McMurray et al., 2019).</p> <p>2.2. Antihypertensive und lipidsenkende Begleitmedikation</p> <p>Die Medikation zur Behandlung des Bluthochdrucks wie z. B. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitoren (ACEi), Angiotensinrezeptorblocker (ARB), Beta-Blocker und Diuretika konnte in beiden Studienarmen frei angepasst werden. Daten zur antihypertensiven Begleitmedikation zu Studienbeginn und im Verlauf der Studie DELIVER, zu Dosisanpassungen insgesamt, Dosiserhöhungen, Dosisreduktionen und zur Neuintiierung der</p>	<p>geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome bestimmt.</p> <p>In der zulassungsbegründenden Studie für das neue Anwendungsgebiet wurde Dapagliflozin als Zusatz zur Standardtherapie verabreicht. Daher wird davon ausgegangen, dass Dapagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz bei HFpEF sowie HFmrEF eingesetzt wird. Es wird davon ausgegangen, dass die 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. Die adäquate Behandlung der Grunderkrankung sollte dabei anhand der Patientencharakteristika (beispielsweise HbA1c-Wert, Ödeme, Herzrhythmusstörungen, etc.) nachvollziehbar dokumentiert werden. Die Zulassungen und</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.30 Z. 10 ff	<p>Begleitmedikation finden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1, Tabelle 4.12 (AstraZeneca GmbH, 2023a). Beispielsweise wurde im Verlauf der Studie die Dosierung von ACEi/ARB im Dapagliflozin+SoC-Arm bei 14,8% und im Placebo+SoC-Arm bei 15,1% der Patient:innen angepasst. Die Dosierung von Beta-Blockern wurde im Dapagliflozin+SoC-Arm bei 16,9% und im Placebo+SoC-Arm bei 18,0% der Patient:innen angepasst, die Dosierung von Diuretika bei 24,6% der Patient:innen im Dapagliflozin+SoC-Arm und bei 27,2% der Patient:innen im Placebo+SoC-Arm. Eine Therapie mit ACEi/ARB wurde im Dapagliflozin+SoC-Arm bei 15,2% und im Placebo+SoC-Arm bei 20,0% der Patient:innen neu initiiert, eine Therapie mit Beta-Blockern im Dapagliflozin+SoC-Arm bei 23,4% und im Placebo+SoC-Arm bei 25,6% der Patient:innen und eine Therapie mit Diuretika bei 27,2% der Patient:innen im Dapagliflozin+SoC-Arm und bei 39,4% der Patient:innen im Placebo+SoC-Arm (siehe Tabelle 1). Die Daten zur Dosisanpassung und Neuinitiiierung von antihypertensiven Therapien zeigen, dass von der Möglichkeit der Anpassung der Blutdruckmedikation in hohem Maße Gebrauch gemacht wurde.</p> <p>Die Veränderung des systolischen Blutdrucks im Verlauf der Studie war in beiden Behandlungsarmen nahezu gleich. Die Differenz zwischen dem Placebo+SoC-Arm und dem Dapagliflozin+SoC-Arm betrug nach 1 Monat 1,7 mmHg, nach 12 Monaten 0,9 mmHg, nach</p>	<p>Fachinformationen der Arzneimittel sind zu beachten; Abweichungen sind gesondert zu begründen.</p> <p>Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse des Patienten soll in beiden Studienarmen erfolgen. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapieinitiiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome sowie bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen. Die Begleit- und Basismedikation bei Studieneintritt sowie Änderungen bezüglich der Begleit- bzw. Basismedikation sind zu dokumentieren.</p> <p>Der Zusatznutzen wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern keine weitere Optimierungsmöglichkeit besteht, ist zu dokumentieren und darzulegen, dass ggf. noch bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet bzw. ausgeschöpft sind.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p>24 Monaten 2,2 mmHg und nach 36 Monaten 0,9 mmHg (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1, Tabelle 4.14 (AstraZeneca GmbH, 2023a)). Sollte bei einigen Patient:innen ein unzureichend eingestellter Blutdruck das Behandlungsergebnis beeinflussen, so wäre dieser Effekt in beiden Behandlungsarmen gleich und hätte somit keinen Einfluss auf die beobachteten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Somit hat die Einstellung des systolischen Blutdrucks keinen Einfluss auf die Aussagesicherheit der Studienergebnisse.</p> <p>Auch Lipidsenker (überwiegend Statine) konnten in der Studie DELIVER nach ärztlichem Ermessen frei angepasst werden (AstraZeneca GmbH, 2023b):</p> <table border="1" data-bbox="293 983 1171 1399"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dapagliflozin+SoC n/N (%)</th> <th>Placebo+SoC n/N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Begleitmedikation zu Studienbeginn</td> </tr> <tr> <td>Lipidsenker</td> <td>2.061/3.131 (65,8)</td> <td>2.096/3.132 (66,9)</td> </tr> <tr> <td>Davon Statine</td> <td>2.004/3.131 (64,0)</td> <td>2.035/3.132 (65,0)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Begleitmedikation im Verlauf der Studie</td> </tr> <tr> <td>Lipidsenker</td> <td>2.191/3.131 (70,0)</td> <td>2.232/3.132 (71,3)</td> </tr> <tr> <td>Davon Statine</td> <td>2.134/3.131 (68,2)</td> <td>2.176/3.132 (69,5)</td> </tr> </tbody> </table>		Dapagliflozin+SoC n/N (%)	Placebo+SoC n/N (%)	Begleitmedikation zu Studienbeginn			Lipidsenker	2.061/3.131 (65,8)	2.096/3.132 (66,9)	Davon Statine	2.004/3.131 (64,0)	2.035/3.132 (65,0)	Begleitmedikation im Verlauf der Studie			Lipidsenker	2.191/3.131 (70,0)	2.232/3.132 (71,3)	Davon Statine	2.134/3.131 (68,2)	2.176/3.132 (69,5)	<p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Laut Leitlinien soll insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF eine adäquate Behandlung der relevanten Komorbiditäten – wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus Typ 2, chronische Nierenerkrankung und Dyslipoproteinämien – sowie der Begleitsymptome sichergestellt werden. Bei Vorliegen einer HFmrEF wird von den Leitlinien eine Behandlung gemäß Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion empfohlen.</p> <p>Hinsichtlich der Grunderkrankungen handelt es sich bei der Studienpopulation 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.</p> <p>Zu Studienbeginn erhielt die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Antihypertensiva. So wurde bei etwa 72 % eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARB verabreicht; bei ca. 83 % bzw. 89 % wurden jeweils Betarezeptorenblocker bzw. Diuretika eingesetzt. Eine Therapie mit</p>
	Dapagliflozin+SoC n/N (%)	Placebo+SoC n/N (%)																					
Begleitmedikation zu Studienbeginn																							
Lipidsenker	2.061/3.131 (65,8)	2.096/3.132 (66,9)																					
Davon Statine	2.004/3.131 (64,0)	2.035/3.132 (65,0)																					
Begleitmedikation im Verlauf der Studie																							
Lipidsenker	2.191/3.131 (70,0)	2.232/3.132 (71,3)																					
Davon Statine	2.134/3.131 (68,2)	2.176/3.132 (69,5)																					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
S. I.30 Z. 30 ff	<table border="1" data-bbox="293 533 1169 911"> <tr> <td colspan="3">Anteil der Patient:innen mit Anpassung der Dosis während der Studie</td> </tr> <tr> <td>Lipidsenker</td> <td>182/2.061 (8,8)</td> <td>195/2.096 (9,3)</td> </tr> <tr> <td>Davon Statine</td> <td>180/2.004 (9,0)</td> <td>193/2.035 (9,5)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Anteil der Patient:innen mit Neuinitiierung der Begleitmedikation während der Studie</td> </tr> <tr> <td>Lipidsenker</td> <td>130/1.070 (12,1)</td> <td>136/1.036 (13,1)</td> </tr> <tr> <td>Davon Statine</td> <td>130/1.127 (11,5)</td> <td>141/1.097 (12,9)</td> </tr> </table> <p>Die Anpassung der Therapie im Verlauf der Studie zeigt, dass die Patient:innen eine individuell optimierte Behandlung von Dyslipidämien erhielten und auch in dieser Hinsicht die Umsetzung der zVT gewährleistet ist.</p> <p>2.3. Fazit zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>In der Studie DELIVER konnte die Hintergrundtherapie unter Berücksichtigung der individuellen Disposition der Patient:innen frei angepasst werden. Es wurde eine adäquate Therapie des T2DM</p>	Anteil der Patient:innen mit Anpassung der Dosis während der Studie			Lipidsenker	182/2.061 (8,8)	195/2.096 (9,3)	Davon Statine	180/2.004 (9,0)	193/2.035 (9,5)	Anteil der Patient:innen mit Neuinitiierung der Begleitmedikation während der Studie			Lipidsenker	130/1.070 (12,1)	136/1.036 (13,1)	Davon Statine	130/1.127 (11,5)	141/1.097 (12,9)	<p>MRA erhielten etwa 42 %, mit Diuretika bzw. ARNI¹⁸ wurden etwa 89 % bzw. 4 % der Patientinnen und Patienten behandelt, je zu Studienbeginn.</p> <p>Grundsätzlich waren Anpassungen der Therapie im Studienverlauf möglich. Mit Ausnahme der Studienmedikation für den Interventionsarm war der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren in der Studie ausgeschlossen. In Ausnahmefällen war jedoch nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren möglich, sofern alle weiteren Therapieoptionen in Erwägung gezogen wurden und die klinische Anwendung indiziert war. In diesem Fall musste die Prüfmedikation vorübergehend unterbrochen oder abgesetzt werden. Insgesamt erhielten ca. 2 % im Interventions- bzw. im Vergleichsarm einen SGLT-2-Inhibitor während der Studie, davon wurde bei wenigen Patientinnen und Patienten ein SGLT-2-Inhibitor zusätzlich zur Studienmedikation eingesetzt.</p> <p>Bis auf die Ausnahme für SGLT-2-Inhibitoren gab es keine Einschränkungen bezüglich der medikamentösen Begleitbehandlungen. Anpassungen während der Studie durch neu begonnene oder veränderte Therapien mit einem ACE-Hemmer oder ARB erfolgten bei 15 % im Interventions- gegenüber 20 % im</p>
Anteil der Patient:innen mit Anpassung der Dosis während der Studie																				
Lipidsenker	182/2.061 (8,8)	195/2.096 (9,3)																		
Davon Statine	180/2.004 (9,0)	193/2.035 (9,5)																		
Anteil der Patient:innen mit Neuinitiierung der Begleitmedikation während der Studie																				
Lipidsenker	130/1.070 (12,1)	136/1.036 (13,1)																		
Davon Statine	130/1.127 (11,5)	141/1.097 (12,9)																		

¹⁸ ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor bestehend aus der Fixkombination mit Sacubitril und Valsartan

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und die patientenindividuelle freie Anpassung der Blutdruckmedikation und Lipidsenker durchgeführt. Somit ist die Umsetzung der zVT in der Studie DELIVER gewährleistet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die zVT wurde in der Gesamtpopulation der Studie DELIVER adäquat umgesetzt. Dadurch ist eine hohe Aussagesicherheit der Studienergebnisse gewährleistet.</p>	<p>Vergleichsarm, während dies bezüglich MRA bei 12 % im Interventions- gegenüber ca. 17 % im Vergleichsarm der Fall war. Eine Anpassung der Therapie mit Diuretika erfuhren 27 % der Teilnehmer im Interventions- gegenüber 39 % im Vergleichsarm, sowie mit ARNI bei ca. 3 % im Interventions- gegenüber 4 % im Vergleichsarm.</p> <p>Hinsichtlich der antidiabetischen Begleitbehandlung während der Studie wird festgestellt, dass bereits zu Studienbeginn knapp 40 % der Studienteilnehmer eine medikamentöse antidiabetische Therapie erhalten haben. Der HbA1c-Wert bei den Patientinnen und Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn lag im Mittel bei 6,6 %. Angaben über Anpassungen der antidiabetischen Therapien im Studienverlauf liegen lediglich für die Wirkstoffklassen der SGLT-2-Inhibitoren, der GLP-1-Rezeptoragonisten und der DPP-4-Inhibitoren vor. Demnach fand eine neu begonnene antidiabetische Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten oder DPP-4-Inhibitoren im Interventions- bzw. Vergleichsarm jeweils bei etwa 2 % der Studienteilnehmer statt.</p> <p>Insgesamt deuten die in der Studie verabreichten medikamentösen Begleittherapien darauf hin, dass bei den untersuchten Personen die Komorbiditäten weitgehend angemessen behandelt wurden.</p> <p>Im Hinblick auf die Blutdruckwerte wird festgestellt, dass bei 22 % der Studienteilnehmer der systolische Blutdruck mit Messwerten</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>von ≥ 140 mmHg zu Studienbeginn unzureichend eingestellt war. Im weiteren Studienverlauf änderte dieser Wert nur geringfügig. Es verbleiben insbesondere Unsicherheiten, inwiefern bei den Studienteilnehmern im Vergleichsarm eine optimale Einstellung des Blutdrucks im Studienverlauf auch hinsichtlich der antidiuretischen Begleitbehandlung erreicht werden konnte.</p> <p>Darüber hinaus fehlen Angaben über Lipidparameter zu Studienbeginn und im weiteren Studienverlauf, so dass insgesamt nicht abschließend beurteilt werden kann, inwiefern bei den Patientinnen und Patienten die Behandlung der Dyslipidämien sachgerecht durchgeführt wurde.</p> <p>Angesichts der Tatsache, dass aufgrund der manifesten Herzinsuffizienzkrankung ein sehr hohes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bestand, und demzufolge eine hinreichende Hypertoniebehandlung, sowie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten laut Leitlinienempfehlungen angezeigt gewesen wäre, ist die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie mit Unsicherheiten behaftet. Trotz dieser Unsicherheiten wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, sodass die</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		vorliegende Studie für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.
S. 1.8f, Z. 33ff	<p>3. Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p>„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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 300 pg/ml für Patientinnen und Patienten ohne andauerndes Vorhofflimmern oder Vorhofflattern • ≥ 600 pg/ml für Patientinnen und Patienten mit andauerndem Vorhofflimmern oder Vorhofflattern 	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin liegt die doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie DELIVER vor. In die Studie DELIVER wurden Erwachsene mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit LVEF > 40 % eingeschlossen. Als Voraussetzung für eine Aufnahme in die Studie mussten die Studienteilnehmer erhöhte NT-proBNP¹⁹-Werte aufweisen, die gemäß Einschlusskriterien wie folgt festgelegt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - NT-proBNP ≥ 300 pg/ml, sofern weder Vorhofflimmern noch Vorhofflattern vorlag - NT-proBNP ≥ 600 pg/ml bei Vorliegen von andauerndem Vorhofflimmern oder Vorhofflattern.

¹⁹ NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>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 [13]. 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.“</i></p> <p>Position von AstraZeneca:</p> <ul style="list-style-type: none"> 3.1. Keine relevanten Effektmodifikationen durch den NT-proBNP-Spiegel 3.2. Fazit zur Übertragbarkeit der Studie DELIVER auf den deutschen Versorgungskontext 	<p>Als weiteres Einschlusskriterium musste zudem bei den Patientinnen und Patienten eine strukturelle Herzerkrankung (Vergrößerung des linken Vorhofs und/oder linksventrikuläre Hypertrophie) diagnostiziert worden sein.</p> <p>Insgesamt wurden 6263 Studienteilnehmer untersucht und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme Dapagliflozin versus Placebo randomisiert und nach dem Kriterium einer Diabetes mellitus Typ 2 Diagnose stratifiziert. Ein Drittel der Erwachsenen in der Studie hatte eine LVEF < 50 %, zwei Drittel eine LVEF ≥ 50 %. Bei 45 % der Teilnehmer lag bei Studieneinschluss ein Diabetes mellitus Typ 2, bei etwa der Hälfte eine chronische Nierenerkrankung (CKD), definiert als eGFR < 60 ml/min/1,73 m², vor.</p> <p><u>Unsicherheit der Studienpopulation</u></p> <p>Durch die oben genannten Einschlusskriterien bezüglich der erhöhten NT-proBNP-Werte fand eine Selektion der infrage kommenden Studienteilnehmer statt, die bereits die Screeningphase durchlaufen hatten. Dies führte zu einer</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In die Studie DELIVER wurden Patient:innen eingeschlossen, die N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP)-Werte ≥ 300 pg/mL (ohne andauerndes Vorhofflimmern/-flattern) bzw. ≥ 600 pg/mL (andauerndes Vorhofflimmern/-flattern) aufwiesen. AstraZeneca folgt der Kritik des IQWiG nicht und sieht die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie DELIVER auf den deutschen Versorgungskontext durch das NT-proBNP-Einschlusskriterium aus folgenden Gründen nicht beeinträchtigt und weiterhin als gegeben an:</p> <p>3.1. Keine relevanten Effektmodifikationen durch den NT-proBNP-Spiegel</p> <p>Bei den Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet zeigten die Subgruppenanalysen nach NT-proBNP-Spiegel (\leqMedian vs. $>$Median sowie nach Quartilen) der Studie DELIVER keine signifikanten Interaktionen bei den Endpunkten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Myhre et al., 2022; AstraZeneca GmbH, 2023a). Es zeigt sich ein konsistentes Bild unabhängig von der Höhe des NT-proBNP Spiegels. Auch die EMA bestätigte, dass die Repräsentativität der Studienpopulation nicht in Frage gestellt sei, da sich bei den eingeschlossenen Patient:innen kein Einfluss der NT-proBNP-Spiegel auf die beobachteten Effekte</p>	<p>Einschränkung der Studienpopulation. Demnach wurden ca. 32 % der gescreenten Patientinnen und Patienten aufgrund der erforderlichen erhöhten NT-proBNP-Werte von einer Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, obwohl das zugelassene Anwendungsgebiet keine Limitationen in Bezug auf NT-proBNP-Werte vorsieht, so dass Dapagliflozin auch für diese Teilpopulation angezeigt gewesen wäre. In der Studie DELIVER wurden insbesondere Erwachsene mit chronischer Herzinsuffizienz und LVEF > 40 % untersucht, die erhöhte NT-proBNP-Werte aufwiesen. Dies deutet auf eine Patientenselektion mit prognostisch relevanten Faktoren für einen ungünstigen Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz hin.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gezeigt habe (European Medicines Agency (EMA), 2022b). Die Patient:innen profitierten von der Behandlung mit Dapagliflozin unabhängig von den NT-proBNP-Werten, sodass davon auszugehen ist, dass die Ergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind.</p> <p>Im Rahmen des Zulassungsprozesses bestätigte auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA), dass das Einschlusskriterium darauf abzielte, den Einschluss tatsächlich an Herzinsuffizienz erkrankter Patient:innen zu gewährleisten (European Medicines Agency (EMA), 2022b).</p> <p style="text-align: center;">3.2. Fazit zur Übertragbarkeit der Studie DELIVER auf den deutschen Versorgungskontext</p> <p>Wie bereits im Nutzendossier ausgeführt, wurde die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auf Grundlage einer Analyse deutscher Kassendaten als sehr robust bewertet. Die Ergebnisse unterstreichen eine Übereinstimmung der in der Kassendatenanalyse ermittelten Patientencharakteristika mit dem mittleren Alter von 72 Jahren und dem Frauenanteil von 44% der Studienpatient:innen. Des Weiteren war ein hoher Anteil (71%) der DELIVER-Patient:innen kaukasischer Abstammung.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Subgruppenanalysen, die einen möglichen Einfluss der genannten Faktoren (Alter, Geschlecht, Region und Abstammung) auf die Studienergebnisse untersuchten, ergaben keine fazitrelevanten Effektmodifikationen (AstraZeneca GmbH, 2023a).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Studienpopulation entspricht der Zielpopulation, sodass die Ergebnisse der Studie DELIVER auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.</p>	
S. I.39 Z. 26 ff	<p>4. Relevanz der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes</p> <p>Position des IQWiG: <i>„Aus den Angaben des pU in Modul 4 A geht nicht eindeutig hervor, ob Patientinnen und Patienten nur dann als Responder gewertet wurden, wenn sie zu Monat 8 bzw. zur Studienabschlussvisite eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn gezeigt haben oder wenn sie an mindestens 1 Visite bis zu Monat 8 bzw. bis zur Studienabschlussvisite das Responsekriterium erfüllten. Da der pU im Anhang 4-G zu Modul 4 A übereinstimmend mit</i></p>	<p>Die Studie DELIVER wurde ereignisgesteuert durchgeführt; dabei betrug die mediane Behandlungsdauer etwa 2,4 Jahre. Es wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfasst.</p> <p><u>Morbidität</u> [...] Gesundheitszustand EQ-5D VAS</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 1.42 Z. 2 ff	<p><i>Angaben in den Studienunterlagen zu prädefinierten Responderanalysen für die Domäne Total Symptom Score des KCCQ (KCCQ-TSS) angibt, dass es sich um eine Auswertung zu Monat 8 bzw. zur Studienabschlussvisite handelt, wird davon ausgegangen, dass dies auch für die Responderanalysen in Modul 4 A gilt, d. h. dass Patientinnen und Patienten nur dann als Responder gewertet wurden, wenn zur Studienabschlussvisite im Vergleich zu Studienbeginn eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte vorlag. Daher werden die Responderanalysen aus Modul 4 A für die vorliegende Bewertung herangezogen.“</i></p> <p><i>„Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS und PGIS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels KCCQ-OSS) wird aufgrund des hohen Anteils mit Last-Observation-carried-forward(LOCF)- ersetzter Werte als hoch eingestuft. Für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zudem aufgrund des hohen Anteils (> 10 %) unberücksichtigter Patientinnen und Patienten in der Auswertung erhöht.“</i></p> <p>Position von AstraZeneca:</p>	<p>Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Für die Verbesserung um ≥ 15 Punkte zur Studienabschlussvisite zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><u>PGIS</u></p> <p>Es liegen keine Informationen bezüglich der Zuordnung des Schweregrads für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels PGIS vor, die eine Einordnung als schwerwiegend bzw. schwer erlauben. Daher wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende, nicht schwere Symptome bzw. Folgekomplikationen zugeordnet.</p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels PGIS ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Dieser Unterschied wird jedoch als nicht mehr als geringfügig eingeschätzt.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der Fragebogen KCCQ eingesetzt.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4.1. Patient:innen werden als Responder gewertet, wenn sie zu Monat 8 bzw. zur Studienabschlussvisite das Responderkriterium erfüllen</p> <p>4.2. Hohe Rücklaufquoten und Robustheit</p> <p>4.2.1. Lange Beobachtungsdauer</p> <p>4.2.2. Sensitivitätsanalysen bestätigen Ergebnisse der Hauptanalysen</p> <p>4.3. Endpunkte KCCQ-Verbesserung und -Verschlechterung um 15 Punkte höchst patientenrelevant</p> <p>4.4. Statistisch signifikante Vorteile bei weiteren Patient-Reported Outcomes (PRO)</p> <p>4.5. Fazit zur Relevanz und Robustheit des Endpunktes KCCQ und weiterer PRO</p> <p>Der KCCQ ist ein validierter krankheitsspezifischer Fragebogen zur Selbsteinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Patient:innen in der Indikation Herzinsuffizienz. Er besteht aus 23 Items, die sechs Domänen zugeordnet werden. Der Fragebogen wurde zur Randomisierung, zu Monat 1, Monat 4, Monat 8 und zum Zeitpunkt des Studienabbruchs oder Studienabschlusses erhoben. Der Erhalt oder die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist eines der zentralen</p>	<p>Der KCCQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Kardiomyopathie, der durch die Betroffenen selbst ausgefüllt wird. Es werden 6 Domänen abgefragt: Körperliche Einschränkungen, Symptome (Symptommhäufigkeit und -schwere), Symptomstabilität, Soziale Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit und Lebensqualität. Zur Auswertung werden die Items der jeweiligen Domänen aufsummiert und auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte entsprechen dabei einem besseren Zustand. Für die frühe Nutzenbewertung wird der klinische Summenscore KCCQ-OSS (Overall Summary Score) herangezogen.</p> <p>Für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS operationalisiert als Verbesserung um $\geq 15\%$ ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieziele bei Patient:innen mit chronischer Herzinsuffizienz (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a); die Berücksichtigung durch das IQWiG wird begrüßt. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird sowohl der im Studienprotokoll präspezifizierte Zeitpunkt zu Monat 8 sowie die Studienabschlussvisite herangezogen.</p> <p>4.1. Patient:innen werden als Responder gewertet, wenn sie zu Monat 8 bzw. zur Studienabschlussvisite das Responderkriterium erfüllen</p> <p>Die Annahme des IQWiG zum Response-Kriterium der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist korrekt. Folglich werden Patient:innen ausschließlich als Responder gewertet, wenn die Patient:innen zu Monat 8 bzw. zur Studienabschlussvisite das Responsekriterium erfüllten. Patient:innen, die keinen gültigen Wert zu Monat 8 bzw. zur Studienabschlussvisite vorwiesen, wurden soweit möglich mittels Last observation carried forward (LOCF) imputiert, wenn sowohl ein Wert zu Studienbeginn als auch mindestens ein Wert nach Studienbeginn vorliegt. Mittels LOCF wurden für alle fehlenden Werte zur Studienabschlussvisite der zuletzt vorliegende Wert herangezogen unter Berücksichtigung derjenigen Patient:innen, die sowohl einen Wert zu Studienbeginn als auch mindestens einen Wert nach Studienbeginn aufweisen.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4.2. Hohe Rücklaufquoten und Robustheit</p> <p>Die durchschnittliche Beobachtungsdauer während der Studie lag im Mittel bei 27,3 Monaten (Median: 28,5 Monate). Vor der Studienabschlussvisite waren 15,9% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und 16,8% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe verstorben. Für diese Patient:innen konnte dementsprechend auch keine Studienabschlussvisite vorgewiesen werden. Unter Ausschluss dieser Patient:innen lag die Rücklaufquote zur Studienabschlussvisite hinsichtlich des KCCQ bei 82,4% in der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und 82,9% in der Placebo+SoC-Gruppe (Patient Global Impression of Severity (PGIS): 82,4% bzw. 83,0%; Euro Quality of Life 5 Dimensions – visuelle Analogskala (EQ-5D VAS): 82,1% bzw. 82,5%) und somit deutlich über der in den allgemeinen Methoden genannten Grenze von 70% (IQWiG, 2022b).</p> <p>Durch Imputation der fehlenden Werte mittels LOCF werden aus der Gesamtpopulation für den KCCQ 90,8% der Patient:innen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe und 90,6% der Patient:innen der Placebo+SoC-Gruppe in der Analyse berücksichtigt (PGIS: 90,8% bzw. 90,7%; EQ-5D VAS: 79,8% bzw. 81,0%).</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 528 584 579">Endpunkt</th> <th data-bbox="584 528 887 579">Dapagliflozin+SoC</th> <th data-bbox="887 528 1167 579">Placebo+SoC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="293 579 1167 667">Rücklaufquote (unter Ausschluss verstorbener Patient:innen) zur Studienabschlussvisite</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 667 584 718">KCCQ</td> <td data-bbox="584 667 887 718">2.159/2.621 (82,4)</td> <td data-bbox="887 667 1167 718">2.154/2.599 (82,9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 718 584 769">PGIS</td> <td data-bbox="584 718 887 769">2.161/2.621 (82,4)</td> <td data-bbox="887 718 1167 769">2.157/2.599 (83,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 769 584 820">EQ-5D VAS</td> <td data-bbox="584 769 887 820">2.153/2.621 (82,1)</td> <td data-bbox="887 769 1167 820">2.145/2.599 (82,5)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="293 820 1167 908">Anteil an berücksichtigten Patient:innen für die Responder-Analyse zur Studienabschlussvisite (LOCF)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 908 584 959">KCCQ</td> <td data-bbox="584 908 887 959">2.842/3.131 (90,8)</td> <td data-bbox="887 908 1167 959">2.837/3.132 (90,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 959 584 1010">PGIS</td> <td data-bbox="584 959 887 1010">2.842/3.131 (90,8)</td> <td data-bbox="887 959 1167 1010">2.841/3.132 (90,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1010 584 1061">EQ-5D VAS</td> <td data-bbox="584 1010 887 1061">2.498/3.131 (79,8)</td> <td data-bbox="887 1010 1167 1061">2.536/3.132 (81,0)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="293 1145 1167 1390">4.2.1. Lange Beobachtungsdauer Die in der Responder-Analyse berücksichtigten Visiten fanden unter Einschluss der imputierten Werte im Mittel nach 23,7 Monaten im Dapagliflozin-Arm bzw. 23,5 Monaten im Placebo-Arm (Median: 27,0 Monate bzw. 26,7 Monate) statt. Der Beobachtungszeitpunkt der imputierten Werte lag im Mittel bei 6,9 Monaten im</p>		Endpunkt	Dapagliflozin+SoC	Placebo+SoC	Rücklaufquote (unter Ausschluss verstorbener Patient:innen) zur Studienabschlussvisite			KCCQ	2.159/2.621 (82,4)	2.154/2.599 (82,9)	PGIS	2.161/2.621 (82,4)	2.157/2.599 (83,0)	EQ-5D VAS	2.153/2.621 (82,1)	2.145/2.599 (82,5)	Anteil an berücksichtigten Patient:innen für die Responder-Analyse zur Studienabschlussvisite (LOCF)			KCCQ	2.842/3.131 (90,8)	2.837/3.132 (90,6)	PGIS	2.842/3.131 (90,8)	2.841/3.132 (90,7)	EQ-5D VAS	2.498/3.131 (79,8)	2.536/3.132 (81,0)	
Endpunkt	Dapagliflozin+SoC	Placebo+SoC																												
Rücklaufquote (unter Ausschluss verstorbener Patient:innen) zur Studienabschlussvisite																														
KCCQ	2.159/2.621 (82,4)	2.154/2.599 (82,9)																												
PGIS	2.161/2.621 (82,4)	2.157/2.599 (83,0)																												
EQ-5D VAS	2.153/2.621 (82,1)	2.145/2.599 (82,5)																												
Anteil an berücksichtigten Patient:innen für die Responder-Analyse zur Studienabschlussvisite (LOCF)																														
KCCQ	2.842/3.131 (90,8)	2.837/3.132 (90,6)																												
PGIS	2.842/3.131 (90,8)	2.841/3.132 (90,7)																												
EQ-5D VAS	2.498/3.131 (79,8)	2.536/3.132 (81,0)																												

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p>Dapagliflozin-Arm bzw. 6,8 Monaten im Placebo-Arm (Median: jeweils 8,0 Monate). Der Zeitpunkt der imputierten Werte entspricht somit im Wesentlichen dem präspezifizierten primären Zeitpunkt zu Monat 8 der Studie bei der sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin zeigen. Im Gesamten stellt dies eine hinreichend lange Beobachtungszeit dar. In vorangegangenen Verfahren wurden bereits Daten mit halb so langer Beobachtungszeit berücksichtigt (IQWiG, 2022a). Selbst unter Einschluss der imputierten Werte weisen die Patient:innen der Studie DELIVER einen in etwa doppelt so langen Beobachtungszeitraum auf.</p> <table border="1" data-bbox="291 967 1171 1299"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dapagliflozin+SoC</th> <th>Placebo+SoC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Beobachtungszeitpunkt der berücksichtigten Patient:innen für die Responder-Analyse des KCCQ zur Studienabschlussvisite (LOCF) in Monate</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert</td> <td>23,7</td> <td>23,5</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>27,0</td> <td>26,7</td> </tr> <tr> <td>1. Quartil; 3. Quartil</td> <td>15,6; 33,5</td> <td>12,9; 33,4</td> </tr> </tbody> </table>		Dapagliflozin+SoC	Placebo+SoC	Beobachtungszeitpunkt der berücksichtigten Patient:innen für die Responder-Analyse des KCCQ zur Studienabschlussvisite (LOCF) in Monate			Mittelwert	23,7	23,5	Median	27,0	26,7	1. Quartil; 3. Quartil	15,6; 33,5	12,9; 33,4	
	Dapagliflozin+SoC	Placebo+SoC															
Beobachtungszeitpunkt der berücksichtigten Patient:innen für die Responder-Analyse des KCCQ zur Studienabschlussvisite (LOCF) in Monate																	
Mittelwert	23,7	23,5															
Median	27,0	26,7															
1. Quartil; 3. Quartil	15,6; 33,5	12,9; 33,4															

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<table border="1"> <tr> <td colspan="3">Beobachtungszeitpunkt der Patient:innen mit Wert zur Studienabschlussvisite für die Responder-Analyse des KCCQ in Monate</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert</td> <td>29,3</td> <td>29,3</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>30,1</td> <td>29,9</td> </tr> <tr> <td>1. Quartil; 3. Quartil</td> <td>25,0; 35,2</td> <td>24,9; 35,1</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Beobachtungszeitpunkt der imputierten Patient:innen für die Responder-Analyse des KCCQ in Monate</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert</td> <td>6,9</td> <td>6,8</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>8,0</td> <td>8,0</td> </tr> <tr> <td>1. Quartil; 3. Quartil</td> <td>4,0; 8,1</td> <td>4,0; 8,1</td> </tr> </table>		Beobachtungszeitpunkt der Patient:innen mit Wert zur Studienabschlussvisite für die Responder-Analyse des KCCQ in Monate			Mittelwert	29,3	29,3	Median	30,1	29,9	1. Quartil; 3. Quartil	25,0; 35,2	24,9; 35,1	Beobachtungszeitpunkt der imputierten Patient:innen für die Responder-Analyse des KCCQ in Monate			Mittelwert	6,9	6,8	Median	8,0	8,0	1. Quartil; 3. Quartil	4,0; 8,1	4,0; 8,1	
Beobachtungszeitpunkt der Patient:innen mit Wert zur Studienabschlussvisite für die Responder-Analyse des KCCQ in Monate																										
Mittelwert	29,3	29,3																								
Median	30,1	29,9																								
1. Quartil; 3. Quartil	25,0; 35,2	24,9; 35,1																								
Beobachtungszeitpunkt der imputierten Patient:innen für die Responder-Analyse des KCCQ in Monate																										
Mittelwert	6,9	6,8																								
Median	8,0	8,0																								
1. Quartil; 3. Quartil	4,0; 8,1	4,0; 8,1																								
<p>Außerdem wurden alle Grundanforderungen (Intention to treat (ITT)-Prinzip, Verblindung, ergebnisunabhängige Berichterstattung) für ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene erfüllt. Die Endpunkterheber:innen waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten waren zu jedem Zeitpunkt der Studie hoch (>70%) und zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Der Anteil an imputierten Werten ist nahezu identisch in beiden Behandlungsarmen. Es liegen auch keine sonstigen Aspekte vor, die</p>																										

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt kann von einem geringen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.</p> <p style="text-align: center;">4.2.2. Sensitivitätsanalysen bestätigen Ergebnisse der Hauptanalysen</p> <p>Um die Robustheit des Effektschätzers zu testen, wurden für die Summenscores und Domänen des KCCQ neben der Verbesserung bzw. Verschlechterung um 15 Punkte, auch die Verbesserung bzw. Verschlechterung um 5 Punkte dargestellt (jeweils zu Monat 8 und zur Studienabschlussvisite). Als weitere Sensitivitätsanalysen wurden für die Responder-Analysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Patient:innen, die einen anhaltend hohen Score bzw. niedrigen Score sowohl zu Studienbeginn als auch nach Studienbeginn aufwiesen, ebenfalls als Patient:innen mit Verbesserung bzw. Patient:innen mit Verschlechterung gewertet, falls der Wert mindestens so hoch wie zu Studienbeginn war (Analysen mit Ceiling-Korrektur).</p> <p>Auch weitere für die Stellungnahme berechnete Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit und somit das geringe Verzerrungspotenzial des Endpunktes KCCQ (AstraZeneca GmbH, 2023b). Folgende Sensitivitätsanalysen wurden für die</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Summenscores und Domänen des KCCQ für die Verbesserung um 15 Punkte zur Studienabschlussvisite zusätzlich durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Non-Responder-Imputation (NRI) bei der alle Patient:innen mit fehlendem Wert zur Studienabschlussvisite als Non-Responder gewertet werden - Worst observation carried forward (WOCF) bei der für alle Patient:innen mit fehlendem Wert zur Studienabschlussvisite der schlechteste zuvor beobachtete Wert imputiert wird - Analyse ohne Imputation bei der ausschließlich Patient:innen berücksichtigt werden, die einen Wert zur Studienabschlussvisite vorweisen <p>Es zeigen sich für die Summenscores des KCCQ für die Verbesserung um 15 Punkte zur Studienabschlussvisite ausschließlich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin (jeweils Relatives Risiko (RR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]):</p> <p>KCCQ-Overall Summary Score (OSS)</p> <ul style="list-style-type: none"> - NRI: 1,11 [1,01; 1,23] - WOCF: 1,13 [1,03; 1,23] - Ohne Imputation: 1,10 [1,004; 1,21] 	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>KCCQ-Total symptom score (TSS)</p> <ul style="list-style-type: none"> - NRI: 1,11 [1,01; 1,22] - WOCF: 1,12 [1,03; 1,22] - Ohne Imputation: 1,10 [1,003; 1,20] <p>KCCQ-Clinical Summary Score (CSS)</p> <ul style="list-style-type: none"> - NRI: 1,16 [1,05; 1,28] - WOCF: 1,17 [1,07; 1,28] - Ohne Imputation: 1,14 [1,04; 1,26] <p>4.3. Endpunkte KCCQ Verbesserung und Verschlechterung um 15 Punkte höchst patientenrelevant</p> <p>Vor dem Hintergrund der HFpEF als eine chronische progrediente Krankheit, stellt die Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein hoch relevantes Therapieziel dar. So wird nicht nur die Verbesserung, sondern auch der Erhalt der Lebensqualität als bedeutsames Therapieziel in der NVL benannt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a). Neben der Verbesserung um 15 Punkte zur Studienabschlussvisite sollte auch die</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gleichermaßen patientenrelevante Verschlechterung um 15 Punkte zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Im Folgenden sind die Ergebnisse zum KCCQ für den Anteil an Patient:innen mit Verbesserung bzw. Verschlechterung um 15 Punkte zur Studienabschlussvisite für die Summenscores aufgelistet (jeweils RR [95%-KI]):</p> <p>KCCQ-Overall Summary Score (OSS)</p> <ul style="list-style-type: none">- Verbesserung: 1,11 [1,02; 1,21]- Verschlechterung: 0,85 [0,74; 0,97] <p>KCCQ-Total symptom score (TSS)</p> <ul style="list-style-type: none">- Verbesserung: 1,07 [0,99; 1,16]- Verschlechterung: 0,79 [0,70; 0,90] <p>KCCQ-Clinical Summary Score (CSS)</p> <ul style="list-style-type: none">- Verbesserung: 1,12 [1,03; 1,22]- Verschlechterung: 0,83 [0,73; 0,95] <p>Den Summenscores liegen patientenberichtete Einschätzungen zu Fragen zugrunde, die sechs Domänen zugeordnet werden können. Es wird unter anderem der Grad der Beeinträchtigung durch die Herzinsuffizienz bei Alltagsaktivitäten abgefragt (körperliche</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einschränkung) sowie die Häufigkeit und Schwere der Herzinsuffizienz-Symptome (Faller et al., 2005). Die HFpEF ist eine chronisch fortschreitende Erkrankung, die mit deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität einhergeht. Mit zunehmendem Schweregrad leiden die Patient:innen schon bei geringer körperlicher Belastung wie dem Gehen in der Ebene unter Erschöpfung, Luftnot oder Angina pectoris (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a).</p> <p>Die Ergebnisse des KCCQ zur Verbesserung bzw. der Verschlechterung um 15 Punkte werden auch für den im Studienprotokoll primären Zeitpunkt zu Monat 8 bestätigt. Auch über alle weiteren Operationalisierungen des KCCQ zeigt sich eine konsistente Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Dapagliflozin (AstraZeneca GmbH, 2023a).</p> <p>So zeigt sich für den Anteil an Patient:innen mit Verbesserung bzw. Verschlechterung um 15 Punkte zur Studienabschlussvisite ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin in den folgenden Domänen des KCCQ (jeweils RR [95%-KI]):</p> <p>Körperliche Einschränkung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verbesserung: 1,13 [1,04; 1,23] - Verschlechterung: 0,90 [0,76; 1,00] 	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Symptom-Häufigkeit</p> <ul style="list-style-type: none">- Verschlechterung: 0,87 [0,77; 0,99] <p>Symptom-Schwere</p> <ul style="list-style-type: none">- Verbesserung: 1,09 [1,02; 1,17]- Verschlechterung: 0,83 [0,74; 0,93] <p>Psychische Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none">- Verschlechterung: 0,88 [0,79; 0,98] <p>Die in dieser Indikation bisher nicht erreichten Vorteile in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bedeuten eine direkt für die Patient:innen spürbare Auswirkung der Dapagliflozin-Behandlung auf ihre Lebensqualität sowie eine Verbesserung der Symptomatik und der Fähigkeit, den Alltag zu bewältigen.</p> <p>4.4. Statistisch signifikante Vorteile bei weiteren Patient-Reported Outcomes (PRO)</p> <p>Für den Anteil an Patient:innen ohne Verschlechterung im PGIS bis Monat 8 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95% KI]: 1,03 [1,01; 1,06]). Das Ergebnis des</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>PGIS wird auch für den Zeitpunkt zur Studienabschlussvisite bestätigt (RR [95% KI]: 1,03 [1,00; 1,06]).</p> <p>Für den Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um 15 Punkte bis Monat 8 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95% KI]: 1,12 [1,01; 1,25]).</p> <p>4.5. Fazit zur Relevanz und Robustheit des Endpunktes KCCQ und weiterer PRO</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und den weiteren PRO wurden für fehlende Werte adäquate Ersetzungsstrategien verwendet. Die Beobachtungszeit aller herangezogenen Werte liegt mit Einschluss der imputierten Werte bei nahezu 2 Jahren. Für nahezu alle (Sensitivitäts-)Analysen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin. Es liegen auch sonst keine Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt können die Daten somit zur Bewertung herangezogen werden und es kann von einem geringen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben anhand des EQ-5D VAS ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für denselben Endpunkt erhoben mittels PGIS ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin, der jedoch nicht mehr als geringfügig eingeschätzt wird.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gerade bei einer chronischen Erkrankung wie der HFpEF ist der Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität von sehr hoher Relevanz für die Patient:innen. Dies wird auch von den Leitlinien als herausragendes Therapieziel benannt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a; McDonagh et al., 2021). In Anbetracht der schwerwiegenden negativen Auswirkungen der Herzinsuffizienz-Symptomatik und der damit verbundenen starken Einschränkungen körperlicher Aktivitäten stellen diese Ergebnisse insgesamt eine deutliche, für die Patient:innen spürbare und somit patientenrelevante Verbesserung der Lebensqualität unter Dapagliflozin dar. Zusammenfassend liegt eine in dieser Indikation bisher nicht erreichte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Folglich wird ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p>Für den Anteil an Patient:innen ohne Verschlechterung im PGIS bis Monat 8 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95% KI]: 1,03 [1,01; 1,06]). Das Ergebnis des PGIS wird auch für den Zeitpunkt zur Studienabschlussvisite bestätigt (RR [95% KI]: 1,03 [1,00; 1,06]). Dies stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen.</p>	<p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Daten für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS vor. Für die Operationalisierung als Verbesserung um $\geq 15\%$ ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Dapagliflozin.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für den Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um 15 Punkte bis Monat 8 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95% KI]: 1,12 [1,01; 1,25]. Dies stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen.</p>	
<p>S. I.40 Z. 12 ff</p>	<p>5. Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UE)</p> <p>Position des IQWiG: <i>„UEs (unabhängig vom Schweregrad) wurden in der Studie DELIVER nicht systematisch erhoben. Es wurden nur diejenigen nicht schwerwiegenden UEs erhoben, die zu einer Dosisreduktion oder einem Abbruch / einer Unterbrechung der Studienmedikation führten, die potenziell auch als Wirksamkeitsendpunkt erfasst wurden oder zu einer vom pU prädefinierten Auswahl von UEs gehörten. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Durch dieses Vorgehen können häufige, patientenrelevante nicht schwerwiegende UEs in der Studie nicht systematisch identifiziert werden.“</i></p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen liegen Ergebnisse für die Gesamtrate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse sowie Daten zu spezifischen unerwünschten Ereignissen vor.</p> <p><i>Gesamtraten</i></p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)</i></p> <p>Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.49 Z. 21 ff	<p><i>„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.“</i></p> <p>Position von AstraZeneca:</p> <ul style="list-style-type: none"> 5.1. Keine neuen Sicherheitssignale 5.2. COVID-19 SUE 5.3. Fazit zur Erhebung der UE <p>Bei den nicht-schwerwiegenden UE wurden in der Studie DELIVER alle Ereignisse erfasst, die potenziell auch als Wirksamkeitsendpunkt berichtet wurden, oder die zum Abbruch/Unterbrechung der Studienmedikation führten. Zusätzlich wurden nicht-schwerwiegende UE erhoben, die im Zusammenhang mit Amputationen, potenziellen diabetischen Ketoazidosen, schweren hypoglykämischen Ereignissen, kardialen ischämischen</p>	<p><i>Spezifische UE</i></p> <p><i>Harnwegsinfektion (UE) und Genitalinfektion (UE)</i></p> <p>Für die Endpunkte Harnwegsinfektion (UE) und Genitalinfektion (UE) liegen keine geeigneten Daten vor, da nicht schwerwiegende UE in der Studie nicht systematisch erfasst wurden und bekannt ist, dass diese Ereignisse mehrheitlich der Kategorie nicht schwerwiegende Nebenwirkungen zuzuordnen sind.</p> <p><i>Diabetische Ketoazidosen</i></p> <p>Für den Endpunkt diabetische Ketoazidosen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUE)</i></p> <p>Im Detail zeigt sich bei den spezifischen SUE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ereignissen oder Schlaganfällen standen, sowie nicht-schwerwiegende UE, die zu Amputationen führten.</p> <p>5.1. Keine neuen Sicherheitssignale</p> <p>Das Sicherheitsprofil von Dapagliflozin ist in früheren Studien umfassend bewertet und in Verfahren zur frühen Nutzenbewertung beurteilt worden (G-BA, 2019a; G-BA, 2021; G-BA, 2022a). Die Erfassung der UE im Rahmen der Studie DELIVER wurde in enger Abstimmung mit den Zulassungsbehörden als ausreichend bewertet (European Medicines Agency (EMA), 2022b).</p> <p>Aus den Daten der Studie DELIVER ergeben sich ebenfalls keine neuen Sicherheitssignale. Insbesondere das SUE-Sicherheitsprofil unterscheidet sich nicht in substantieller Weise bei Patient:innen mit und ohne Diabetes (European Medicines Agency (EMA), 2022a).</p> <p>Die Erfassung der UE stellt aus Sicht von AstraZeneca eine ausreichende Dokumentation der Sicherheit dar. Infolgedessen hat auch die EMA auf Basis der in der Studie DELIVER erhobenen UE die Zulassung für Herzinsuffizienz empfohlen und keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt (European Medicines Agency (EMA), 2022a).</p>	<p><i>COVID-19 (SUE)</i></p> <p>Im Detail zeigt sich bei den spezifischen SUE COVID-19 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dapagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>5.2. COVID-19 SUE</p> <p>Gemäß den Bestimmungen des Studienprotokolls wurde eine Coronavirus-Erkrankung 2019 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) unabhängig vom Schweregrad als SUE gezählt, um die Erhebung von notwendigen Informationen zu gewährleisten. Somit werden auch milde Verläufe der COVID-19 als SUE gewertet. Eine Unterscheidung dieser Ereignisse nach mild/moderat/schwer liefert dementsprechend eine geeignetere Differenzierung des Schweregrades.</p> <p>Von den insgesamt 316 aufgetretenen COVID-19-assoziierten Ereignissen im Dapagliflozin+SoC-Arm bzw. 277 COVID-19-assoziierten Ereignissen im Placebo+SoC-Arm wurden 111 (35,1%) bzw. 77 (27,8%) als mild eingestuft, 96 (30,4%) bzw. 83 (30,0%) als moderat und 109 (34,5%) bzw. 117 (42,2%) als schwer. Somit haben sich zwar im Dapagliflozin+SoC-Arm mehr Patient:innen mit COVID-19 angesteckt, der Verlauf der Erkrankung verlief dagegen milder gegenüber Placebo+SoC.</p> <table border="1" data-bbox="293 1232 1171 1337"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 1232 584 1337">Endpunkt</th> <th data-bbox="584 1232 887 1337">Dapagliflozin+SoC n/N (%)</th> <th data-bbox="887 1232 1171 1337">Placebo+SoC n/N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="293 1337 1171 1396">COVID-19-assoziierte Ereignisse</td> </tr> </tbody> </table>		Endpunkt	Dapagliflozin+SoC n/N (%)	Placebo+SoC n/N (%)	COVID-19-assoziierte Ereignisse			
Endpunkt	Dapagliflozin+SoC n/N (%)	Placebo+SoC n/N (%)						
COVID-19-assoziierte Ereignisse								

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<table border="1" data-bbox="288 528 1171 834"> <tr> <td>Gesamt</td> <td>316/3.131 (10,1)</td> <td>277/3.132 (8,8)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Schweregrad</td> </tr> <tr> <td>Mild</td> <td>111/316 (35,1)</td> <td>77/277 (27,8)</td> </tr> <tr> <td>Moderat</td> <td>96/316 (30,4)</td> <td>83/277 (30,0)</td> </tr> <tr> <td>Schwer</td> <td>109/316 (34,5)</td> <td>117/277 (42,2)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">COVID-19: Coronavirus-Erkrankung 2019; SoC: Standard of Care</td> </tr> </table> <p data-bbox="288 906 1171 1362">Hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) zeigen sich für die PT COVID-19 (RR [95%-KI]: 0,93 [0,61; 1,43]) und COVID-19-Lungenentzündung (RR [95%-KI]: 0,86 [0,61; 1,23]) jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, jedoch numerische Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC. Dies ist konsistent zu den Ergebnissen der Studie DARE-19, in der Dapagliflozin zur Behandlung von COVID-19 bei hospitalisierten Patient:innen mit kardiom metabolischen Risikofaktoren geprüft wurde. Hier zeigten sich bei allen primären und sekundären Endpunkten numerische Vorteile für Dapagliflozin (Kosiborod et al., 2021). Darüber hinaus ist kein biologischer Zusammenhang zwischen dem Wirkmechanismus von Dapagliflozin</p>		Gesamt	316/3.131 (10,1)	277/3.132 (8,8)	Schweregrad			Mild	111/316 (35,1)	77/277 (27,8)	Moderat	96/316 (30,4)	83/277 (30,0)	Schwer	109/316 (34,5)	117/277 (42,2)	COVID-19: Coronavirus-Erkrankung 2019; SoC: Standard of Care			
Gesamt	316/3.131 (10,1)	277/3.132 (8,8)																			
Schweregrad																					
Mild	111/316 (35,1)	77/277 (27,8)																			
Moderat	96/316 (30,4)	83/277 (30,0)																			
Schwer	109/316 (34,5)	117/277 (42,2)																			
COVID-19: Coronavirus-Erkrankung 2019; SoC: Standard of Care																					

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19-Verläufe bekannt.</p> <p>Zusätzlich sollte berücksichtigt werden, dass der Status der COVID-19-Pandemie durch die Weltgesundheitsorganisation inzwischen für beendet erklärt wurde (World Health Organization (WHO), 2023).</p> <p>5.3. Fazit zur Erhebung der UE</p> <p>Es zeigen sich keine neuen Sicherheitssignale in der Studie DELIVER. Der Nachteil bezüglich der COVID-19 SUE ist vollständig auf die Erhebungsart der COVID-19-assoziierten Ereignisse zurückzuführen und dementsprechend nicht relevant.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die vollständig erhobenen SUE nach SOC/PT zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin hinsichtlich der SOC Herzerkrankungen (RR: 0,91 [0,83; 1,00]; 0,0453), dem PT Herzinsuffizienz (RR [95%-KI]: 0,82 [0,71; 0,94]) sowie für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (RR [95%-KI]: 0,59 [0,45; 0,76]). Insbesondere für die SOC</p>	<p>In der Kategorie Nebenwirkungen liegen für die Gesamtraten der SUE und für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen vor.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ergibt sich ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.</p> <p>Für den Endpunkt COVID-19 (SUE) kann aufgrund der Art der Erhebung kein Schaden abgeleitet werden. Vielmehr zeigen die Daten, dass COVID-19 bei den Patient:innen im Dapagliflozin+SoC-Arm milder verlaufen ist als im Vergleichsarm.</p>	
<p>I.36, Z. 23f</p> <p>I.38, Z. 12ff</p>	<p>6. Berücksichtigung der kombinierten Endpunkte und Hospitalisierung aus jeglichem Grund und Ableitung eines Belegs für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>Position des IQWiG: <i>„Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.“</i></p> <p><i>„Der kombinierte Endpunkt zur kardiovaskulären Morbidität wird in seiner vorliegenden Operationalisierung nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Der kombinierte Endpunkt umfasst die Komponenten kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz. Diese Operationalisierung bildet die</i></p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p><i>Gesamtmortalität und ergänzend dargestellt kardiovaskulärer Tod</i></p> <p>Weder für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ noch für den ergänzend dargestellten Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i></p> <p>Bei den Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz in der Regel bei einer Verschlechterung der Symptomatik wegen ihrer Herzinsuffizienz Erkrankung. Daher kann</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.42 Z. 9 ff	<p><i>kardiovaskuläre Morbidität nur eingeschränkt ab, da nicht tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle von diesem Endpunkt nicht erfasst werden. Tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle sind im Gegensatz dazu über die kardiovaskuläre Mortalität abgebildet.“</i></p> <p><i>„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.</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Allerdings kann das Ausmaß der beobachteten Effekte in der Gesamtpopulation aufgrund der bestehenden Unsicherheiten nicht quantifiziert werden.“</i></p> <p>Position von AstraZeneca:</p> <p>6.1. Die kombinierten Endpunkte sind zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen</p> <p>6.2. Die Hospitalisierung aus jeglichem Grund ist patientenrelevant und für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen</p>	<p>eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz im vorliegenden Fall als Annäherung an den klinischen Zustand einer Symptomverschlechterung angesehen werden. Damit gibt der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ Rückschlüsse auf die krankheitsspezifische Morbidität und wird in diesem speziellen Fall herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ für die Zeit bis zum ersten Ereignis zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Für die frühe Nutzenbewertung ist die Operationalisierung über die Zeit bis zum ersten Ereignis führend. Für die ergänzend dargestellte Operationalisierung „inklusive wiederholter Ereignisse“ zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.</p> <p><i>Gesamthospitalisierung</i></p> <p>Der Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ wurde als Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung jeglicher Ursache und als Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (erste und wiederholte) erhoben. Für die frühe Nutzenbewertung ist die Operationalisierung über die Zeit bis zum ersten Ereignis führend.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6.3. Ergebnisse der Studie DELIVER bestätigen die statistisch signifikanten Vorteile der Dapagliflozin-Behandlung</p> <p>6.4. Signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC hinsichtlich SUE unter Ausschluss milder/moderater COVID-19-assoziiertes Ereignisse ist zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen</p> <p>6.5. Fazit: Ableitung eines Belegs für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>6.1. Die kombinierten Endpunkte sind zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen</p> <p>Der primäre kombinierte Endpunkt der Studie DELIVER aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz wurde vom IQWiG ebenso wenig wie die weiteren kombinierten Morbiditätsendpunkte zur Zusatznutzenableitung herangezogen. Der primäre Endpunkt bildet laut IQWiG die kardiovaskuläre Morbidität nur eingeschränkt ab. Aus Sicht von AstraZeneca ist die Nichtberücksichtigung nicht nachvollziehbar, da die Einzelkomponenten neben der Mortalität patientenrelevante Aspekte der Morbidität abbilden. Die Patientenrelevanz der</p>	<p>Beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ für die Zeit bis zum ersten Ereignis zeigt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dapagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.</p> <p><i>Myokardinfarkt und Schlaganfall</i></p> <p>Bei den Endpunkten „Myokardinfarkt“ und „Schlaganfall“ zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Zum Endpunkt „notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz“</i></p> <p>Der Endpunkt wird nicht per se als patientenrelevant erachtet. Patientenrelevante Endpunkte, die sich aus diesem Endpunkt ergeben, sind z. B. Symptome einer Herzinsuffizienz oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kombinierten Endpunkte ergibt sich aus der jeweiligen Patientenrelevanz der Einzelkomponenten (AstraZeneca GmbH, 2023a).</p> <p>6.2. Die Hospitalisierung aus jeglichem Grund ist patientenrelevant und für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen</p> <p>AstraZeneca begrüßt die Berücksichtigung der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zur Ableitung eines Zusatznutzens durch das IQWiG. Durch jede Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung bzw. Rehospitalisierung verschlechtert sich neben der Symptomatik, körperlichen Belastbarkeit und Lebensqualität maßgeblich auch die Prognose der betroffenen Patient:innen (Shah et al., 2017; Huusko et al., 2020; Lahoz et al., 2020).</p> <p>Jedoch sollte auch die Hospitalisierung aus jeglichem Grund zur Bewertung herangezogen werden. Mit zunehmender LVEF steigt auch der proportionale Beitrag an nicht-kardialen und nicht-Herzinsuffizienz-Ereignissen zu Hospitalisierungen (Kataria & van Spall, 2022). Bei HFpEF-Patient:innen liegen in über einem Drittel der Rehospitalisierungen kardiovaskuläre Ursachen zugrunde, circa ein Viertel sind Herzinsuffizienz-bedingt (Cheng et al., 2014). In der Studie DELIVER waren die Hospitalisierungen aus jeglichem Grund,</p>	<p><i>Gesamthospitalisierung</i></p> <p>Der Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ wurde als Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung jeglicher Ursache und als Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (erste und wiederholte) erhoben. Für die frühe Nutzenbewertung ist die Operationalisierung über die Zeit bis zum ersten Ereignis führend.</p> <p>Beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ für die Zeit bis zum ersten Ereignis zeigt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dapagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die im Dapagliflozin+SoC-Arm auftraten, zu 40,7% auf kardiale und zu 59,3% auf nicht-kardiale Ursachen (am häufigsten Infektionen, das Nervensystem, respiratorische und renale Gründe betreffend) zurückzuführen (Vaduganathan et al., 2023).</p> <p>Der Endpunkt Hospitalisierung aus jeglichem Grund wurde vom IQWiG ohne Angabe von Gründen nicht berücksichtigt; die Ergebnisse wurden lediglich im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt. Aus Sicht von AstraZeneca ist dieser Endpunkt aus den folgenden Gründen für die Ableitung eines Zusatznutzens heranzuziehen: Eine stationäre Behandlung geht in der Regel mit einer für die Patient:innen spürbaren und somit patientenrelevanten Verschlechterung der Erkrankung einher. Das gilt insbesondere für eine ältere Population, wie sie in der Studie DELIVER untersucht wurde. Darüber hinaus ermöglicht der Endpunkt Hospitalisierung aus jeglichem Grund eine umfassende Erfassung der allgemeinen Morbidität. Auch der G-BA zählt Hospitalisierungen in der vorliegenden Indikation zu den patientenrelevanten Endpunkten (G-BA, 2019b) und hat die Gesamthospitalisierung im Verfahren zu Empagliflozin in der HFpEF herangezogen (G-BA, 2022b).</p> <p>Eine Hospitalisierung, gleich welcher Ursache, stellt immer einen Einschnitt in den Alltag der Patient:innen dar und beeinträchtigt Wohlbefinden und Lebensqualität. Jegliche Hospitalisierung stellt</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine enorme Belastung der Patient:innen dar. Die Verringerung der Rate an Krankenhauseinweisungen wird entsprechend in der deutschen NVL als wichtiges Therapieziel ausgewiesen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a).</p> <p>6.3. Ergebnisse der Studie DELIVER bestätigen die statistisch signifikanten Vorteile der Dapagliflozin-Behandlung</p> <p>Sowohl für die Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aus jeglichem Grund als auch für die kombinierten kardiovaskulären Morbiditätsendpunkte zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC gegenüber Placebo+SoC.</p> <p>Somit ergeben sich Belege für einen beträchtlichen Zusatznutzen (AstraZeneca GmbH, 2023a):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aus jeglichem Grund (Ratenverhältnis [95% KI]: 0,90 [0,82; 0,98]) - Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz (HR [95% KI]: 0,87 [0,79; 0,96]) 	<p>Für die Kategorie Mortalität, beim Endpunkt „Gesamtmortalität“ und beim ergänzend dargestellten Endpunkt „kardiovaskuläre Mortalität“, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Kategorie Morbidität wird ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm beim Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ festgestellt. Beim Endpunkt Gesamthospitalisierung zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>Für die weiteren kombinierten Endpunkte der Kategorie Morbidität, „Myokardinfarkt“, jeweils in den Einzelkomponenten tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkt, sowie „Schlaganfall“, auch jeweils in den Einzelkomponenten tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfall ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte von Dapagliflozin bei der Vermeidung von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und bei der Verbesserung um $\geq 15\%$</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (HR [95% KI]: 0,80 [0,71; 0,91]) - Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (HR [95% KI]: 0,86 [0,78; 0,95]) <p>Die Vermeidung von Hospitalisierungen durch Dapagliflozin ist von hoher klinischer Relevanz für die Patient:innen und im Sinne der G-BA Verfahrensordnung (VerfO) als große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1, insbesondere als langfristige Abwesenheit von schwerwiegenden Symptomen und weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen nach 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO einzustufen.</p> <p>6.4. Signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC hinsichtlich SUE unter Ausschluss milder/moderater COVID-19-assoziiertes Ereignisse ist zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen</p>	<p>für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wird insgesamt ein geringer Zusatznutzen für Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken.</p> <p>Es bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Studienpopulation aufgrund des Einschlusskriteriums in Bezug auf erhöhte NT-proBNP-Werte als Bedingung für den Studieneinschluss. Es wurden 32 % der gescreenten Studienteilnehmer aufgrund zu niedriger NT-proBNP-Werte ausgeschlossen, obwohl das zugelassene Anwendungsgebiet keine Limitationen in Bezug auf NT-proBNP-Werte vorsieht.</p> <p>Darüber hinaus sollte die Studienmedikation, Dapagliflozin versus Placebo, zusätzlich zu einer medikamentösen Hintergrundtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz sowie weiterer Grunderkrankungen verabreicht werden, die laut Studienprotokoll nach dem besten Standard gemäß Leitlinien erfolgen sollte.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Da alle COVID-19-assoziierten Ereignisse laut Studienprotokoll der Studie DELIVER unabhängig vom Schweregrad als SUE gewertet wurden, wurde die Gesamtrate SUE ohne jegliche COVID-19-assoziierte Ereignisse bzw. ohne milde/moderate COVID-19-assoziierte Ereignisse berechnet, um eine Auswertung der SUE-Gesamtrate unter Ausschluss des Einflusses der milden bzw. moderaten COVID-19-assoziierten Ereignisse zu ermöglichen (AstraZeneca GmbH, 2023a). Hinsichtlich der SUE unter Ausschluss der COVID-19-assoziierten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,94 [0,89; 0,99]). Hinsichtlich der SUE unter Ausschluss der milden/moderaten COVID-19-assoziierten Ereignisse zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,94 [0,89; 1,00]). Es ergibt sich somit ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>6.5. Fazit: Ableitung eines Belegs für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>Die Studie DELIVER ist für die Ableitung von Zusatznutzenaussagen geeignet, bei denen die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Beleg eingestuft werden kann. Bei der Studie handelt es sich um eine multizentrische (353 Zentren mit über 6.200 Patient:innen),</p>	<p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird der Behandlung der Komorbiditäten eine besondere Bedeutung beigemessen. Bereits zu Studienbeginn bestand bei 22 % der Patientinnen und Patienten ein unzureichend eingestellter Blutdruck. Es ist unklar, inwiefern bei diesen Personen eine optimale Einstellung des Blutdrucks im Studienverlauf insbesondere im Vergleichsarm erreicht werden konnte.</p> <p>Hinsichtlich der antidiabetischen Behandlung während der Studie wird festgestellt, dass aufgrund des Ausschlusses von SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm und des geringen Einsatzes von GLP-1-Rezeptoragonisten mit < 5 % auch die leitliniengerechte Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 während der Studie mit Unsicherheiten behaftet ist. Insgesamt wird bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen.</p> <p>Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Die Gesamtbeobachtungsdauer betrug in jeder Behandlungsgruppe insgesamt etwa 7.000 Patientenjahre mit einer medianen Behandlungsdauer von 26,9 Monaten im Dapagliflozin+SoC-Arm bzw. 27,0 Monaten im Placebo+SoC-Arm. Damit liegt Evidenz über knapp 14.000 Patientenjahre vor. Für den Großteil der Endpunkte innerhalb der Wirksamkeitsanalysen sowie zur Sicherheit zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC mit p-Wert <0,001:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zum ersten Erreichen des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz: Hazard Ratio (HR): 0,82 [0,73; 0,92]; 0,0008 - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz: HR: 0,77 [0,67; 0,89]; 0,0004 - Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz: Ratenverhältnis: 0,72 [0,60; 0,85]; 0,0002 - Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz: HR: 0,80 [0,71; 0,91]; 0,0004 	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - KCCQ-OSS: Mittelwertdifferenz (MWD): 1,75 [1,12; 2,38]; <0,0001 - KCCQ-TSS: MWD: 2,02 [1,33; 2,72]; <0,0001 - KCCQ-TSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis Monat 8): RR: 0,70 [0,61; 0,82]; <0,0001 - KCCQ-TSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis zur Studienabschlussvisite): RR: 0,79 [0,70; 0,90]; 0,0005 - KCCQ-CSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis Monat 8): RR: 0,74 [0,63; 0,86]; <0,0001 - Gesamtrate UE: RR: 0,94 [0,91; 0,97]; 0,0003 - SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUE): RR: 0,59 [0,45; 0,76]; <0,0001 <p>Bei vielen weiteren Endpunkten der Studie zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC mit einem p-Wert <0,01. Diese Effekte zeigen sich auch konsistent über die dargestellten Subgruppen.</p> <p>Kritikpunkte des IQWiG, die zur Herabstufung der Aussagekraft führen, können ebenfalls widerlegt werden (siehe Abschnitt 1 bis 3</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Stellungnahme), sodass die Ableitung eines Belegs gerechtfertigt ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Vermeidung von Hospitalisierungen und insbesondere bei HFpEF-Patient:innen auch wiederkehrenden Hospitalisierungsereignissen, ist im Rahmen der Nutzenbewertung ein besonderer Stellenwert zuzuschreiben, da jedes Ereignis potenziell das Fortschreiten der Erkrankung impliziert sowie die Lebensqualität der Patient:innen beeinträchtigt. Dies sollte bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p> <p>In der Studie DELIVER zeigen sich in der Gesamtschau patientenrelevante Vorteile einer Behandlung mit Dapagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen sowie der Begleitsymptome zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos, bei einer Vielzahl von patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere:</p>	<p>In der Kategorie Mortalität zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Vermeidung von Todesfällen.</p> <p>In der Kategorie Morbidität für die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ergibt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Dapagliflozin gegenüber dem Kontrollarm. Bei der Gesamthospitalisierung und den kardiovaskulären Morbiditätsendpunkten Myokardinfarkt und Schlaganfall zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Dapagliflozin.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergaben sich für die Gesamtraten der SUE und für den Abbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>Es bestehen Unsicherheiten bei der Selektion der Patienten mit erhöhten NT-proBNP-Werten. Insgesamt wird bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen,</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">- eine signifikante Verbesserung des primären kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz von beträchtlichem Ausmaß (HR [95%-KI]: 0,82 [0,73; 0,92]);- eine signifikante Reduktion der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (HR [95%-KI]: 0,77 [0,67; 0,89]), sowie der Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,72 [0,60; 0,85]), bei denen auch wiederkehrende Ereignisse berücksichtigt werden, von erheblichem Ausmaß;- eine signifikante Reduktion der Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aus jeglichem Grund (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,90 [0,82; 0,98]) von beträchtlichem Ausmaß;	<p>allerdings verbleiben auch diesbezüglich Unsicherheiten. Daher wird die Aussagesicherheit in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte bei der Vermeidung von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten wird insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Dapagliflozin abgeleitet.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">- sowie eine für die Patient:innen in der vorliegenden Indikation bisher nicht gezeigte deutliche und spürbare Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in allen Dimensionen des validierten Fragebogens KCCQ von beträchtlichem Ausmaß, beispielsweise für den Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung des KCCQ-OSS um 15 Punkte (RR [95%-KI]: 1,13 [1,04; 1,23] und für den Anteil an Patient:innen mit einer Verschlechterung des KCCQ-OSS um 15 Punkte (RR [95%-KI]: 0,84 [0,71; 0,99]) zum präspezifizierten Zeitpunkt zu Monat 8.	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">- Darüber hinaus zeigen sich klinisch relevante, statistisch signifikante Vorteile beim patientenberichteten Gesundheitszustand, gemessen am Anteil der Patient:innen ohne Verschlechterung im PGIS (RR [95%-KI]: 1,03 [1,01; 1,06]) und am Anteil der Patient:innen mit Verbesserung der EQ-5D VAS um 15 Punkte (RR [95%-KI]: 1,12 [1,01; 1,25]). Letzteres ist besonders bemerkenswert, da bisher noch in keinem Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation Herzinsuffizienz ein Zusatznutzen für den Endpunkt EQ-5D VAS gezeigt werden konnte. <p>Gemäß Verfahrensordnung des G-BA wird demnach gegenüber der zVT eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierlevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine für die Patient:innen spürbare Linderung der Erkrankung, sowie eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen. Für die Behandlung mit Dapagliflozin ergibt sich daher im Vergleich zur zVT insgesamt ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>7. Entwurf der Benennung der Arzneimittel gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V mit neuen Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie mit Dapagliflozin eingesetzt werden können</p> <p>Position des G-BA:</p> <p><i>„Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Dapagliflozin zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 % bei Erwachsenen eingesetzt werden können:</i></p> <p><i>Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HfmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)</i></p> <p><i>– Empagliflozin (Jardiance)“</i></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Position von AstraZeneca:</p> <p>D. 7.1. Anforderungen an die Benennung einer Kombinationstherapie gem. § 35a Abs. 3 S. 4 SGB V</p> <p>E. 7.2. Die Kombinationsbenennung durch den G-BA dient als Grundlage für die Erhebung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V. In praktischer Hinsicht wäre die Erhebung des Kombinationsabschlages auf der Grundlage des Beschlussentwurfes des G-BA zu Dapagliflozin in der Indikation HFpEF nicht möglich.</p> <p>Der G-BA hat mit der Nutzenbewertung des IQWiG am 1. Juni 2023 einen Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Abs. 3 S. 4 SGB V für Dapagliflozin im Anwendungsgebiet HFpEF veröffentlicht. Als Kombinationstherapie benennt der G-BA Empagliflozin. Nach Auffassung von AstraZeneca widerspricht die Benennung von Empagliflozin als Kombinationstherapie zu Dapagliflozin den gesetzlichen Anforderungen gem. § 35a Abs. 3 S. 4 SGB V. Im Einzelnen:</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>7.1. Anforderungen an die Benennung einer Kombinationstherapie gem. § 35a Abs. 3 S. 4 SGB V</p> <p>Rechtsgrundlage einer Benennung ist § 35a Abs. 3 S. 4 SGB V. Die Regelung lautet wie folgt:</p> <p><i>„In dem Beschluss benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, es sei denn, der Gemeinsame Bundesausschuss hat nach Absatz 1d Satz 1 festgestellt, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt; bis zum 12. November 2022 bereits gefasste Beschlüsse sind bis zum 1. Mai 2023 entsprechend zu ergänzen.“</i></p> <p>a) Danach unterliegen Arzneimittel, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Dapagliflozin eingesetzt werden, dem Kombinationsabschlag. Eine „Kombinationstherapie“ ist nach ihrem Wortsinn eine Therapie, bei der mehrere Arzneimittel im Rahmen einer Therapie</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(kombiniert) eingesetzt werden. Kennzeichnend für eine Kombination ist, dass die Reihenfolge, in der Arzneimittel eingesetzt werden können, grundsätzlich unberücksichtigt bleibt. Da der Gesetzgeber in §§ 35a Abs. 3 S. 4, 130e SGB V ausdrücklich „Kombinationstherapien“ geregelt hat, sind vom Wortlaut der Regelung ausschließlich Arzneimittel umfasst, die gemäß arzneimittelrechtlicher Zulassung ausdrücklich in einer Kombination eingesetzt werden. Maßgebend ist damit, dass das Arzneimittel gem. der in Ziffer 4.1 der Fachinformation zugelassenen Anwendungsgebiete ausdrücklich „in Kombination“ mit einem anderen Arzneimittel eingesetzt wird.</p> <p>§ 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V setzt weiter voraus, dass die Wirkstoffe aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombination eingesetzt werden. Die Zulassung des bewerteten Arzneimittels selbst muss damit die Kombination der Wirkstoffe begründen bzw. selbst veranlassen. Die Zulassungen müssen nach dem Wortlaut des § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V den kombinierten Einsatz der Wirkstoffe ausdrücklich vorsehen, da die Kombination ansonsten nicht aufgrund der Zulassung eingesetzt wird. Maßgebend sind insoweit die Vorgaben der Fachinformationen, welche die zulassungsrechtlichen Vorgaben für die Anwendung von Arzneimitteln enthalten. Die Fachinformationen von Dapagliflozin und Empagliflozin enthalten keine Regelungen oder Empfehlungen zu einem kombinierten Einsatz beider Wirkstoffe. Damit liegen die</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Voraussetzungen für eine Kombinationsbenennung von Dapagliflozin mit Empagliflozin gem. § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V nicht vor.</p> <p>b) Es ist auch mit dem Sinn und Zweck der §§ 35a Abs. 3 S. 4, 130e SGB V unvereinbar, Dapagliflozin in Kombination mit Empagliflozin dem Kombinationsabschlag zu unterwerfen. Der Sinn und Zweck ergibt sich vornehmlich aus den Gesetzesmaterialien. Die Regelung zum Kombinationsabschlag war bereits im Kabinettsentwurf des GKV-FinStG enthalten (Deutscher Bundestag, 2022).</p> <p>Zur Begründung heißt es dort u. a.:</p> <p><i>„Die Einführung des Kombinationsabschlages auf den Erstattungsbetrag führt abhängig vom Ergebnis der Erstattungsbetragsverhandlung mittelfristig zu Einsparungen von rund 185 Mio. Euro“ (Seite 5 Kabinettsentwurf)</i></p> <p><i>„Dieser Kombinationsabschlag ist zur Sicherstellung der finanziellen Stabilität der GKV erforderlich und fällt zusätzlich zum Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 S. 1 und Abs. 1b an. Denn die Ausgabendynamik im Arzneimittelbereich wird nicht nur durch die hohen Preise einzelner Wirkstoffe bestimmt, sondern auch durch den Einsatz mehrerer Arzneimittel. Dieser additive Einsatz von</i></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>mehreren Arzneimitteln ist fester Bestandteil der Arzneimitteltherapie, insbesondere im Rahmen der Behandlung von Krebserkrankungen.“ (Seite 48/49 Kabinettsentwurf)</i></p> <p><i>„Während fixe Kombinationen (mehrere Wirkstoffe in einer Arzneimittelpackung) bereits zusammen nach § 35a bewertet werden und dafür nur ein Erstattungsbetrag nach § 130b vereinbart wird, summieren sich die Erstattungsbeträge der einzelnen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in freier Kombination auf, ohne dass hinreichende Evidenz zum Nutzen dieser Arzneimittelkombination des Anteils eines Kombinationspartners am Therapieerfolg regelhaft vorhanden wäre.“ (Seite 49 Kabinettsentwurf)</i></p> <p><i>„Es ist daher zur Gewährleistung der finanziellen Stabilität der GKV erforderlich, dass die Solidargemeinschaft beim Einsatz von freien Kombinationstherapien mit geringeren Gesamtkosten belastet wird, als der Summe der Erstattungsbeträge bei einer Anwendung in der Monotherapie.“ (Seite 49 Kabinettsentwurf)</i></p> <p>Zusammengefasst sollen freie Kombinationen zu geringeren Gesamtkosten führen, da (i) keine Evidenz zum Nutzen dieser Kombinationen vorliege und (ii) es an einer Evidenz zum Nutzen des Kombinationspartners am Therapieerfolg fehle. Schließlich: (iii) Gegenstand des Kombinationsrabattes sollen Arzneimittel sein, bei</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>denen die einzelnen Wirkstoffe hohe Preise haben, insbesondere Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen.</p> <p>Die Begründung unter (i) ist im Ausgangspunkt kaum nachvollziehbar: der Nutzen eines Arzneimittels ist durch die arzneimittelrechtliche Zulassung belegt (§ 92 Abs. 2 S. 11 SGB V). Da die Kombinationsbenennung gem. § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V auf der Grundlage der arzneimittelrechtlichen Zulassung erfolgt, ist deren Nutzen durch diese Zulassungen auch belegt.</p> <p>Die Begründung unter (ii) zeigt hingegen, dass Dapagliflozin vom Sinn und Zweck der Regelungen zum Kombinationsabschlag nicht erfasst wird: Eine kombinierte Behandlung mit zwei SGLT-2-Inhibitoren ist unter klinischen Gesichtspunkten nicht zu rechtfertigen. Ein solcher kombinierter Einsatz wird weder in den Leitlinien medizinischen Fachgesellschaften empfohlen, noch ist ein kombinierter Einsatz Gegenstand der ärztlichen Praxis. Und dies aus guten Gründen: die Kombination von zwei SGLT-2-Inhibitoren ist faktisch einer Dosisverdoppelung gleichzusetzen, welche den Patienten einem unbekanntem, in der ärztlichen Praxis nicht zu rechtfertigenden Nebenwirkungsrisiko aussetzen würde. Damit würde die Gabe von zwei SGLT-2-Inhibitoren dem Grundsatz des <i>primum non nocere</i> widersprechen.</p> <p>Schließlich zielen die Regelungen zum Kombinationsrabatt auf Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die ein hohes Preisniveau</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>haben (iii). Die Gesetzesbegründung geht davon aus, dass sowohl das bewertete Arzneimittel als auch das potenzielle Kombinationsprodukt ein hohes Preisniveau haben müssen, um den Kombinationsrabatt zu rechtfertigen. Auch diese Voraussetzungen sind weder bei Empagliflozin noch bei Dapagliflozin erfüllt, da sich die Jahrestherapiekosten auf unter EUR 1.000,00 belaufen und damit nicht als hochpreisig einzustufen sind.</p> <p>c) Die Zielsetzung der Regelungen zum Kombinationsabschlag lassen sich darüber hinaus aus gesundheitspolitischen Diskussionen ableiten, die bereits seit mehreren Jahren geführt werden. Diese gesundheitspolitischen Diskussionen werden exemplarisch in der Stellungnahme des GKV-Spitzenverbandes zum GKV-FinStG vom 23. September 2022 zum Ausdruck gebracht (GKV-Spitzenverband, 2022).</p> <p>Der GVK-Spitzenverband führt unter Verweis auf den DAK AMNOG-Report 2022 aus, dass sich für den Umsatz mit AMNOG-Arzneimitteln, die explizit für einen Einsatz in Kombination zugelassen seien, von 2019 auf 2020 ein Anstieg von 32 % ergeben habe. Der Umsatzanteil der Orphan-Arzneimittel in Kombination sei sogar um mehr als 50 % gestiegen. Der AMNOG-Report der DAK</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>behandelt in dem Abschnitt, auf den GKV-SV in seiner Stellungnahme verweist, die Kombinationstherapien hochpreisiger Arzneimittel. Diese werden als Herausforderung für das Gesundheitssystem beschrieben, weil bei freien Kombinationstherapien häufig keine nutzenadäquate Erstattungsbeträge vereinbart werden könnten. In den Ausführungen des AMNOG-Reports der DAK wird dabei deutlich, dass die Herausforderung insbesondere im Bereich der Onkologie gesehen werden (Batram, 2022). Die Gesetzesbegründung greift diesen Ansatz ebenfalls auf, indem sie auf die hohen Preise einzelner Arzneimittel hinweist.</p> <p>Dapagliflozin gehört mit Jahrestherapiekosten von unter EUR 1.000,00 nicht in die Gruppe der hochpreisigen Kombinationstherapien, welche Adressat der Regelungen zum Kombinationsrabatt sind.</p> <p>d) Der G-BA führt in seinem Beschlussentwurf aus, dass die Benennung von Kombinationen weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum einschränken noch Aussagen zu der Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit treffen würden. Diese Ausführungen sind systematisch nicht nachvollziehbar:</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V wird Bestandteil der Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 SGB V. In den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 S. 1 SGB V trifft der G-BA Regelungen über die Gewähr für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten. Die Richtlinien sind in der vertragsärztlichen Versorgung bindend.</p> <p>Die Richtlinien des G-BA konkretisieren das allgemeine Gebot der Wirtschaftlichkeit gem. § 12 Abs. 1 SGB V. Dieses Wirtschaftlichkeitsgebot im weiteren Sinne gilt uneingeschränkt für alle Leistungsbereiche des SGB V. Das Wirtschaftlichkeitsgebot konkretisiert das gesamte Leistungs- und Verwaltungshandeln der Krankenversicherung und die Leistungsansprüche des einzelnen Versicherten. Gem. § 12 Abs. 1 SGB V sind sämtliche Leistungen, die die Kassen zu erbringen haben, unter eine Anforderungstria gestell: Sie müssen ausreichend, zweckmäßig und schließlich auch wirtschaftlich sein, wobei das Maß des Notwendigen nicht überschritten werden darf.</p> <p>Im Rahmen der Benennung von Kombinationstherapien ist das in § 12 Abs. 1 verankerte Wirtschaftlichkeitsgebot im weiteren Sinne damit zu berücksichtigen. Im konkreten Fall wirken sich die</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Konsequenzen des Wirtschaftlichkeitsgebotes unmittelbar aus, da der kombinierte Einsatz von zwei SGLT-2-Inhibitoren dem Stand der medizinischen Erkenntnisse widerspricht, da zwei Wirkstoffe aus der gleichen Wirkstoffklasse miteinander kombiniert werden. Für die Kombination zweier Arzneimittel einer Wirkstoffklasse fehlt es nicht nur an einer medizinischen Rationalen, eine solche Kombination ist vielmehr aus medizinischer Sicht ausdrücklich nicht geboten, weil die Kombination letztlich wie eine nicht geprüfte Dosiserhöhung wirkt, die dem Patienten einem unbekanntem Nebenwirkungsrisiko aussetzt. Insofern unterscheidet sich die Situation von der Kombination mehrerer Wirkstoffe mit unterschiedlichen Wirkmechanismen. Bei einer solchen Kombination ist die regelmäßige Erwartung, dass die unterschiedlichen Wirkmechanismen den Therapieerfolg insgesamt verbessern. Die Kombination von zwei SGLT-2-Inhibitoren entspricht hingegen nicht den Anforderungen an eine zweckmäßige Versorgung im Sinne des § 12 SGB V.</p> <p>7.2. Die Kombinationsbenennung durch den G-BA dient als Grundlage für die Erhebung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V. In praktischer Hinsicht wäre die Erhebung des Kombinationsabschlages auf der Grundlage</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des Beschlusentwurfes des G-BA zu Dapagliflozin in der Indikation HFpEF nicht möglich.</p> <p>Dapagliflozin ist für die Anwendungsgebiete Diabetes, Herzinsuffizienz und chronische Nierenerkrankung zugelassen. Dapagliflozin wird dabei in der Regel bei Patienten eingesetzt, die häufig mehrerer dieser Erkrankungen gleichzeitig haben. In der Verordnungsrealität ist daher keine klare Abgrenzung möglich, für welches Anwendungsgebiet Dapagliflozin konkret vom Arzt verordnet worden ist. Hinzu kommt, dass der G-BA für einen Großteil der zugelassenen Population von Dapagliflozin einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt hat (G-BA, 2021; G-BA, 2022a). In den Anwendungsgebieten, in denen ein beträchtlicher Zusatznutzen durch den G-BA festgestellt wurde, fällt der Kombinationsabschlag gem. § 35a Abs. 1d i.V.m. § 130e SGB V nicht an. Da eine trennscharfe Zuordnung der Verordnungen zu den zugelassenen Anwendungsgebieten nicht möglich ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein Kombinationsabschlag auch in Anwendungsgebieten mit einem beträchtlichen Zusatznutzen erhoben würde. Damit würde die Kombinationsbenennung gegen § 35a Abs. 3 S. 2 i.V.m. § 35a Abs. 1c SGB V verstoßen, wonach der Kombinationsrabatt bei Arzneimitteln mit beträchtlichem Zusatznutzen ausgeschlossen ist.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: - Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt	

Anhang 1 – Ergebnistabellen

Tabelle 1: Anpassung der Hintergrundmedikation während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Hintergrundmedikation	Dapagliflozin+SoC n/N (%)	Placebo+SoC n/N (%)
Begleitmedikation zu Studienbeginn		
ACEi/ARB	2.262/3.131 (72,2)	2.281/3.132 (72,8)
ARNI	165/3.131 (5,3)	136/3.132 (4,3)
Beta Blocker	2.592/3.131 (82,8)	2.585/3.132 (82,5)
Diuretika	2.793/3.131 (89,2)	2.787/3.132 (89,0)
MRA	1.340/3.131 (42,8)	1.327/3.132 (42,4)
Begleitmedikation im Verlauf der Studie		
ACEi/ARB	2.394/3.131 (76,5)	2.451/3.132 (78,3)
ARNI	248/3.131 (7,9)	262/3.132 (8,4)
Beta Blocker	2.718/3.131 (86,8)	2.725/3.132 (87,0)
Diuretika	2.885/3.131 (92,1)	2.923/3.132 (93,3)
MRA	1.560/3.131 (49,8)	1.624/3.132 (51,9)
Anteil der Patient:innen mit Anpassung der Dosis während der Studie		
ACEi/ARB	335/2.262 (14,8)	344/2.281 (15,1)
ARNI	38/165 (23,0)	18/136 (13,2)
Beta Blocker	439/2.592 (16,9)	465/2.585 (18,0)
Diuretika	688/2.793 (24,6)	759/2.787 (27,2)
MRA	182/1.340 (13,6)	181/1.327 (13,6)
Anteil der Patient:innen mit Erhöhung der Dosis während der Studie		
ACEi/ARB	151/2.262 (6,7)	177/2.281 (7,8)
ARNI	20/165 (12,1)	6/136 (4,4)
Beta Blocker	211/2.592 (8,1)	238/2.585 (9,2)
Diuretika	464/2.793 (16,6)	575/2.787 (20,6)
MRA	98/1.340 (7,3)	103/1.327 (7,8)
Anteil der Patient:innen mit Reduktion der Dosis während der Studie		
ACEi/ARB	195/2.262 (8,6)	182/2.281 (8,0)
ARNI	22/165 (13,3)	12/136 (8,8)
Beta Blocker	262/2.592 (10,1)	260/2.585 (10,1)
Diuretika	366/2.793 (13,1)	352/2.787 (12,6)
MRA	95/1.340 (7,1)	90/1.327 (6,8)
Anteil der Patient:innen mit Neuinitiierung der Begleitmedikation während der Studie		
ACEi/ARB	132/869 (15,2)	170/851 (20,0)

Hintergrundmedikation	Dapagliflozin+SoC n/N (%)	Placebo+SoC n/N (%)
ARNI	83/2.966 (2,8)	126/2.996 (4,2)
Beta Blocker	126/539 (23,4)	140/547 (25,6)
Diuretika	92/338 (27,2)	136/345 (39,4)
MRA	220/1.791 (12,3)	297/1.805 (16,5)

ACEi: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACEi	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor
ARB	Angiotensinrezeptorblocker
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019)
CSS	Clinical Summary Score
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D	Euro Quality of Life 5 Dimensions
EQ-5D VAS	Euro Quality of Life 5 Dimensions – visuelle Analogskala
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HF	Herzinsuffizienz (heart failure)
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (heart failure with mildly reduced ejection fraction)
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (heart failure with preserved ejection fraction)
HfrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (heart failure with reduced ejection fraction)
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last observation carried forward
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MRA	Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist
MWD	Mittelwertdifferenz
NRI	Non-Responder-Imputation
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

Abkürzung	Bedeutung
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OSS	Overall Summary Score
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PRO	Patient-Reported Outcomes
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter-2
SoC	Standardbehandlung (Standard of Care)
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
TSS	Total Symptom Score
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WOFC	Worst observation carried forward
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

1. Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Ferreira, J. P., Bocchi, E., Böhm, M., et al 2021. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 385(16), 1451-61.
2. Anker, S. D., Usman, M. S., Anker, M. S., Butler, J., Böhm, M., Abraham, W. T., et al 2023. Patient Phenotype Profiling in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction to Guide Therapeutic Decision Making A Scientific Statement of the Heart Failure Association (HFA) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur J Heart Fail*, n/a(n/a).
3. AstraZeneca GmbH. 2023a. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dapagliflozin (Forxiga®). Modul 4 A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6446/2023_02_17_Modul4A_Dapagliflozin.pdf [Zugriff am: 07.06.2023]
4. AstraZeneca GmbH. 2023b. Zusatzanalysen Stellungnahme DELIVER.
5. Batram, M., Witte, Julian, Greiner, Wolfgang, Gensorowsky, Daniel. 2022. AMNOG-Report 2022. Verfügbar unter: <https://www.dak.de/dak/download/report-2524570.pdf> [Zugriff am: 22.06.2023]
6. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2021a. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage, Version 3. DOI: 10.6101/AZQ/000482. <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-006l_s3_Chronische_Herzinsuffizienz_2021-09_01.pdf [Zugriff am: 16.12.2022]
7. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2021b. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Teilpublikation, 2. Auflage Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-2aufl-vers1.pdf> [Zugriff am: 22.06.2022]
8. Cheng, R. K., Cox, M., Neely, M. L., Heidenreich, P. A., Bhatt, D. L., Eapen, Z. J., et al 2014. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J*, 168(5), 721-30.
9. Chioncel, O., Lainscak, M., Seferovic, P. M., Anker, S. D., Crespo-Leiro, M. G., Harjola, V. P., et al 2017. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*, 19(12), 1574-85.
10. Deutscher Bundestag. 2022. Gesetzentwurf der Bundesregierung - Entwurf eines Gesetzes zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz). Verfügbar unter: <https://dserver.bundestag.de/btd/20/034/2003448.pdf> [Zugriff am: 21.06.2023]
11. European Medicines Agency (EMA). 2022a. CHMP extension of indication variation assessment report vom 15. Dezember 2022 für Forxiga. EMA/CHMP/933705/2022.
12. European Medicines Agency (EMA). 2022b. European Public Assessment Report zu Forxiga (dapagliflozin). EPAR Assessment report - Variation. Procedure No. EMEA/H/C/xxxx/WS/2299. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-ws-2299-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Zugriff am: 13.06.2023]

13. Faller, H., Steinbüchel, T., Schowalter, M., Spertus, J. A., Störk, S. & Angermann, C. E. 2005. [The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) -- a new disease-specific quality of life measure for patients with chronic heart failure]. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*, 55 3-4, 200-8.
14. G-BA. 2019a. Tragende Gründe zum 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 (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2)). Vom 19. Dezember 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6237/2919-12-19_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-461_TrG.pdf [Zugriff am: 18.10.2022]
15. G-BA. 2019b. Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch 2019-B-108 am 11. Juli 2019.
16. G-BA. 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 20. Mai 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf [Zugriff am: 08.06.2022]
17. G-BA. 2022a. Tragende Gründe zum 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 Niereninsuffizienz). Vom 17. Februar 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8265/2022-02-17_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-713_TrG.pdf [Zugriff am: 14.10.2022]
18. G-BA. 2022b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %). Vom 15. September 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8821/2022-09-15_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-799_TrG.pdf [Zugriff am: 20.12.2022]
19. G-BA. 2022c. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Empagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 06. Januar 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8161/2022-01-06_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-704_TrG.pdf [Zugriff am: 15.06.2022]
20. G-BA. 2022d. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Vericiguat (chronische Herzinsuffizienz). Vom 3. März 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8323/2022-03-03_AM-RL-XII_Vericiguat_D-724_TrG.pdf [Zugriff am: 19.06.2023]
21. GKV-Spitzenverband. 2022. Stellungnahme des GKV-Spitzenverbandes vom 23.09.2022 zum Entwurf eines Gesetzes zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz) vom 19.09.2022. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/p_stellungnahmen/20220923_GKV-SV_GKV-FinStG_Stn_final.pdf [Zugriff am: 21.06.2023]

22. Huusko, J., Tuominen, S., Studer, R., Corda, S., Proudfoot, C., Lassenius, M., et al 2020. Recurrent hospitalizations are associated with increased mortality across the ejection fraction range in heart failure. *ESC Heart Fail*, 7(5), 2406-17.
23. Inzucchi, S. E., Claggett, B. L., Vaduganathan, M., Desai, A. S., Jhund, P. S., de Boer, R. A., et al 2022. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction by baseline glycaemic status (DELIVER): a subgroup analysis from an international, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 10(12), 869-81.
24. IQWiG. 2022a. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Empagliflozin (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion). IQWiG-Berichte – Nr. 1382. Stand: 29.06.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5653/2022-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin-D-799.pdf [Zugriff am: 17.12.2022]
25. IQWiG. 2022b. Allgemeine Methoden Version 6.1.
26. Kataria, R. & van Spall, H. G. 2022. *Pharmacologic Treatment For HFpEF: Role of Drug Therapies at the Higher End of LVEF Spectrum - Expert Analysis* [Online]. American College of Cardiology (ACC). Adresse: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2022/03/08/18/51/pharmacologic-treatment-for-hfpef> [Aufgerufen am 08.06.2022].
27. Kosiborod, M. N., Esterline, R., Furtado, R. H. M., Oscarsson, J., Gasparyan, S. B., Koch, G. G., et al 2021. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 9(9), 586-94.
28. Lahoz, R., Fagan, A., McSharry, M., Proudfoot, C., Corda, S. & Studer, R. 2020. Recurrent heart failure hospitalizations are associated with increased cardiovascular mortality in patients with heart failure in Clinical Practice Research Datalink. *ESC Heart Fail*, 7(4), 1688-99.
29. Mc Causland, F. R., Claggett, B. L., Vaduganathan, M., Desai, A. S., Jhund, P., de Boer, R. A., et al 2023. Dapagliflozin and Kidney Outcomes in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*, 8(1), 56-65.
30. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., et al 2021. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 42(36), 3599-726.
31. McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., et al 2019. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 381(21), 1995-2008.
32. Myhre, P. L., Vaduganathan, M., Claggett, B. L., Miao, Z. M., Jhund, P. S., de Boer, R. A., et al 2022. Influence of NT-proBNP on Efficacy of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*, 10(12), 902-13.
33. Reddy, Y. N. V., Rikhi, A., Obokata, M., Shah, S. J., Lewis, G. D., AbouEzzedine, O. F., et al 2020. Quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: importance of obesity, functional capacity, and physical inactivity. *Eur J Heart Fail*, 22(6), 1009-18.
34. Shah, K. S., Xu, H., Matsouaka, R. A., Bhatt, D. L., Heidenreich, P. A., Hernandez, A. F., et al 2017. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 70(20), 2476-86.
35. Shah, S. J., Borlaug, B. A., Kitzman, D. W., McCulloch, A. D., Blaxall, B. C., Agarwal, R., et al 2020. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Summary. *Circulation*, 141(12), 1001-26.

36. Solomon, S. D., Dobson, J., Pocock, S., Skali, H., McMurray, J. J., Granger, C. B., et al 2007. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 116(13), 1482-7.
37. Vaduganathan, M., Claggett, B. L., Jhund, P., Miao, Z. M., de Boer, R. A., Lam, C. S. P., et al 2023. Dapagliflozin and All-Cause Hospitalizations in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*, 81(10), 1004-6.
38. Vijay, K., Neuen, B. L. & Lerma, E. V. 2022. Heart Failure in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease: Challenges and Opportunities. *Cardiorenal Med*, 12(1), 1-10.
39. World Health Organization (WHO). 2023. Deklaration des Endes der COVID-19-Pandemie. Verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/speeches/item/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing---5-may-2023> [Zugriff am: 14.06.2023]

5.2 Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Datum	08.06.2023
Stellungnahme zu	Dapagliflozin / Forxiga
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V</p> <p>Zusammen mit der Nutzenbewertung wurde erstmalig auch ein Entwurf der Benennung der Arzneimittel gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V mit neuen Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Wirkstoff eingesetzt werden können, veröffentlicht.</p> <p>Für das zu bewertenden Anwendungsgebiet „Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)“ wurde der Wirkstoff Empagliflozin benannt.</p> <p>Der G-BA gibt an, er habe die Voraussetzungen zur Benennung der Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V mit neuen Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie mit Dapagliflozin für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß den gesetzlichen Vorgaben geprüft. Die Prüfung sei unter Heranziehung der</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fachinformation für das zu bewertende Arzneimittel sowie der Fachinformationen für Arzneimittel mit einer Zulassung für das zu bewertende Anwendungsgebiet unter Berücksichtigung eines bestehenden Unterlagenschutzes gemäß 5. Kapitel VerFO des G-BA erfolgt.</p> <p>Die Veröffentlichung enthält zudem folgenden Hinweis: <i>„Der Entwurf zur Benennung der Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V mit neuen Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie eingesetzt werden können, kann den Ergebnissen der Nutzenbewertung weder vorgreifen und noch diese voraussetzen. Eine Spezifizierung der Benennung bzw. Nichtbenennung bleibt daher dem Ergebnis der Nutzenbewertung vorbehalten.“</i></p> <p>Auch unter Berücksichtigung des vorgenannten Hinweises bleibt zu kritisieren, dass die Veröffentlichung jegliche Begründung vermissen lässt, auf welcher Basis und unter Berücksichtigung welcher Informationen aus der Fachinformation des zu bewertenden Wirkstoffs der G-BA zu diesem Ergebnis gekommen ist. Die Erwägungsründe des G-BA müssen also erahnt werden. Ein Stellungnahmeverfahren setzt voraus, dass sich die Stellungnehmenden kritisch mit den maßgeblichen Argumenten des G-BA für die Nennung von Empagliflozin als neuer Wirkstoff, der in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Wirkstoff eingesetzt werden können, auseinandersetzen können. Macht</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der G-BA die hierfür aus seiner Sicht maßgeblichen Gründe nicht publik, läuft ein Stellungnahmeverfahren leer.</p> <p>Der G-BA sollte daher die für ihn zum Bewertungszeitpunkt maßgebliche Begründung offenlegen, auch wenn er nach eigener Auskunft den Ergebnissen der Nutzenbewertung weder vorgreifen will, noch diese voraussetzen kann und eine Spezifizierung der Benennung bzw. Nichtbenennung daher dem Ergebnis der Nutzenbewertung vorbehalten bleibe.</p> <p>In der aktuell bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA verfügbaren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittelsⁱ heißt es bezogen auf die Gesamtindikation in Kapitel 4.1:</p> <p><u>„Typ-2-Diabetes mellitus</u></p> <p>Forxiga ist bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung</p> <ul style="list-style-type: none">- als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes.	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen von Behandlungen, die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle, kardiovaskuläre und renale Ereignisse sowie die untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.</p> <p><u>Herzinsuffizienz</u></p> <p>Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz.</p> <p><u>Chronische Niereninsuffizienz</u></p> <p>Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz.“</p> <p>Im vorliegenden Verfahren geht es um das Anwendungsgebiet „<i>Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)</i>“, also um die Behandlung einer Herzinsuffizienz.</p> <p>In der hierfür maßgeblichen Passage im Kapitel 4.1 der Fachinformation ist von einem Einsatz in Kombination mit einem anderen Arzneimittel weder grundsätzlich noch im Speziellen bezogen auf der Wirkstoff Empagliflozin die Rede.</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Da der G-BA - wie ausgeführt - die maßgeblichen Gründe für seine Entscheidung nicht publiziert hat, muss daher offenbleiben, worauf er sich stützt. Das für die Definition des Anwendungsgebiets maßgebliche Kapitel 4.1 der Fachinformation liefert hierfür jedenfalls keine ersichtliche Grundlage.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	19.06.2023
Stellungnahme zu	Dapagliflozin/ Forxiga™
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *MSD SHARP & DOHME GMBH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme zur Benennung der Kombinationen:</p> <p>Zum 01.06. wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, veröffentlicht.</p> <p>MSD nimmt dazu wie folgt Stellung:</p> <p>1.) Das zu bewertende Anwendungsgebiet lautet wie folgt: <i>„Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 % bei Erwachsenen“.</i></p> <p>Gemäß dem Wortlaut des Anwendungsgebietes leitet sich keine Kombinationstherapie ab, weder explizit durch Benennung einzelner Arzneimittel, noch durch eine Kombinationsgabe ohne Nennung von einzelnen Arzneimitteln. Gemäß des Umkehrschlusses, dass eine Kombinationsgabe nicht ausgeschlossen ist, kann nicht postuliert werden, dass das zu bewertende Arzneimittel mit weiteren Arzneimitteln in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet kombiniert werden kann.</p> <p>Insofern ist MSD der Auffassung, dass für das zu bewertende Arzneimittel in dem betroffenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V keine Kombinationspartner vorliegen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: *MSD SHARP & DOHME GMBH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2.) Selbst wenn man von einer Kombination ausgehen würde, erscheint noch ein weiterer Aspekt in diesem Zusammenhang fraglich: auch wenn der Gemeinsame Bundesausschuss erläutert, dass mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden sei, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspräche, entspricht die Kombination von zwei Wirkstoffen der gleichen Wirkstoffklasse der SGLT2-Inhibitoren weder den Leitlinien noch wird sie im Versorgungsalltag praktiziert, so dass diese Festlegung der gesetzgeberischen Intention zuwiderläuft.</p> <p>MSD bittet daher um die Prüfung und Erläuterung des Vorgehens, damit die Auflistung der möglichen Therapien nachvollziehbar ist, sowie ggf. die Anpassung der Benennung der Kombinationen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *MSD SHARP & DOHME GMBH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	20.06.2023
Stellungnahme zu	Dapagliflozin/Forxiga®
Stellungnahme von	<i>Novo Nordisk Pharma GmbH Dr. Katrin Knerr-Rupp Brucknerstraße 1 55127 Mainz</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.06.2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung [1] für Dapagliflozin (Forxiga®) in dem neuen Anwendungsgebiet chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (Heart Failure with preserved Ejection Fraction, HFpEF) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (Heart Failure with Mildly Reduced Ejection Fraction, HFmrEF) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht. Forxiga® ist für die folgenden Anwendungsgebiete in Deutschland zugelassen:</p> <p><u>Typ-2-Diabetes mellitus</u></p> <p>Forxiga ist bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung</p> <ul style="list-style-type: none">• als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.• zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes. <p><u>Herzinsuffizienz</u></p> <p>Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Chronische Niereninsuffizienz</u></p> <p>Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz.</p> <p>Der G-BA legt für die Patientenpopulation „Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)“ folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) fest:</p> <ul style="list-style-type: none">• „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.“	
<p>Einbezug von medizinischen Fachgesellschaften</p> <p>Das IQWiG kann im Rahmen einer Nutzenbewertung einen externen Sachverständigen hinzuziehen, der sich bei der Beantwortung von Fragen im Rahmen einer Dossierbewertung mit dem jeweiligen Fachwissen einbringt. Im Zuge der z.B. unten aufgeführten Unklarheiten in der Umsetzung der zVT erscheint es zusätzlich sinnvoll medizinische Fachgesellschaften frühzeitig in diesen Prozess einzubinden, um verschiedene Aspekte aus dem deutschen Versorgungsalltag zu beleuchten.</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Extra Anlage - Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren</p> <p>Neben der Nutzenbewertung des IQWiG zu Dapagliflozin veröffentlicht am 01.06.2023 lässt sich der Webseite des G-BA auch ein Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln entnehmen, die aufgrund der Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Dapagliflozin für das hier bewertete Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p>Novo Nordisk bittet um Klarstellung,</p> <ul style="list-style-type: none">• was die genauen Voraussetzungen dafür sind, damit Wirkstoffe als mögliche Kombinationspartner benannt werden, da die hier aufgezählte Kombinationstherapie mit Empagliflozin nicht Teil der Fachinformation von Dapagliflozin unter Abschnitt 4.1 ist und bittet um Transparenz und Nachvollziehbarkeit bezüglich der Benennung des Kombinationspartners• ob der hier benannte Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit Dapagliflozin eingesetzt werden kann, auch Teil der vom G-BA entwickelten Wirkstoffliste von Kombinationswirkstoffen sein wird. <p>Novo Nordisk weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass eine Kombinationsbenennung, die darauf basiert, dass in der Fachinformation eine Kombinationstherapie lediglich nicht ausgeschlossen ist („Verbotsmodell“) als gesetzeswidrig zu qualifizieren sein dürfte. Stattdessen ist davon auszugehen, dass eine Kombinationsbenennung nur zulässig ist, wenn für das zu bewertende Arzneimittel eine Kombinationstherapie positiv erlaubt ist</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(„Erlaubnismodell“). Der Kombinationsabschlag dürfte folglich nur für Arzneimittel anfallen, für die die konkrete Kombinationstherapie im Anwendungsgebiet arzneimittelrechtlich zugelassen ist.</p> <p>Dass das „Erlaubnismodell“ hier Anwendung finden soll, lässt sich aus der Formulierung von §35a Abs.3 Satz 4 SGB V ableiten, in dem es heißt, dass „aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.“ Das maßgebliche Tatbestandsmerkmal ist also ein „Können“ der Kombinationstherapie „aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung“ in dem jeweils zu bewertenden Anwendungsgebiet. Dies spricht nicht für das „Verbotsmodell“, sondern eher für das „Erlaubnismodell“. Hinzu kommt, dass der Gesetzgeber nicht „lediglich“ auf die Fachinformation abstellt, sondern ausdrücklich auf die arzneimittelrechtliche Zulassung selbst. Dies untermauert ebenfalls, dass es hier um die Erlaubniswirkung geht.</p> <p>Gleichzeitig kritisiert Novo Nordisk, dass mit der aufgeführten Kombinationstherapie, wie der G-BA selbst in seinem Entwurf angibt, keine Aussage verbunden ist, inwieweit diese dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Stattdessen wird ein Wirkstoff als angebliche Kombination ausgewiesen, der keineswegs durch die Fachinformation abgedeckt ist.</p> <p>Hinzu kommt, dass bereits bei den Preisverhandlungen grundsätzlich immer sämtliche Kombipartner in allen zugelassenen Anwendungsgebieten berücksichtigt werden. Ein weiterer Abschlag wäre somit eine Doppelregulierung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
31-33	<p>Anmerkung: Umsetzung der zVT</p> <p>In der hier für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie DELIVER hatten die eingeschlossenen Patienten und Patientinnen zusätzlich zu einer HFpEF bzw. HFmrEF zu 45% einen Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) und zu 49% eine chronische Nierenerkrankung (CKD, definiert als eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) zu Studienbeginn. Dies nimmt das IQWiG zum Anlass anhand vorliegender Begleiterkrankungen die nachfolgenden insgesamt vier Teilpopulationen zu bestimmen für die dann im Detail unterschiedliche Umsetzungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom IQWiG geschlussfolgert werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Patientinnen und Patienten ohne T2DM und ohne CKD 2) Patientinnen und Patienten ohne T2DM und mit CKD 3) Patientinnen und Patienten mit T2DM und mit CKD 4) Patientinnen und Patienten mit T2DM und ohne CKD <p>Nach der Einschätzung von Novo Nordisk weicht das IQWiG mit diesem Vorgehen von der vom G-BA festgelegten zVT eben für die</p>	<p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Laut Leitlinien soll insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF eine adäquate Behandlung der relevanten Komorbiditäten – wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus Typ 2, chronische Nierenerkrankung und Dyslipoproteinämien – sowie der Begleitsymptome sichergestellt werden. Bei Vorliegen einer HFmrEF wird von den Leitlinien eine Behandlung gemäß Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion empfohlen.</p> <p>Hinsichtlich der Grunderkrankungen handelt es sich bei der Studienpopulation 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.</p> <p>Zu Studienbeginn erhielt die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Antihypertensiva. So wurde bei etwa 72 % eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARB verabreicht; bei ca. 83 % bzw. 89 % wurden jeweils</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>komplette Patientenpopulation „Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)“ ab, indem es über die Begleiterkrankungen vier getrennte Subpopulationen definiert und für diese Subgruppen wiederum verschiedene Ausgestaltungen der zVT fordert. Für die oben beschriebenen Teilpopulationen 1-3 sei die Umsetzung der zVT in der Studie DELIVER für das IQWiG unsicher, aufgrund des fehlenden Einsatzes von SGLT2-Inhibitoren zur Behandlung der Herzinsuffizienz. Die zVT für die Teilpopulation 4 gilt für das IQWiG als nicht umgesetzt, weshalb für diese Teilpopulation keine Ableitung eines Zusatznutzens möglich sei.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Im Sinne von Transparenz wäre es daher wünschenswert, wenn in der Nutzenbewertung des IQWiG näher ausgeführt werden würde, wie es zu der Unterscheidung in vier unterschiedliche Teilpopulationen kam und v.a. auf welcher evidenzbasierten Basis das IQWiG solche Änderungen, nach dem Verständnis von Novo Nordisk abweichend von der festgelegten zVT des G-BA, vornimmt.</p>	<p>Betarezeptorenblocker bzw. Diuretika eingesetzt. Eine Therapie mit MRA erhielten etwa 42 %, mit Diuretika bzw. ARNI²⁰ wurden etwa 89 % bzw. 4 % der Patientinnen und Patienten behandelt, je zu Studienbeginn.</p> <p>Grundsätzlich waren Anpassungen der Therapie im Studienverlauf möglich. Mit Ausnahme der Studienmedikation für den Interventionsarm war der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren in der Studie ausgeschlossen. In Ausnahmefällen war jedoch nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren möglich, sofern alle weiteren Therapieoptionen in Erwägung gezogen wurden und die klinische Anwendung indiziert war. In diesem Fall musste die Prüfmedikation vorübergehend unterbrochen oder abgesetzt werden. Insgesamt erhielten ca. 2 % im Interventions- bzw. im Vergleichsarm einen SGLT-2-Inhibitor während der Studie, davon wurde bei wenigen Patientinnen und Patienten ein SGLT-2-Inhibitor zusätzlich zur Studienmedikation eingesetzt.</p> <p>Bis auf die Ausnahme für SGLT-2-Inhibitoren gab es keine Einschränkungen bezüglich der medikamentösen Begleitbehandlungen. Anpassungen während der Studie durch neu begonnene oder veränderte Therapien mit einem ACE-Hemmer</p>

²⁰ ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor bestehend aus der Fixkombination mit Sacubitril und Valsartan

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>oder ARB erfolgten bei 15 % im Interventions- gegenüber 20 % im Vergleichsarm, während dies bezüglich MRA bei 12 % im Interventions- gegenüber ca. 17 % im Vergleichsarm der Fall war. Eine Anpassung der Therapie mit Diuretika erfuhren 27 % der Teilnehmer im Interventions- gegenüber 39 % im Vergleichsarm, sowie mit ARNI bei ca. 3 % im Interventions- gegenüber 4 % im Vergleichsarm.</p> <p>Hinsichtlich der antidiabetischen Begleitbehandlung während der Studie wird festgestellt, dass bereits zu Studienbeginn knapp 40 % der Studienteilnehmer eine medikamentöse antidiabetische Therapie erhalten haben. Der HbA1c-Wert bei den Patientinnen und Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn lag im Mittel bei 6,6 %. Angaben über Anpassungen der antidiabetischen Therapien im Studienverlauf liegen lediglich für die Wirkstoffklassen der SGLT-2-Inhibitoren, der GLP-1-Rezeptoragonisten und der DPP-4-Inhibitoren vor. Demnach fand eine neu begonnene antidiabetische Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten oder DPP-4-Inhibitoren im Interventions- bzw. Vergleichsarm jeweils bei etwa 2 % der Studienteilnehmer statt.</p> <p>Insgesamt deuten die in der Studie verabreichten medikamentösen Begleittherapien darauf hin, dass bei den untersuchten Personen die Komorbiditäten weitgehend angemessen behandelt wurden.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Im Hinblick auf die Blutdruckwerte wird festgestellt, dass bei 22 % der Studienteilnehmer der systolische Blutdruck mit Messwerten von ≥ 140 mmHg zu Studienbeginn unzureichend eingestellt war. Im weiteren Studienverlauf änderte dieser Wert nur geringfügig. Es verbleiben insbesondere Unsicherheiten, inwiefern bei den Studienteilnehmern im Vergleichsarm eine optimale Einstellung des Blutdrucks im Studienverlauf auch hinsichtlich der antidiuretischen Begleitbehandlung erreicht werden konnte.</p> <p>Darüber hinaus fehlen Angaben über Lipidparameter zu Studienbeginn und im weiteren Studienverlauf, so dass insgesamt nicht abschließend beurteilt werden kann, inwiefern bei den Patientinnen und Patienten die Behandlung der Dyslipidämien sachgerecht durchgeführt wurde.</p> <p>Angesichts der Tatsache, dass aufgrund der manifesten Herzinsuffizienz Erkrankung ein sehr hohes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bestand, und demzufolge eine hinreichende Hypertoniebehandlung, sowie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten laut Leitlinienempfehlungen angezeigt gewesen wäre, ist die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie mit Unsicherheiten behaftet. Trotz dieser Unsicherheiten wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, sodass die vorliegende Studie für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Dapagliflozin (Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung, Projekt: A23-11, Stand: 30.05.2023 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/930/#nutzenbewertung>

5.5 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	21.06.2023
Stellungnahme zu	Dapagliflozin/Forxiga [®]
Stellungnahme von	<i>Lilly Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 3;	<p>Anmerkung:</p> <p>Am 01.06.2023 wurde die Nutzenbewertung des IQWiG nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO zum Wirkstoff Dapagliflozin im Anwendungsgebiet bei Erwachsenen indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) > 40 % veröffentlicht. Neben der Nutzenbewertung des IQWiG nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO wurde seitens des G-BA der Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, bereitgestellt.</p> <p>Der G-BA kommt dabei zu folgendem Schluss:</p> <p>„Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Dapagliflozin zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 % bei Erwachsenen eingesetzt werden können:</p> <p>Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)</p> <ul style="list-style-type: none">- Empagliflozin (Jardiance) <p>Gemäß des G-BA erfolgte die Prüfung zur Benennung der Kombinationspartner dabei unter Heranziehung der Fachinformation für das zu bewertende Arzneimittel (1) sowie der Fachinformationen für Arzneimittel mit einer Zulassung für das zu bewertende Anwendungsgebiet unter Berücksichtigung eines bestehenden Unterlagenschutzes gemäß 5. Kapitel Verfo des G-BA (2).</p> <p>Die Benennung von Empagliflozin als Kombinationspartner für Dapagliflozin im Anwendungsgebiet Herzinsuffizienz ist aufgrund der Fachinformationen beider Produkte nicht nachvollziehbar. Es ist zu bemängeln, dass der G-BA zu der Benennung des Kombinationspartners keine tragende Gründe veröffentlicht.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beide Substanzen gehören zur Klasse der SGLT-2 -Inhibitoren und verbessern die Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes durch Reduktion der renalen Glucoserückresorption. Darüber hinaus bestehen weitere positive Auswirkungen z.B. auf das kardiale Remodeling. Hinweise auf einen synergistischen Nutzen bei zeitgleicher Therapie mit Dapagliflozin und Empagliflozin bestehen nicht. Damit wird im Falle von Dapagliflozin mit Empagliflozin eine praxisfremde Kombination ausgewiesen. Der G-BA ergänzt in seinen Ausführungen: "Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht."</p> <p>Auf diese Weise umgeht der G-BA eine kritische Auseinandersetzung und Analyse der medizinischen Validität einer solchen Kombinationstherapie.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Lilly sieht Empagliflozin nicht als medizinisch geeigneten Kombinationspartner von Dapagliflozin. Die Gründe zur Benennung der Kombinationspartner sind im vorliegenden „Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V“ nicht ersichtlich. Die Herleitung des Kombinationspartners ist damit nicht nachvollziehbar.</i>	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca AB. Fachinformation Forxiga® 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Februar. 2023.
2. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Jardiance® 10 mg/ 25 mg Filmtabletten. Juli 2022.

5.6 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	22.06.2023
Stellungnahme zu	Dapagliflozin/Forxiga® (2023-03-01-D-906)
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH Kaiser-Wilhelm-Allee 70 51373 Leverkusen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Die Bayer Vital GmbH (im Folgenden Bayer) nimmt zu der am 01. Juni 2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) zu dem Wirkstoff Dapagliflozin (Forxiga®) zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung.</p> <p>Bayer ist Zulassungsinhaber von Finerenon, einem nicht-steroidalen selektiven Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist (nsMRA), der zur Behandlung von chronischen Nierenerkrankungen mit Albuminurie in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen zugelassen ist und sich zu dieser Indikation aktuell im Nutzenbewertungsverfahren befindet. Finerenon wird derzeit außerdem in der randomisierten, placebo-kontrollierten, multizentrischen, ereignisgesteuerten Phase III-Doppelblindstudie FINEARTS-HF bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF untersucht, einem bisher nur unzureichend behandelbaren Patientenkollektiv.</p> <p>Finerenon ist somit ein potenzieller Wettbewerber von Dapagliflozin und vor diesem Hintergrund sieht sich Bayer als berechtigt an, eine Stellungnahme zu dem aktuellen Verfahren einzureichen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I-33	<p>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DELIVER</p> <p>Das IQWiG kommt in der Dossierbewertung zu folgendem Schluss: „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“ (1)</p> <p><i>Anmerkung</i></p> <p>Für die hier vorliegende Indikation hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) benannt:</p> <p>„Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener</p>	<p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Laut Leitlinien soll insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF eine adäquate Behandlung der relevanten Komorbiditäten – wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus Typ 2, chronische Nierenerkrankung und Dyslipoproteinämien – sowie der Begleitsymptome sichergestellt werden. Bei Vorliegen einer HFmrEF wird von den Leitlinien eine Behandlung gemäß Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion empfohlen.</p> <p>Hinsichtlich der Grunderkrankungen handelt es sich bei der Studienpopulation 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.</p> <p>Zu Studienbeginn erhielt die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Antihypertensiva. So wurde bei etwa 72 % eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARB verabreicht; bei ca. 83 % bzw. 89 % wurden jeweils Betarezeptorenblocker bzw. Diuretika eingesetzt. Eine Therapie mit MRA erhielten etwa 42 %, mit Diuretika</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome.“ (2)</p> <p>In der Studie DELIVER erfolgte die Gabe von Dapagliflozin oder Placebo zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen. Gemäß Studienprotokoll sollten in der Studie DELIVER alle Patientinnen und Patienten eine leitliniengerechte, patientenindividuell optimierte Behandlung der Herzinsuffizienz und der weiteren Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren erhalten. Jegliche Begleitbehandlung und Anpassung der Therapie im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes mit Ausnahme von Natrium-Glucose-Cotransporter 2- Inhibitoren (SGLT2i) war im Studienverlauf erlaubt. (3)</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist Bayer davon überzeugt, dass die vom G-BA bestimmte zVT in der Studie DELIVER trotz der genannten Einschränkung ausreichend umgesetzt wurde.</p>	<p>bzw. ARNI²¹ wurden etwa 89 % bzw. 4 % der Patientinnen und Patienten behandelt, je zu Studienbeginn.</p> <p>Grundsätzlich waren Anpassungen der Therapie im Studienverlauf möglich. Mit Ausnahme der Studienmedikation für den Interventionsarm war der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren in der Studie ausgeschlossen. In Ausnahmefällen war jedoch nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren möglich, sofern alle weiteren Therapieoptionen in Erwägung gezogen wurden und die klinische Anwendung indiziert war. In diesem Fall musste die Prüfmedikation vorübergehend unterbrochen oder abgesetzt werden. Insgesamt erhielten ca. 2 % im Interventions- bzw. im Vergleichsarm einen SGLT-2-Inhibitor während der Studie, davon wurde bei wenigen Patientinnen und Patienten ein SGLT-2-Inhibitor zusätzlich zur Studienmedikation eingesetzt.</p> <p>Bis auf die Ausnahme für SGLT-2-Inhibitoren gab es keine Einschränkungen bezüglich der medikamentösen Begleitbehandlungen. Anpassungen während der Studie durch neu begonnene oder veränderte Therapien mit einem ACE-Hemmer oder ARB erfolgten bei 15 % im Interventions- gegenüber 20 % im Vergleichsarm, während dies bezüglich MRA bei 12 % im Interventions- gegenüber ca. 17 % im Vergleichsarm der Fall war. Eine Anpassung der Therapie mit Diuretika</p>

²¹ ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor bestehend aus der Fixkombination mit Sacubitril und Valsartan

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hierzu merkt Bayer an, dass das zu bewertende Arzneimittel Dapagliflozin selbst ein SGLT2i und die Studie DELIVER eine verblindete RCT ist, in der Dapagliflozin in Kombination mit einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der Komorbiditäten im Interventionsarm der Studie angewendet wurde. Die Anwendung eines weiteren SGLT2i (z. B. Empagliflozin) zur Behandlung der Komorbiditäten wäre nicht möglich gewesen, da dann eine Behandlung der Patienten im Interventionsarm mit zwei SGLT2i zur gleichen Zeit nicht hätte ausgeschlossen werden können.</p>	<p>erfuhren 27 % der Teilnehmer im Interventions- gegenüber 39 % im Vergleichsarm, sowie mit ARNI bei ca. 3 % im Interventions- gegenüber 4 % im Vergleichsarm.</p> <p>Hinsichtlich der antidiabetischen Begleitbehandlung während der Studie wird festgestellt, dass bereits zu Studienbeginn knapp 40 % der Studienteilnehmer eine medikamentöse antidiabetische Therapie erhalten haben. Der HbA1c-Wert bei den Patientinnen und Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn lag im Mittel bei 6,6 %. Angaben über Anpassungen der antidiabetischen Therapien im Studienverlauf liegen lediglich für die Wirkstoffklassen der SGLT-2-Inhibitoren, der GLP-1-Rezeptoragonisten und der DPP-4-Inhibitoren vor. Demnach fand eine neu begonnene antidiabetische Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten oder DPP-4-Inhibitoren im Interventions- bzw. Vergleichsarm jeweils bei etwa 2 % der Studienteilnehmer statt.</p> <p>Insgesamt deuten die in der Studie verabreichten medikamentösen Begleittherapien darauf hin, dass bei den untersuchten Personen die Komorbiditäten weitgehend angemessen behandelt wurden.</p> <p>Im Hinblick auf die Blutdruckwerte wird festgestellt, dass bei 22 % der Studienteilnehmer der systolische Blutdruck mit Messwerten von ≥ 140 mmHg zu Studienbeginn unzureichend eingestellt war. Im weiteren Studienverlauf änderte dieser Wert nur geringfügig. Es verbleiben insbesondere Unsicherheiten, inwiefern bei den Studienteilnehmern im Vergleichsarm eine optimale Einstellung des</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Blutdrucks im Studienverlauf auch hinsichtlich der antidiuretischen Begleitbehandlung erreicht werden konnte.</p> <p>Darüber hinaus fehlen Angaben über Lipidparameter zu Studienbeginn und im weiteren Studienverlauf, so dass insgesamt nicht abschließend beurteilt werden kann, inwiefern bei den Patientinnen und Patienten die Behandlung der Dyslipidämien sachgerecht durchgeführt wurde.</p> <p>Angesichts der Tatsache, dass aufgrund der manifesten Herzinsuffizienzkrankung ein sehr hohes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bestand, und demzufolge eine hinreichende Hypertoniebehandlung, sowie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten laut Leitlinienempfehlungen angezeigt gewesen wäre, ist die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie mit Unsicherheiten behaftet. Trotz dieser Unsicherheiten wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, sodass die vorliegende Studie für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.I.31	<p>Trennung der Patientenpopulation nach möglichen Grunderkrankungen (T2DM und CKD)</p> <p><i>Anmerkung</i></p> <p>Das IQWiG definiert vier Teilpopulationen, die anhand ihrer Grunderkrankungen abgrenzbar seien, und beurteilt für jede Teilpopulation gesondert die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DELIVER. Die Definition der vier Teilpopulationen erfolgt basierend auf dem Vorliegen eines T2DM und/ oder einer CKD.</p> <p>„Zusätzlich zu einer Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % lag bei 45 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn ein T2DM vor und bei 49 % eine CKD, definiert als eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Auf Basis dieser Patientencharakteristika ergeben sich in der Studie DELIVER insgesamt 4 Teilpopulationen, die für die Beurteilung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie maßgeblich sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Patientinnen und Patienten ohne T2DM und ohne CKD 2) Patientinnen und Patienten ohne T2DM und mit CKD 3) Patientinnen und Patienten mit T2DM und mit CKD 4) Patientinnen und Patienten mit T2DM und ohne CKD“ (1) 	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die frühe Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Dapagliflozin „zur Behandlung von Erwachsenen mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) > 40 %“.</p> <p>Für die hier zu betrachtende Patientenpopulation Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50%) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %) wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie 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 vom G-BA bestimmt.</p> <p>Vorgelegt wurde die doppelblinde, randomisierte Studie DELIVER. Es wurde die Gabe von Dapagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur einer Standardtherapie der Herzinsuffizienz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit LVEF > 40 % und erhöhten NT-proBNP-Werten untersucht.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hierzu merkt Bayer an, dass das IQWiG in seiner Nutzenbewertung keine hinreichende Begründung dafür liefert, warum es sich bei der Charakterisierung der Teilpopulationen hinsichtlich vorliegender Grunderkrankungen auf den T2DM und die CKD fokussiert.</p> <p>Die aktuelle NVL zur Chronischen Herzinsuffizienz spricht aufgrund der unzureichenden Evidenzlage keine Empfehlung zur spezifischen medikamentösen Therapie der HFpEF aus. Die Therapieempfehlungen orientieren sich stattdessen an der Behandlung prognostisch relevanter Komorbiditäten als wichtigsten therapeutischen Ansatz. Gemäß der NVL spielen die arterielle Hypertonie dabei die größte Rolle. Gemäß Kapitel 8 der NVL, in dem die Komorbiditäten der chronischen Herzinsuffizienz und deren Relevanz im Rahmen der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit HFpEF erläutert werden, wird empfohlen, neben der arteriellen Hypertonie weitere prognostisch relevante Begleiterkrankungen zu berücksichtigen. Weitere in der NVL genannte Komorbiditäten sind u. a. Nierenerkrankungen, Angina pectoris, Atemwegserkrankungen und schlafbezogene Atmungsstörungen. Es wird empfohlen, Therapieentscheidungen patientenindividuell unter Berücksichtigung der verschiedenen Komorbiditäten zu treffen</p>	<p>In der Kategorie Mortalität zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Vermeidung von Todesfällen.</p> <p>In der Kategorie Morbidität für die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ergibt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Dapagliflozin gegenüber dem Kontrollarm. Bei der Gesamthospitalisierung und den kardiovaskulären Morbiditätspunkten Myokardinfarkt und Schlaganfall zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Dapagliflozin.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergaben sich für die Gesamtraten der SUE und für den Abbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>Es bestehen Unsicherheiten bei der Selektion der Patienten mit erhöhten NT-proBNP-Werten. Insgesamt wird bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, allerdings verbleiben auch diesbezüglich Unsicherheiten. Daher wird die Aussagesicherheit in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte bei der Vermeidung von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Berücksichtigung</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(4). Auch die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie beinhaltet eine Reihe von Grunderkrankungen, die im Rahmen einer leitliniengerechten patientenindividuell optimierten Standardtherapie der HFpEF zu berücksichtigen seien. Explizit erwähnt werden neben dem Diabetes mellitus, die Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, die koronare Herzkrankheit sowie die chronische Nierenerkrankung und die Dyslipoproteinämien (2).</p> <p>Vor dem Hintergrund der komplexen Therapiesituation, in der potenziell zahlreiche Grund- und Begleiterkrankungen zu berücksichtigen sind, erscheint eine Abgrenzung bestimmter Subpopulationen aufgrund des Vorliegens einzelner Grund- und Begleiterkrankungen nicht angemessen. Daher ist die vom IQWiG vorgenommene Aufteilung der Zielpopulation aus Sicht von Bayer nicht nachvollziehbar und wird in der Nutzenbewertung des IQWiG nicht hinreichend begründet.</p>	<p>der genannten Unsicherheiten wird insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Dapagliflozin abgeleitet.</p>

Literaturverzeichnis

- AstraZeneca GmbH. (2023). *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V*. Modul 4A Dapagliflozin 2023-03-01-D-906. Abgerufen am 22. Juni 2023
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), & AWMF. (2019). *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung 3. Auflage Version 3*. doi:10.6101/AZQ/000482
- Gemeinsamer Bundesausschuss. (2023). *Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie*. Abgerufen am 22. Juni 2023 von <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/930/#zweckmaeige-vergleichstherapie>
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2023). *Dapagliflozin (Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Abgerufen am 22. Juni 2023

5.7 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	22. Juni 2023
Stellungnahme zu	Dapagliflozin (Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %), Nr. 1569, A23-11, Version 1.0, Stand: 30.05.2023
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>In Abhängigkeit von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) werden verschiedene Formen der Herzinsuffizienz abgegrenzt. Die Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) wird unterschieden von der Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF). Eine Zwischenform stellt die Herzinsuffizienz mit geringgradig reduzierter LVEF (heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF) dar. Darüber hinaus kann sich aus einer HFrEF nach Besserung oder Normalisierung der LVEF eine HFimpEF (HF with improved EF) entwickeln.</p> <p>Typische Symptome der Herzinsuffizienz sind Leistungsminderung, Dyspnoe und Flüssigkeitsretention. Zur Einteilung der Herzinsuffizienz in klinische Schweregrade ist die NYHA(New York Heart Association)-Klassifikation entsprechend der Symptomatik der Patientinnen und Patienten von NYHA I (asymptomatisch) bis NYHA IV (Symptome in Ruhe) Standard. Ziele der Pharmakotherapie bei Herzinsuffizienz sind insbesondere die Reduktion der Mortalität, die Prävention von Hospitalisierungen sowie die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Linderung von Beschwerden (1).</p> <p><u>Arzneimittel</u></p> <p>Dapagliflozin ist ein Inhibitor des renalen Natrium(Sodium)-Glukose-Cotransporters-2 (SGLT2), der seit 2012 zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) zugelassen ist. Bei Hyperglykämie bewirkt</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dapagliflozin eine verstärkte renale Glukoseausscheidung und damit eine insulinunabhängige Blutzuckersenkung.</p> <p>2020 erhielt Dapagliflozin außerdem eine Zulassung zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer, chronischer HFrEF. Die Zulassung wurde am 03.02.2023 erweitert auf Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %. Der genaue Wirkmechanismus bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist noch nicht geklärt. Diskutiert werden neben der diuretischen Wirkung auch Auswirkungen auf den Myokardstoffwechsel und auf kardiale Ionenkanäle.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung S. I.18	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der Zusatznutzen von Dapagliflozin wird bewertet bei Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dapagliflozin</p> <table border="1" data-bbox="331 799 1205 1182"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 799 658 847">Patientenpopulation</th> <th data-bbox="658 799 1205 847">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 847 658 1182">Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %^b</td> <td data-bbox="658 847 1205 1182">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^c</td> </tr> </tbody> </table>	Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % ^b	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 ^c	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dapagliflozin:</p> <p>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</p> <p>Es werden verschiedene Formen der chronischen Herzinsuffizienz unterschieden^{22, 23}. Dapagliflozin wurde bereits für die Behandlung der chronischen</p>
Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % ^b	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 ^c					

²² Forxiga – European public assessment report EPAR (Scientific) – Variation https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-ws-2299-epar-assessment-report-variation_en.pdf

²³ Nationale Versorgungsleitlinie Herzinsuffizienz (2019): <https://www.leitlinien.de/nvl/html/nvl-chronische-herzinsuffizienz/3-auflage/kapitel-6#section-1>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).</p> <p>b. Davon umfasst sind eine HFpEF, definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF > 50 %, und eine HFmrEF, definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF > 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.</p> <p>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 ZVT. Sofern keine weiteren Optimierungsmöglichkeit besteht, ist zu dokumentieren und darzulegen, dass ggf. noch bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet bzw. ausgeschöpft sind.</p> <p>HFmrEF: Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet schließt sowohl Patienten mit HFpEF als auch Patienten mit HFmrEF ein. Die medikamentöse Therapie der HFpEF beinhaltet in erster Linie eine optimierte Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen. Eine adäquate Therapie von Hyperlipidämien und des T2DM erscheint eher indirekt bedeutsam. Die größte prognostische Relevanz hat die Behandlung der arteriellen Hypertonie. Außerdem sollen bei</p>	<p>Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zugelassen und im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet²⁴. Mit der nun vorliegenden Anwendungsgebietserweiterung ist Dapagliflozin zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) zugelassen, und somit auch bei erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) und bei geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF), indiziert. Demzufolge werden für das vorliegend neue Anwendungsgebiet von Dapagliflozin Erwachsene mit chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion sowie HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %), und damit insgesamt mit einem LVEF > 40 % betrachtet.</p> <p>Für die Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF) sind verschiedene Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen zugelassen, wie z. B. ACE-Hemmer, ARB, Betarezeptorenblocker, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) u.a. Zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % liegt Evidenz für den Wirkstoff Empagliflozin vor, die im Rahmen der Zulassungserweiterung von Empagliflozin zur Behandlung der Herzinsuffizienz – unabhängig von der Ejektionsfraktion, und damit auch bei HFpEF und HFmrEF, zugrunde lag.</p>

²⁴ Beschluss über die frühe Nutzenbewertung von Dapagliflozin (chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion mit LVEF ≤ 40 %) vom 20.05.2021 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/615/#beschluesse>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zeichen einer Flüssigkeitsretention symptomorientiert Diuretika gegeben werden (1-3). Laut AHA/ACC/HFSA-Guideline kann zusätzlich bei ausgewählten Patienten – insbesondere bei Patienten im unteren LVEF-Bereich der HFpEF – eine Therapie mit MRA (Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten), ARB (Angiotensinrezeptorblocker) und ARNI (Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren) erwogen werden (Klasse IIb). Diese Empfehlung stützt sich auf geringe numerische Vorteile im Interventionsarm, die keine Signifikanz erreichten, sowie auf post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen. Nach Einschätzung der NVL-Herzinsuffizienz ist die Verbesserung kardiovaskulärer Endpunkte durch ACE(Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer, ARB, MRA, ARNI, Digitalis und Phosphodiesterase-5-Hemmer nicht belegt (1).</p> <p>Es gibt nur wenige Daten zur Therapie von Patienten mit HFmrEF. Die NVL-Herzinsuffizienz empfiehlt insbesondere bei symptomatischen Patienten eine Behandlung wie bei einer HFpEF. Basis der Herzinsuffizienztherapie bei HFpEF sind ACE-Hemmer bzw. bei Unverträglichkeit ARB sowie ab NYHA-Klasse II Betablocker. MRA werden empfohlen bei persistierender Symptomatik unter ACE-Hemmern/ARB und Betablockern. Im Amendment zur 3. Auflage wird außerdem eine starke Empfehlung für die Therapieescalation mit einem SGLT-2-Inhibitor oder ARNI ausgesprochen. Auch die ESC-Guideline (2) und die AHA/ACC/HFSA-Guideline (3) geben eine abgeschwächte Empfehlung (Klasse IIb) für die Therapie mit ACE-</p>	<p>Für Empagliflozin wurde ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der optimierten Standardtherapie der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen festgestellt.²⁵ In der klinischen Versorgung bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit HFpEF bzw. HFmrEF wird Empagliflozin derzeit nicht als Therapiestandard eingesetzt. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse kommt Empagliflozin daher nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage.</p> <p>Insgesamt ist die Evidenzlage für die Behandlung von Patientinnen und Patienten sowohl mit HFpEF als auch mit HFmrEF limitiert. Laut Leitlinienempfehlungen¹⁵ sollen bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF insbesondere die relevanten Komorbiditäten behandelt werden, und bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit HFmrEF wird eine Behandlung analog wie bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF empfohlen.</p> <p>In Übereinstimmung mit nationalen und internationalen Leitlinien erachtet der G-BA es als angezeigt,</p>

²⁵ Beschluss über die frühe Nutzenbewertung von Empagliflozin (chronische Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %) vom 15.09.2022 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/810/#beschluesse>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hemmern, ARB, Betablockern, MRA und ARNI bei Patienten mit HFmrEF. Die AHA/ACC/HFSA-Guideline empfiehlt für Patienten mit HFimpEF eine Fortsetzung der Therapie wie bei HFrEF.</p> <p>Im März 2022 wurde der SGLT2-Inhibitor Empagliflozin für Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit einer LVEF > 40 % zugelassen. Die Behandlung mit Empagliflozin bei HFpEF und HFmrEF wird von der AHA/ACC/HFSA-Guideline (3) empfohlen, wurde aktuell aber noch nicht in die deutschen oder europäischen Leitlinien aufgenommen (1;2). Nach Einschätzung der AkdÄ gehört die Therapie mit Empagliflozin bei Patienten mit einer LVEF > 40 % aktuell nicht zum Versorgungsstandard in Deutschland. Empagliflozin senkte in der Studie EMPEROR-Preserved (4) nicht die Gesamtmortalität oder kardiovaskuläre Mortalität. Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen wurden signifikant reduziert (absolute Risikoreduktion (ARR) von 3,2 % in 23 Monaten), der Effekt ist aber aus Sicht der AkdÄ von eher geringer klinischer Relevanz, zumal die Anzahl der Gesamthospitalisierungen nicht signifikant beeinflusst wurde. Der G-BA beschloss einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen (5). Aus Sicht der AkdÄ besteht für Patienten mit einer LVEF > 40 % keine generelle Behandlungsindikation mit Empagliflozin.</p>	<p>patientenindividuell und unter Berücksichtigung der Art und der Ausprägung der vorliegenden Komorbiditäten zu behandeln. Demnach wird als zweckmäßige Vergleichstherapie 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 bestimmt.</p>
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.20–I.26</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurde die Studie DELIVER vorgelegt. Die Studie DELIVER wurde vom pU gesponsort.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin liegt die doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie DELIVER vor. In die Studie DELIVER wurden Erwachsene mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit LVEF > 40 % eingeschlossen. Als Voraussetzung für</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A S. 71–84	<p>Die Autoren der Studie geben überwiegend Interessenkonflikte mit dem pU an.</p> <p>Studiendesign</p> <ul style="list-style-type: none"> • multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Dapagliflozin 10 mg/Tag mit Placebo im Verhältnis 1:1, jeweils in Kombination mit einer optimierten Standardtherapie <p>Studiendauer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening bis 21 Tage • ereignisgesteuerte Studie (1117 Ereignisse im primären Endpunkt), mediane Behandlungsdauer 27 Monate <p>Studienpopulation</p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 6263 Patientinnen und Patienten <p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter \geq 40 Jahre • LVEF $>$ 40 % • NYHA II–IV • mindestens intermittierender Diuretika-Bedarf 	<p>eine Aufnahme in die Studie mussten die Studienteilnehmer erhöhte NT-proBNP²⁶-Werte aufweisen, die gemäß Einschlusskriterien wie folgt festgelegt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - NT-proBNP \geq 300 pg/ml, sofern weder Vorhofflimmern noch Vorhofflattern vorlag - NT-proBNP \geq 600 pg/ml bei Vorliegen von andauerndem Vorhofflimmern oder Vorhofflattern. <p>Als weiteres Einschlusskriterium musste zudem bei den Patientinnen und Patienten eine strukturelle Herzerkrankung (Vergrößerung des linken Vorhofs und/oder linksventrikuläre Hypertrophie) diagnostiziert worden sein.</p> <p>Insgesamt wurden 6263 Studienteilnehmer untersucht und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme Dapagliflozin versus Placebo randomisiert und nach dem Kriterium einer Diabetes mellitus Typ 2 Diagnose stratifiziert. Ein Drittel der Erwachsenen in der Studie hatte eine LVEF $<$ 50 %, zwei Drittel eine LVEF \geq 50 %. Bei 45 % der Teilnehmer lag bei Studieneinschluss ein Diabetes mellitus Typ 2, bei etwa der Hälfte eine chronische Nierenerkrankung (CKD), definiert als eGFR $<$ 60 ml/min/1,73 m², vor.</p> <p>Die Behandlung mit Dapagliflozin erfolgte gemäß Empfehlungen der Fachinformation. In der Studie wurde neben der Studienmedikation eine medikamentöse Hintergrundtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz sowie der jeweiligen</p>

²⁶ NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • NT-proBNP(N-terminal pro-Brain natriuretic Peptide)-Werte ≥ 300 pg/ml (Patienten ohne Vorhofflimmern oder -flattern) bzw. ≥ 600 pg/ml (Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern) • Nachweis einer strukturellen Herzerkrankung (Vergrößerung des linken Vorhofs/linksventrikuläre Hypertrophie) <p>Ausschlusskriterien (Auswahl)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myokardinfarkt, Schlaganfall/TIA oder größere kardiovaskuläre Eingriffe ≤ 12 Wochen vor Studienbeginn • systolischer Blutdruck ≥ 180 mmHg oder ≥ 160 mmHg bei ≤ 2 Antihypertensiva • Myokarditis • hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie • Typ-1-Diabetes mellitus • eGFR < 25 ml/min/1,73m² <p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz <p>Patientencharakteristika</p>	<p>Grunderkrankungen verabreicht, die laut Studienprotokoll nach dem besten Standard gemäß lokalen Leitlinien und Empfehlungen erfolgen sollte.</p> <p>Die Studie DELIVER wurde ereignisgesteuert durchgeführt; dabei betrug die mediane Behandlungsdauer etwa 2,4 Jahre. Es wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfasst.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																										
	<p>Die Patientencharakteristika sind zwischen den Armen ausgeglichen (Tabelle 2). Bei einem Drittel der eingeschlossenen Patienten lag die LVEF unter 50 %. In der Studie DELIVER wird somit eine gemischte Population aus Patienten mit HFpEF und HFmrEF untersucht. 48 % der Patienten kamen aus Europa oder Saudi-Arabien. Bei etwa der Hälfte der Patienten war ein T2DM und/oder eine chronische Nierenerkrankung (CKD) bekannt. 41 % der Patienten waren in der Vergangenheit mindestens einmal wegen Herzinsuffizienz im Krankenhaus behandelt worden.</p> <p>Tabelle 2: Patientencharakteristika in der Studie DELIVER (Baseline)</p> <table border="1" data-bbox="331 786 1205 1398"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dapagliflozin</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter [Jahre], MW (SD)</td> <td>72 (10)</td> <td>72 (10)</td> </tr> <tr> <td>Frauen [%]</td> <td>44</td> <td>44</td> </tr> <tr> <td>LVEF [%], MW (SD)</td> <td>54 (9)</td> <td>54 (9)</td> </tr> <tr> <td>LVEF < 50 % [%]</td> <td>34</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>Z.n. LVEF ≤ 40 % [%]</td> <td>18</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>NYHA II [%]</td> <td>74</td> <td>77</td> </tr> <tr> <td>NYHA III [%]</td> <td>26</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>NYHA IV [%]</td> <td>< 1</td> <td>< 1</td> </tr> <tr> <td>Vorhofflimmern/-flattern [%]</td> <td>42</td> <td>42</td> </tr> <tr> <td>Diabetes mellitus Typ 2 [%]</td> <td>45</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>HbA_{1c} [%], MW (SD)</td> <td>6,6 (1,4)</td> <td>6,6 (1,4)</td> </tr> <tr> <td>systolischer Blutdruck [mmHg], MW (SD)</td> <td>128 (15)</td> <td>128 (15)</td> </tr> <tr> <td>eGFR [ml/min/1,73 m²], MW (SD)</td> <td>61 (19)</td> <td>61 (19)</td> </tr> </tbody> </table>		Dapagliflozin	Placebo	Alter [Jahre], MW (SD)	72 (10)	72 (10)	Frauen [%]	44	44	LVEF [%], MW (SD)	54 (9)	54 (9)	LVEF < 50 % [%]	34	34	Z.n. LVEF ≤ 40 % [%]	18	19	NYHA II [%]	74	77	NYHA III [%]	26	23	NYHA IV [%]	< 1	< 1	Vorhofflimmern/-flattern [%]	42	42	Diabetes mellitus Typ 2 [%]	45	45	HbA _{1c} [%], MW (SD)	6,6 (1,4)	6,6 (1,4)	systolischer Blutdruck [mmHg], MW (SD)	128 (15)	128 (15)	eGFR [ml/min/1,73 m ²], MW (SD)	61 (19)	61 (19)	
	Dapagliflozin	Placebo																																										
Alter [Jahre], MW (SD)	72 (10)	72 (10)																																										
Frauen [%]	44	44																																										
LVEF [%], MW (SD)	54 (9)	54 (9)																																										
LVEF < 50 % [%]	34	34																																										
Z.n. LVEF ≤ 40 % [%]	18	19																																										
NYHA II [%]	74	77																																										
NYHA III [%]	26	23																																										
NYHA IV [%]	< 1	< 1																																										
Vorhofflimmern/-flattern [%]	42	42																																										
Diabetes mellitus Typ 2 [%]	45	45																																										
HbA _{1c} [%], MW (SD)	6,6 (1,4)	6,6 (1,4)																																										
systolischer Blutdruck [mmHg], MW (SD)	128 (15)	128 (15)																																										
eGFR [ml/min/1,73 m ²], MW (SD)	61 (19)	61 (19)																																										

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)							
	<table border="1"> <tr> <td>eGFR < 60 ml/min/1,73 m² [%]</td> <td>48</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>NT-proBNP [pg/ml], Median</td> <td>1021</td> <td>1005</td> </tr> </table> <p>eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate; HF: Herzinsuffizienz; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MW: Mittelwert; NT-proBNP: N-terminal pro-Brain natriuretic Peptide; NYHA: New York Heart Association; SD: Standardabweichung; Z. n.: Zustand nach</p>	eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² [%]	48	50	NT-proBNP [pg/ml], Median	1021	1005		
eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² [%]	48	50							
NT-proBNP [pg/ml], Median	1021	1005							
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.23–I.35</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 82–83</p>	<p><u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u></p> <p>Nach Einschätzung der AkdÄ ist die Studiendauer von im Median 27 Monaten ausreichend für die Endpunkte „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ und „notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz“. Für die Untersuchung der dritten Komponente des primären Endpunktes – kardiovaskulärer Tod – erscheint eine Studiendauer von fünf Jahren notwendig.</p> <p>Die in DELIVER gewählten NT-proBNP-Schwellenwerte liegen deutlich höher als die Diagnosekriterien in aktuellen Leitlinien (1-3). Während diese Leitlinien lediglich einen NT-proBNP-Wert > 125 pg/ml (bzw. > 365 pg/ml bei Vorhofflimmern) für die Diagnose einer Herzinsuffizienz angeben, mussten für den Studieneinschluss die NT-proBNP > 300 pg/ml (Patienten ohne Vorhofflimmern oder -flattern) bzw. > 600 pg/ml (Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern) liegen. In der Studie DELIVER führten die NT-proBNP-Schwellenwerte zu einer hohen Selektion der Studienteilnehmer, da etwa 32 % der gescreenten Patienten allein aufgrund zu niedriger NT-proBNP-Werte von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden.</p> <p>Das IQWiG bewertet die Umsetzung der ZVT in vier Teilgruppen, je nach Vorliegen einer komorbiden CKD bzw. eines T2DM. Dabei ist</p>	<p><u>Unsicherheit der Studienpopulation</u></p> <p>Durch die oben genannten Einschlusskriterien bezüglich der erhöhten NT-proBNP-Werte fand eine Selektion der infrage kommenden Studienteilnehmer statt, die bereits die Screeningphase durchlaufen hatten. Dies führte zu einer Einschränkung der Studienpopulation. Demnach wurden ca. 32 % der gescreenten Patientinnen und Patienten aufgrund der erforderlichen erhöhten NT-proBNP-Werte von einer Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, obwohl das zugelassene Anwendungsgebiet keine Limitationen in Bezug auf NT-proBNP-Werte vorsieht, so dass Dapagliflozin auch für diese Teilpopulation angezeigt gewesen wäre. In der Studie DELIVER wurden insbesondere Erwachsene mit chronischer Herzinsuffizienz und LVEF > 40 % untersucht, die erhöhte NT-proBNP-Werte aufwiesen. Dies deutet auf eine Patientenselektion mit prognostisch relevanten Faktoren für einen ungünstigen Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz hin.</p> <p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Laut Leitlinien soll insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF eine adäquate Behandlung der relevanten</p>							

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aus Sicht des IQWiG die ZVT in der Teilgruppe der Patienten mit gleichzeitig vorliegendem T2DM und CKD nicht adäquat umgesetzt, während in den anderen Teilgruppen lediglich Unsicherheiten bestehen.</p> <p>Nach Einschätzung der AkdÄ ist eine insgesamt hinreichende Umsetzung der ZVT bezüglich der CKD anzunehmen. Die medikamentöse Therapie der CKD konzentriert sich auf die Behandlung der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen übereinstimmend ACE-Hemmer oder ARB als Mittel der Wahl bei Hypertonus und CKD (6;7). Es liegen keine spezifischen Daten zur Medikation der Teilgruppe mit CKD vor. Der Anteil der Patienten mit ACE-Hemmer/ARB/ARNI in der Gesamtgruppe ist jedoch sehr hoch (im Studienverlauf > 90 %).</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist bei Patienten mit T2DM nicht gesichert, dass eine entsprechend dem kardiovaskulären Risiko individuell optimierte Therapie des T2DM erfolgte. Die NVL zu T2DM empfiehlt für Patienten mit komorbider, relevanter kardiovaskulärer Erkrankung (CVD) die Kombination von Metformin plus SGLT2-Inhibitoren oder Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA). Bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko soll eine individuelle Therapieentscheidung getroffen werden (8). Es ist unklar, wie viele Patienten in der Studie DELIVER an T2DM und einer manifesten CVD litten. Aufgrund der Patientencharakteristika ist jedoch</p>	<p>Komorbiditäten – wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus Typ 2, chronische Nierenerkrankung und Dyslipoproteinämien – sowie der Begleitsymptome sichergestellt werden. Bei Vorliegen einer HFmrEF wird von den Leitlinien eine Behandlung gemäß Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion empfohlen.</p> <p>Hinsichtlich der Grunderkrankungen handelt es sich bei der Studienpopulation 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.</p> <p>Zu Studienbeginn erhielt die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Antihypertensiva. So wurde bei etwa 72 % eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARB verabreicht; bei ca. 83 % bzw. 89 % wurden jeweils Betarezeptorenblocker bzw. Diuretika eingesetzt. Eine Therapie mit MRA erhielten etwa 42 %, mit Diuretika bzw. ARNI²⁷ wurden etwa 89 % bzw. 4 % der Patientinnen und Patienten behandelt, je zu Studienbeginn.</p> <p>Grundsätzlich waren Anpassungen der Therapie im Studienverlauf möglich. Mit Ausnahme der Studienmedikation für den Interventionsarm war der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren in der Studie ausgeschlossen. In Ausnahmefällen war jedoch</p>

²⁷ ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor bestehend aus der Fixkombination mit Sacubitril und Valsartan

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>anzunehmen, dass bei den meisten Patienten mit T2DM weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren vorlagen und somit ein „hohes“ kardiovaskuläres Risiko bestand. Dennoch durften in der Studie DELIVER SGLT2-Inhibitoren im Kontrollarm nicht eingesetzt werden und nur < 3 % der Patienten erhielten einen GLP-1-RA.</p> <p>Für die Behandlung des T2DM mit SGLT-2-Inhibitoren liegt aus Sicht des IQWiG bei gleichzeitig bestehender CKD nur begrenzte Evidenz vor. Diese Einschätzung entspricht jedoch nicht der Fachinformation (9), laut der Dapagliflozin erst bei einer GFR < 25 ml/min nicht empfohlen wird und eine verminderte Glukose-senkende Wirkung erst bei einer GFR < 45 ml/min zu erwarten ist. Auch die aktuelle NVL zum T2DM (8) schränkt ihre Empfehlung zu SGLT2-Inhibitoren nicht auf Patienten mit einer GFR > 60ml/min ein. Zweifel an der adäquaten Umsetzung der ZVT bestehen aus Sicht der AkdÄ deshalb bei allen Patienten mit T2DM, die eine manifeste CVD oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko haben, unabhängig von dem Vorliegen einer CKD.</p> <p>Weitere Unsicherheiten bezüglich der ZVT bestehen unabhängig davon, dass SGLT2-Inhibitoren im Kontrollarm verboten waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Während der Studie erhielten > 90 % der Patienten ACE-Hemmer bzw. ARB und Betablocker. Es ist deshalb davon auszugehen, dass bei den meisten Patienten mit HFmrEF/HFimpEF zumindest eine leitliniengerechte Basistherapie der Herzinsuffizienz umgesetzt wurde. Aus Sicht der AkdÄ wären jedoch genauere Informationen zu dieser Patientengruppe wünschenswert gewesen. Insbesondere fehlen Angaben, inwieweit bei 	<p>nach Ermessen der Prüferin oder des Prüfers der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren möglich, sofern alle weiteren Therapieoptionen in Erwägung gezogen wurden und die klinische Anwendung indiziert war. In diesem Fall musste die Prüfmedikation vorübergehend unterbrochen oder abgesetzt werden. Insgesamt erhielten ca. 2 % im Interventions- bzw. im Vergleichsarm einen SGLT-2-Inhibitor während der Studie, davon wurde bei wenigen Patientinnen und Patienten ein SGLT-2-Inhibitor zusätzlich zur Studienmedikation eingesetzt.</p> <p>Bis auf die Ausnahme für SGLT-2-Inhibitoren gab es keine Einschränkungen bezüglich der medikamentösen Begleitbehandlungen. Anpassungen während der Studie durch neu begonnene oder veränderte Therapien mit einem ACE-Hemmer oder ARB erfolgten bei 15 % im Interventions- gegenüber 20 % im Vergleichsarm, während dies bezüglich MRA bei 12 % im Interventions- gegenüber ca. 17 % im Vergleichsarm der Fall war. Eine Anpassung der Therapie mit Diuretika erfuhren 27 % der Teilnehmer im Interventions- gegenüber 39 % im Vergleichsarm, sowie mit ARNI bei ca. 3 % im Interventions- gegenüber 4 % im Vergleichsarm.</p> <p>Hinsichtlich der antidiabetischen Begleitbehandlung während der Studie wird festgestellt, dass bereits zu Studienbeginn knapp 40 % der Studienteilnehmer eine medikamentöse antidiabetische Therapie erhalten haben. Der HbA1c-Wert bei den Patientinnen und Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn lag im Mittel bei 6,6 %. Angaben über Anpassungen der antidiabetischen Therapien im Studienverlauf liegen lediglich für</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten mit HFmrEF/HFimpEF die Herzinsuffizienztherapie durch einen MRA oder ARNI intensiviert wurde.</p> <p>2. Bei Studienbeginn war der Blutdruck bei 22 % der Patienten erhöht (systolisch ≥ 140 mmHg oder diastolisch ≥ 90 mmHg). Im Studienverlauf änderten sich die mittleren Blutdruckwerte in beiden Armen nur geringfügig. Es ist somit anzunehmen, dass der Blutdruck bei einem relevanten Anteil der Patienten im gesamten Studienverlauf unzureichend eingestellt war.</p> <p>3. In der Kontrollgruppe erfolgte häufiger eine Initiierung der diuretischen Therapie als unter Dapagliflozin (27 % vs. 39 %), dennoch reduzierte sich das mittlere Körpergewicht unter Dapagliflozin im Studienverlauf stärker als in der Kontrollgruppe (nach 12 Monaten $-1,98$ kg vs. $-0,59$ kg). Nach Einschätzung der AkdÄ spricht der unterschiedliche Gewichtsverlauf dafür, dass die diuretische Therapie unter Placebo nicht in dem Maße adaptiert wurde, wie es der diuretischen Wirkung von Dapagliflozin im Interventionsarm entsprach.</p>	<p>die Wirkstoffklassen der SGLT-2-Inhibitoren, der GLP-1-Rezeptoragonisten und der DPP-4-Inhibitoren vor. Demnach fand eine neu begonnene antidiabetische Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten oder DPP-4-Inhibitoren im Interventions- bzw. Vergleichsarm jeweils bei etwa 2 % der Studienteilnehmer statt.</p> <p>Insgesamt deuten die in der Studie verabreichten medikamentösen Begleittherapien darauf hin, dass bei den untersuchten Personen die Komorbiditäten weitgehend angemessen behandelt wurden.</p> <p>Im Hinblick auf die Blutdruckwerte wird festgestellt, dass bei 22 % der Studienteilnehmer der systolische Blutdruck mit Messwerten von ≥ 140 mmHg zu Studienbeginn unzureichend eingestellt war. Im weiteren Studienverlauf änderte dieser Wert nur geringfügig. Es verbleiben insbesondere Unsicherheiten, inwiefern bei den Studienteilnehmern im Vergleichsarm eine optimale Einstellung des Blutdrucks im Studienverlauf auch hinsichtlich der antidiuretischen Begleitbehandlung erreicht werden konnte.</p> <p>Darüber hinaus fehlen Angaben über Lipidparameter zu Studienbeginn und im weiteren Studienverlauf, so dass insgesamt nicht abschließend beurteilt werden kann, inwiefern bei den Patientinnen und Patienten die Behandlung der Dyslipidämien sachgerecht durchgeführt wurde.</p> <p>Angesichts der Tatsache, dass aufgrund der manifesten Herzinsuffizienzerkrankung ein sehr hohes Risiko für das</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bestand, und demzufolge eine hinreichende Hypertoniebehandlung, sowie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten laut Leitlinienempfehlungen angezeigt gewesen wäre, ist die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie mit Unsicherheiten behaftet. Trotz dieser Unsicherheiten wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, sodass die vorliegende Studie für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.</p>
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.36–I.50</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 84–237</p>	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Unter Dapagliflozin bestand keine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität oder der kardiovaskulären Mortalität. Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz wurden über den Behandlungszeitraum von 27 Monaten um absolut 2,8 % reduziert. Dieser Effekt ist aus Sicht der AkdÄ von eher geringer klinischer Relevanz, zumal die Anzahl der Gesamthospitalisierungen nicht signifikant beeinflusst wurde (siehe Tabelle 3). Die Symptomreduktion ist zumindest teilweise durch den diuretischen Effekt von Dapagliflozin und die hierdurch insgesamt intensivere diuretische Therapie im Interventionsarm erklärbar (siehe oben: unterschiedlicher Gewichtsverlauf und unterschiedliche Anpassungen der diuretischen Begleittherapie in Kontroll- und Interventionsgruppe).</p> <p>Tabelle 3: Wirksamkeit von Dapagliflozin in der Studie DELIVER</p>	<p>Die Studie DELIVER wurde ereignisgesteuert durchgeführt; dabei betrug die mediane Behandlungsdauer etwa 2,4 Jahre. Es wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfasst.</p> <p>Die in der Studie durchgeführte Therapie im Vergleichsarm entspricht weitgehend einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz sowie der zugrundeliegenden Erkrankungen, die als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmt wurde. Trotz bestehender Unsicherheiten wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, sodass die vorliegende Studie zur Bewertung der Gesamtpopulation herangezogen werden kann.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dapagliflozin n = 3131</th> <th>Placebo n = 3132</th> <th>HR (95 % CI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtmortalität</td> <td>15,9 %</td> <td>16,8 %</td> <td>0,94 (0,83–1,07) p = 0,343</td> </tr> <tr> <td>kardiovaskuläre Mortalität</td> <td>7,4 %</td> <td>8,3 %</td> <td>0,88 (0,74–1,05) p = 0,168</td> </tr> <tr> <td>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (erstes Ereignis)</td> <td>10,5 %</td> <td>13,3 %</td> <td>0,77 (0,67–0,89) p < 0,001</td> </tr> <tr> <td>Hospitalisierung aus jeglichem Grund (erstes Ereignis)</td> <td>38,6 %</td> <td>39,9 %</td> <td>0,94 (0,86–1,01) p = 0,101</td> </tr> </tbody> </table>		Dapagliflozin n = 3131	Placebo n = 3132	HR (95 % CI) p-Wert	Gesamtmortalität	15,9 %	16,8 %	0,94 (0,83–1,07) p = 0,343	kardiovaskuläre Mortalität	7,4 %	8,3 %	0,88 (0,74–1,05) p = 0,168	Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (erstes Ereignis)	10,5 %	13,3 %	0,77 (0,67–0,89) p < 0,001	Hospitalisierung aus jeglichem Grund (erstes Ereignis)	38,6 %	39,9 %	0,94 (0,86–1,01) p = 0,101				<p>Für die Kategorie Mortalität, beim Endpunkt „Gesamtmortalität“ und beim ergänzend dargestellten Endpunkt „kardiovaskuläre Mortalität“, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Kategorie Morbidität wird ein statistisch signifikanter Vorteil von Dapagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm beim Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ festgestellt. Beim Endpunkt Gesamthospitalisierung zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>Für die weiteren kombinierten Endpunkte der Kategorie Morbidität, „Myokardinfarkt“, jeweils in den Einzelkomponenten tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkt, sowie „Schlaganfall“, auch jeweils in den Einzelkomponenten tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfall ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben anhand des EQ-5D VAS ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für denselben Endpunkt erhoben mittels PGIS ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin, der jedoch nicht mehr als geringfügig eingeschätzt wird.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Daten für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS vor. Für die Operationalisierung als Verbesserung um $\geq 15\%$ ergeben sich statistisch signifikanten Unterschiede zum Vorteil von Dapagliflozin.</p>
	Dapagliflozin n = 3131	Placebo n = 3132	HR (95 % CI) p-Wert																						
Gesamtmortalität	15,9 %	16,8 %	0,94 (0,83–1,07) p = 0,343																						
kardiovaskuläre Mortalität	7,4 %	8,3 %	0,88 (0,74–1,05) p = 0,168																						
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (erstes Ereignis)	10,5 %	13,3 %	0,77 (0,67–0,89) p < 0,001																						
Hospitalisierung aus jeglichem Grund (erstes Ereignis)	38,6 %	39,9 %	0,94 (0,86–1,01) p = 0,101																						
	<p>CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio</p> <p>In Subgruppenanalysen bestand eine ähnliche Effektivität von Dapagliflozin bei Patienten mit und ohne T2DM oder CKD. Auch bezüglich der LVEF zeigte sich bei der vorliegenden dichotomen ($\leq 49\%$ vs. $\geq 50\%$) Einteilung der LVEF keine signifikante Effektmodifikation. Die Wirksamkeit von Dapagliflozin wurde jedoch signifikant beeinflusst durch die Blutdruckeinstellung bei Studienbeginn: Dapagliflozin hatte lediglich einen sehr geringen numerischen Einfluss auf den primären Endpunkt bei Patienten, deren Blutdruck ≤ 128 mmHg lag (Hazard Ratio [HR] 0,93; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,79–1,10 vs. HR 0,71; 95 % CI 0,60–0,85, p für Interaktion 0,0278). Eine signifikant geringere Wirksamkeit bei niedrigen Blutdruckwerten bestand auch bezüglich der Hospitalisierungen jeglicher Ursache (p für Interaktion 0,0099). Unter Dapagliflozin wurden Patienten mit gut eingestelltem Blutdruck sogar numerisch etwas häufiger stationär aufgenommen als unter Placebo (HR 1,04; 95 % CI 0,93–1,16 vs. HR 0,84; 95 % CI 0,75–0,94).</p>																								

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nach Einschätzung der AkdÄ ist ein klinisch relevanter Effekt auf patientenberichtete Endpunkte nicht belegt. Dapagliflozin hatte keinen signifikanten Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, operationalisiert als EQ-5D VAS ($p = 0,059$). Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels KCCQ-OSS, und der Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mittels PGIS, wurden statistisch signifikant beeinflusst (Zunahme PGIS um ≤ 1 Punkt: HR 1,03; 95 % CI 1,00–1,06; Verbesserung KCCQ-OSS ≥ 15 Punkte: HR 1,11; 95 % CI 1,02–1,21). Aus Sicht der AkdÄ ist der Behandlungsunterschied jedoch klinisch nicht relevant. Zudem ist laut IQWiG das Verzerrungspotential dieser Endpunkte aufgrund des hohen Anteils mit Last-Observation-carried-forward(LOCF)-ersetzter Werte als hoch einzuschätzen.</p> <p>Sicherheit</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse (UE) (HR 0,97; 95 % CI 0,90–1,05) und Therapieabbrüche wegen UE (HR 1,01; 95 % CI 0,83–1,24) waren in beiden Studienarmen gleich häufig. Unter Dapagliflozin traten zwei Fälle von Ketoazidosen auf (vs. 0 unter Placebo). Vorhofflimmern war unter Dapagliflozin signifikant gehäuft (4,7 % vs. 3,7 %; relatives Risiko [RR] 1,29; 95 % CI 1,01–1,63; $p = 0,0378$). In der Studie DAPA-HF bestand bei Patienten mit HFrEF unter Dapagliflozin kein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern (3,5 % vs. 3,8 %; RR 0,91; 95 % CI 0,68–1,22; $p = 0,5338$) (10). Die geringe Häufung von COVID-19-Infektionen unter Dapagliflozin erscheint am ehesten zufallsbedingt (5,3 % vs. 4,2 %). COVID-19-Pneumonien traten unter Dapagliflozin nicht vermehrt auf (2,5 % vs. 2,6 %) (11).</p>	<p>In der Kategorie Nebenwirkungen liegen für die Gesamtraten der SUE und für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen vor.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte von Dapagliflozin bei der Vermeidung von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und bei der Verbesserung um ≥ 15 % für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wird insgesamt ein geringer Zusatznutzen für Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nicht schwerwiegende UE wurden nur dann separat erhoben, wenn sie zum Therapieabbruch führten. In der Publikation der Studie DELIVER sowie im Dossier des pU gibt es keine Angaben zur Häufigkeit von Harnwegs- und Genitalinfektionen und zu symptomatischen Hypotonien.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Aus den Subgruppenanalysen ergibt sich kein Hinweis auf eine veränderte Wirksamkeit bei Vorliegen eines T2DM oder einer CKD. Die AkdÄ beurteilt den Zusatznutzen deshalb in der Gesamtgruppe der untersuchten Patienten. Nach Einschätzung der AkdÄ lässt sich aus den Studiendaten allenfalls ein geringer Zusatznutzen ableiten. Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität wurden durch Dapagliflozin nicht beeinflusst. Die gezeigte Reduktion von Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen ist aus Sicht der AkdÄ klinisch von eher geringer Relevanz, da keine signifikante Abnahme von Hospitalisierungen jeglicher Ursache bestand und keine klinisch relevante Verbesserung von Lebensqualität und Gesundheitszustand erreicht wurde. Zudem profitierten Patienten mit gut eingestelltem Blutdruck (systolischer Blutdruck ≤ 128 mmHg) nicht von der Therapie mit Dapagliflozin.</p> <p>Die Aussagesicherheit der Studie DELIVER ist eingeschränkt durch die hohe Selektion der Studienteilnehmer durch strenge NT-proBNP-Schwellenwerte. Studienergebnisse liegen somit nur für eine Teilgruppe der Patienten mit chronischer, symptomatischer Herzinsuffizienz und LVEF > 40 % vor. Es ist anzunehmen, dass der Nutzen von Dapagliflozin für Patienten mit niedrigeren NT-proBNP-</p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken.</p> <p>Es bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Studienpopulation aufgrund des Einschlusskriteriums in Bezug auf erhöhte NT-proBNP-Werte als Bedingung für den Studieneinschluss. Es wurden 32 % der gescreenten Studienteilnehmer aufgrund zu niedriger NT-proBNP-Werte ausgeschlossen, obwohl das zugelassene Anwendungsgebiet keine Limitationen in Bezug auf NT-proBNP-Werte vorsieht.</p> <p>Darüber hinaus sollte die Studienmedikation, Dapagliflozin versus Placebo, zusätzlich zu einer medikamentösen Hintergrundtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz sowie weiterer Grunderkrankungen verabreicht werden, die laut Studienprotokoll nach dem besten Standard gemäß Leitlinien erfolgen sollte.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird der Behandlung der Komorbiditäten eine besondere Bedeutung beigemessen. Bereits zu Studienbeginn bestand bei 22 % der Patientinnen und</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Werten (< 300 pg/ml ohne Vorhofflimmern oder -flattern bzw. < 600 pg/ml mit Vorhofflimmern oder -flattern) geringer ausfällt als für die in der Studie DELIVER untersuchte Patientenpopulation. Zudem bestehen die oben beschriebenen Unsicherheiten bei der Umsetzung der Begleittherapie (inadäquate Behandlung des T2DM bei Patienten mit CVD oder hohem kardiovaskulärem Risiko, relevanter Anteil von Patienten mit unzureichend eingestelltem Hypertonus, intensivere diuretische Behandlung der Patienten im Interventionsarm). Die AkdÄ sieht deshalb lediglich einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.</p>	<p>Patienten ein unzureichend eingestellter Blutdruck. Es ist unklar, inwiefern bei diesen Personen eine optimale Einstellung des Blutdrucks im Studienverlauf insbesondere im Vergleichsarm erreicht werden konnte.</p> <p>Hinsichtlich der antidiabetischen Behandlung während der Studie wird festgestellt, dass aufgrund des Ausschlusses von SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm und des geringen Einsatzes von GLP-1-Rezeptoragonisten mit < 5 % auch die leitliniengerechte Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 während der Studie mit Unsicherheiten behaftet ist. Insgesamt wird bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen.</p> <p>Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p>
	<p>Fazit</p> <p>Die AkdÄ sieht einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Dapagliflozin bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit einer LVEF > 40 %.</p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte bei der Vermeidung von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten wird insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Dapagliflozin abgeleitet.</p>

Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Nationale Versorgungsleitlinie: Chronische Herzinsuffizienz

- <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/pdf/herzinsuffizienz-3aufl-vers3.pdf> (letzter Zugriff: 8. Juni 2023). AWMF-Register-Nr.: nvl-006. – Langfassung. 3. Auflage, Version 3 (Aktualisierung des Amendments zu SGLT2-Inhibitoren 2021): ÄZQ 2019.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al.: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599-3726.
 3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D et al.: 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: A report of the american college of cardiology/american heart association joint committee on clinical practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145: e895-e1032.
 4. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al.: Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385: 1451-1461.
 5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %): https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8821/2022-09-15_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-799_TrG.pdf (letzter Zugriff: 08.06.2023). Berlin, 15. September 2022.
 6. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM): DEGAM Leitlinie Nr. 22: Versorgung von Patienten mit chronischer nichtdialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-048l_S3_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz__2021-01.pdf (letzter Zugriff: 8. Juni 2022). S3-Leitlinie, AWMF-Register-Nr. 053-048, Stand: Juni 2019.
 7. Tomson CRV, Cheung AK, Mann JFE et al.: Management of blood pressure in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis: synopsis of the 2021 KDIGO clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2021; 174: 1270-1281.
 8. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Nationale Versorgungsleitlinie: Typ-2-Diabetes: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-vers3-0.pdf> (letzter Zugriff: 8. Juni 2023). AWMF-Reg-Nr.: nvl-001. – Langfassung. Version 3.0: ÄZQ 2023.
 9. AstraZeneca GmbH: Fachinformation "Forxiga® 5 mg, 10 mg Filmtabletten". Stand: Februar 2023.
 10. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV. Dapagliflozin (Forxiga®). Modul 4A. Zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bei erwachsenen Patienten. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/615/>; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4191/2020-11-30_Modul4A_Dapagliflozin.pdf; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4193/2020-11-30_Modul4A_Dapagliflozin_Anhang_4-G.pdf (letzter Zugriff: 12. Juni 2023). 2020.
 11. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B et al.: Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction (Supplementary Appendix). *N Engl J Med* 2022; 387: 1089-1098.

5.8 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	22.6.2023
Stellungnahme zu	Dapagliflozin (Forxiga)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juni 2023 eine Nutzenbewertung zu Dapagliflozin (Forxiga) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht.</p> <p>Dapagliflozin ist u. a. zugelassen bei erwachsenen Patient:innen zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz. Die Bewertung bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA 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 fest.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG für die Teilfragestellungen der Patient:innen ohne T2DM und ohne CKD oder mit/ohne T2DM und mit CKD einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die Einstufung ergibt sich insb. aufgrund der Vorteile bei schweren Herzinsuffizienzereignissen und der Lebensqualität. Für die Teilfragestellung der Patient:innen mit T2DM und ohne CKD sei ein Zusatznutzen nicht belegt. Hierfür sei laut IQWiG die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt gewesen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als Arzneimittel, das angeblich in einer Kombinationstherapie mit Dapagliflozin eingesetzt werden kann, wurde vom G-BA im Entwurf Empagliflozin (Jardiance) benannt.</p>	
<p>Rückkehr zur rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis bei der Benennung von Arzneimitteln gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erforderlich</p> <p>Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Die Praxis des G-BA wies in der ersten Jahreshälfte 2023 keine auffälligen Abweichungen zu den gesetzlichen Vorgaben auf. Am 1. Juni 2023 hat der G-BA nun erstmalig im Rahmen der Veröffentlichung der Nutzenbewertung auch die jeweiligen Entwürfe für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, veröffentlicht. Das Vorgehen des G-BA ist aus einer Reihe von Gründen unzulässig und muss revidiert werden. Dies wird im Folgenden erläutert.</p> <p>Zunächst ist anzumerken, dass das Vorgehen des G-BA bei seinen Benennungen bzw. Nichtbenennungen weder transparent noch nachvollziehbar ist. In den Entwürfen wird lediglich mit einem Satz auf das Vorgehen eingegangen. Demnach heißt es lediglich, dass der G-BA „die Voraussetzungen zur Benennung der Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V mit neuen Wirkstoffen [...] gemäß den gesetzlichen Vorgaben geprüft“ habe. Weiter wird darauf verwiesen, dass die Prüfung „unter Heranziehung der Fachinformation für das zu</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>bewertende Arzneimittel sowie der Fachinformationen für Arzneimittel mit einer Zulassung für das zu bewertende Anwendungsgebiet unter Berücksichtigung eines bestehenden Unterlagenschutzes gemäß 5. Kapitel Verfo des G-BA“ erfolgte. Hieraus wird somit weder ersichtlich, welche genauen Prüfkriterien der G-BA bei der Interpretation der jeweiligen Fachinformation angewandt hat, noch welche Arzneimittel überhaupt geprüft wurden bzw. zu welcher Schlussfolgerung der G-BA dabei jeweils gekommen ist. Diese Informationen sind für die Transparenz und Nachvollziehbarkeit des Verfahrens zwingend erforderlich. Der G-BA sollte daher sein Vorgehen bereits bei der Veröffentlichung der Entwürfe für die Benennung transparent darlegen, damit es im Stellungnahmeverfahren entsprechend gewürdigt werden kann. Für das aktuelle Stellungnahmeverfahren kann nur auf die wenigen, allgemeinen Hinweise des G-BA Bezug genommen werden, die seine Praxis andeuten.</i></p> <p>Zentral ist, dass die vom G-BA in den Entwürfen vom 1. Juni 2023 erfolgten Vorschläge für Benennungen von Kombinationen als gesetzeswidrig einzustufen ist. Auf der Grundlage der bisherigen Entwurfs-Kombinationsbenennungen kann der Eindruck gewonnen werden, dass der G-BA eine Kombinationsbenennung bereits dann für zulässig erachtet, wenn die jeweiligen Zulassungen der einzelnen Arzneimittel eine Überschneidung in dem zugelassenen Anwendungsgebiet haben. Die Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V lautet jedoch: „<i>In dem Beschluss benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, es sei denn, der Gemeinsame</i></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Bundesausschuss hat nach Absatz 1d Satz 1 festgestellt, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt.</i>“ Demnach muss eine Kombinationsbenennung nur Arzneimittel erfassen, die für eine konkrete Kombinationstherapie arzneimittelrechtlich im Sinne einer In-Label-Kombination zugelassen sind und mit der auf die damit ausdrücklich vermittelte Erlaubniswirkung abgestellt wird. Die sich andeutende Praxis des G-BA widerspricht damit der arzneimittelrechtlichen Zulassung, bei dem es erforderlich ist, dass das Inverkehrbringen eines Arzneimittels zum Zwecke der Kombinationstherapie in der Zulassung erlaubt wird.</p> <p>Die Benennungen des G-BA verstoßen auch gegen die begleitenden rechtssystematischen Vorgaben. So sieht § 35a Abs. 1d SGB V vor, dass die pharmazeutischen Unternehmer die Feststellung beantragen können, ob eine Kombinationstherapie einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Diese Befreiungsmöglichkeit läuft jedoch durch die Praxis des G-BA ins Leere. Das Recht auf die Nichtbenennung wird durch das Vorgehen des G-BA vielmehr ausgehebelt. Der G-BA benennt in seinen Entwürfen wissentlich Kombinationen, die explizit nicht als Teil der arzneimittelrechtlichen Zulassung untersucht wurden, so dass hierzu keine Studien vorliegen können (es können von vornherein nur solche Kombinationstherapien zugelassen werden, deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in Zulassungsstudien untersucht wurde). Zugleich könnten solche Studien teils auch grundsätzlich nicht mehr durchgeführt werden, da diese Benennungen aufs größte dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse widersprechen (siehe unten). So ist z.B. bei therapienaiven Kindern mit HIV-1 Infektion ≥ 14 kg bis < 6 Jahre eine Studie zum Zusatznutzen einer 7-fach-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kombination unter Verwendung von zwei Fixkombinationen eine Studie medizinisch unplausibel und damit nicht durchführbar. Die Möglichkeit einer Nichtbenennung nach §35a Abs. 1d und 3 ist für die von G-BA benannten Kombinationen somit objektiv nicht gegeben.</p> <p>Entscheidender ist jedoch, dass das Verfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V keine Bewertung auslöst, die über den gegenständlichen Prüfumfang des regulären Nutzenbewertungsverfahrens hinausgeht. Für die Kombinationstherapien soll also nicht nur kein Bedarf für das Antragsverfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V bestehen, viel mehr soll hierfür der Antrag sogar unzulässig sein, wenn ein Nutzenbewertungsverfahren anhängig ist. Aufgrund eines Antrags nach § 35a Abs. 1d SGB V werden und können also keine Kombinationstherapien geprüft werden, die nicht ohnehin im Rahmen der regulären Nutzenbewertung geprüft würden. Dem entspricht auch die Bewertungspraxis seit Anbeginn der AMNOG-Nutzenbewertung im Jahr 2011, wonach eine Kombinationstherapie für die AMNOG-Nutzenbewertung immer gemäß der arzneimittelrechtlichen Zulassung positiv erlaubt sein muss. In der AMNOG-Praxis wurden noch nie alle in Betracht kommenden Arzneimittel, die überschneidend zur Behandlung der betreffenden Erkrankung zugelassen waren, als potenzielle Kombinationspartner des jeweils zu bewertenden Arzneimittels angesehen, deren Zusatznutzen zu bewerten wäre. Festzuhalten ist also, dass das Vorgehen des G-BA nicht mit den gesetzlichen Vorgaben kompatibel wäre.</p> <p>Schließlich ist anzumerken, dass das Vorgehen des G-BA zu rein fiktiven und medizinisch abwegigen Benennungen führt, da u.a. auch auf die Beurteilung des Standes der medizinischen Erkenntnisse verzichtet wird. Dies wird aus der kurzen Erläuterung in den veröffentlichten</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entwürfen deutlich. Demnach sei mit der Benennung „<i>keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.</i>“</p> <p>Mit dem Disclaimer-Charakter der o.g. Aussage wird offenkundig die ausbleibende Prüfung der benannten Kombination hinsichtlich der Plausibilität gegenüber dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse untermauert. Der Verzicht auf die Beurteilung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab ist jedoch nicht haltbar. Die Benennung als Kombinationstherapie sowie die Prüfung der Voraussetzungen für die Benennung sind gemäß §35a Abs. 1d und 3 SGB V Bestandteil der Beschlüsse über die Nutzenbewertung. Hierbei gilt nach § 7 Abs. 2 AM-NutzenV der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab für die Beurteilung. Die Möglichkeit eines Verzichts auf dieses Prüfkriterien ist also nicht gegeben (siehe oben). Zudem führt das Vorgehen des G-BA zu medizinisch abwegigen und praxisfernen Benennungen mit verheerender Signalwirkung. So werden z.B. für die Fixkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin folgende Arzneimittel als angebliche Kombinationstherapie bei therapie-naiven Kindern mit HIV-1 Infektion ≥ 14 kg bis < 6 Jahre aufgeführt: Dolutegravir (Tivicay), Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Genvoya) oder Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Biktarvy). Dabei ist</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unklar, ob der G-BA damit neben einer 7-fachen Therapie auch die angebliche Möglichkeit einer Mehrfachkombination aus einer 10-fach-Therapie also z.B. aus Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin + Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofovirafenamid + Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid angedeutet. In jedem Fall würden die getroffenen Feststellungen zur angeblich möglichen Therapie therapienaiver Kinder mit solchen Kombinationen eindeutig dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse widersprechen. Medizinisch abwegig und zugleich im Widerspruch zur arzneimittelrechtlichen Zulassung stehen wäre eine Kombination Emicizumab mit Faktor VIII-Präparaten zur Routineprophylaxe bei moderater Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$) und einem schweren Blutungsphänotyp ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, da eine Gabe von Faktor VIII-Präparaten dann im Rahmen einer Notfallbehandlung und nicht zur Routineprophylaxe erfolgen würde. Nicht sinnvoll erscheint auch die Benennung von Dapagliflozin und Empagliflozin (beide aus der Wirkstoffklasse der SGLT 2-Hemmer) zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF $> 40\%$. Es liegt ganz allgemein im Wesen von Kombinationstherapien, verschiedene Wirkmechanismen miteinander zu kombinieren, und zum anderen liegt für die Kombination speziell dieser beiden Substanzen weder Evidenz aus klinischen Studien vor, noch ist sie (was in diesem Fall für einen kombinierten Einsatz vorauszusetzen wäre) zulassungsseitig ausdrücklich als mögliche Kombination ausgewiesen. Ähnliches gilt für die anderen Benennung vom 1. Juni 2023 wie z.B. Finerenon und Dapagliflozin zur Behandlung chronischer Nierenerkrankung (mit Albuminurie). Die Tragweite ausstrahlender Wirkungen solcher medizinisch abwegigen Feststellungen ist kaum</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>abschätzbar. Sie stellen unnötig die medizinische Plausibilität der G-BA-Beschlüsse insgesamt in Frage.</p> <p>Abschließend ist somit darauf hinzuweisen, dass das neue Vorgehen des G-BA bei der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V intransparent und rechtlich unzulässig ist und zugleich regelhaft gegen den Stand der medizinischen Erkenntnisse verstößt. Der G-BA sollte sein Vorgehen zwingend überarbeiten und zu einer rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis zurückkehren.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.9 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH

Datum	22. Juni 2023
Stellungnahme zu	Dapagliflozin/Forxiga® (Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %) (2023-03-01-D-906)
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA</i> <i>Arnulfstrasse 29</i> <i>80636 München</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Gemäß Fachinformation ist Dapagliflozin (Forxiga®) für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Gegenstand der Dossierbewertung ist die Zulassung zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) > 40 % [1].</p> <p>Der Wirkstoff Mavacamten (CAMZYOS®) von Bristol Myers Squibb (BMS) erhielt am 26. April 2023 vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eine Empfehlung zur Zulassung für die Anwendung bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der symptomatischen (New York Heart Association Klassifizierung, NYHA, Klasse II–III) hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) [2].</p> <p>BMS nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer (pU) im Sinne von §19 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Dapagliflozin in der oben genannten Indikation teil.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG	<p>Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin (Forxiga®) im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde vom pU die Studie DELIVER vorgelegt [3].</p> <p>Die Studie DELIVER ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie zum Vergleich von Dapagliflozin mit Placebo, jeweils zusätzlich zu einer leitliniengerechten patientenindividuellen Standardtherapie (Standard of Care, SoC) bei erwachsenen Patient:innen mit symptomatischer, chronischer HFpEF. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eindrucksvoll, dass wesentliche Therapieziele bei der HFpEF durch die Behandlung mit Dapagliflozin erreicht werden können [3, 4].</p> <p>Die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind daher Patient:innen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV) und einer LVEF >40% (HFpEF) [4].</p> <p>Als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde im Beratungsgespräch des pU mit dem G-BA vom G-BA „eine</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die frühe Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Dapagliflozin „zur Behandlung von Erwachsenen mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) > 40 %“.</p> <p>Für die hier zu betrachtende Patientenpopulation Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50%) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %) wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie 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 vom G-BA bestimmt.</p> <p>Vorgelegt wurde die doppelblinde, randomisierte Studie DELIVER. Es wurde die Gabe von Dapagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur einer Standardtherapie der Herzinsuffizienz bei</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 1.8 – 1.11 & 1.56	<p>optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit (KHK), Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos“ bestimmt (G-BA, 11. Juni 2019) [4]. Der Wortlaut der zVT wurde im Januar 2023 angepasst zu „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“ [5].</p> <p>Laut dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) handelt es sich bei der Studienpopulation der Studie DELIVER um eine heterogene Population, weshalb der medikamentösen Therapie der Grunderkrankungen bei der Bewertung der zVT eine besondere Bedeutung zukomme. Dabei unterteilt das IQWiG die Patient:innenpopulation in vier Teilpopulationen anhand der Grunderkrankungen T2DM (Typ-2-Diabetes) und CKD (Chronische Nierenerkrankung). Ausgehend von den vier Teilpopulationen T2DM (ja/nein) und CKD (ja/nein) wurde für die Teilpopulationen 1-3 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</p>	<p>Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit LVEF > 40 % und erhöhten NT-proBNP-Werten untersucht.</p> <p>In der Kategorie Mortalität zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Vermeidung von Todesfällen.</p> <p>In der Kategorie Morbidität für die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ergibt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Dapagliflozin gegenüber dem Kontrollarm. Bei der Gesamthospitalisierung und den kardiovaskulären Morbiditätspunkten Myokardinfarkt und Schlaganfall zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Dapagliflozin.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergaben sich für die Gesamtraten der SUE und für den Abbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>Es bestehen Unsicherheiten bei der Selektion der Patienten mit erhöhten NT-proBNP-Werten. Insgesamt wird bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, allerdings verbleiben auch diesbezüglich Unsicherheiten. Daher</p>

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>												
	<p>abgeleitet. Für die Teilpopulation 4 wurde der Zusatznutzen als nicht belegt abgeleitet (siehe Tabelle 18, [6]):</p> <p>Tabelle 18: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</p> <table border="1" data-bbox="302 646 1176 997"> <thead> <tr> <th>Indikation</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie*</th> <th>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %^{b,c}</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ohne T2DM und ohne CKD oder ▪ mit / ohne T2DM und mit CKD </td> <td>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</td> <td>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit T2DM und ohne CKD </td> <td></td> <td>Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> </tbody> </table> <p>In seiner Nutzenbewertung führt das IQWiG im Rahmen der Aufteilung der Patienten in die 4 Teilpopulationen aus, dass Unklarheiten dahingehend bestehen, „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“ [6] Nachdem gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses die Vergleichstherapie dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen soll, stellt aus Sicht von BMS die Verwendung von SGLT2-Inhibitoren aufgrund der</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie*	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % ^{b,c}			<ul style="list-style-type: none"> ▪ ohne T2DM und ohne CKD oder ▪ mit / ohne T2DM und mit CKD 	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"> ▪ mit T2DM und ohne CKD 		Zusatznutzen nicht belegt	<p>wird die Aussagesicherheit in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte bei der Vermeidung von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten wird insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Dapagliflozin abgeleitet.</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie*	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens												
Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % ^{b,c}														
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ohne T2DM und ohne CKD oder ▪ mit / ohne T2DM und mit CKD 	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"> ▪ mit T2DM und ohne CKD 		Zusatznutzen nicht belegt												

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Unklarheiten hinsichtlich ihres Stellenwerts im deutschen Versorgungskontext keine geeignete Grundlage für die Aufteilung der zu bewertenden Zielpopulation im Anwendungsgebiet dar.	

Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca GmbH. 2023. *Fachinformation Forxiga® 5 mg/10 mg Filmtabletten (Dapagliflozin)*. Stand Februar 2023. URL <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023536> [zuletzt aufgerufen am 22.06.2023]
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion. Camzyos (mavacamten). 26 April 2023. URL [CAMZYOS - Summary of Opinion \(europa.eu\)](#) [zuletzt aufgerufen am 22.06.2023]
3. AstraZeneca GmbH. *Dapagliflozin (Forxiga®): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4A*. URL [2023_02_17_Modul4A_Dapagliflozin.pdf \(g-ba.de\)](#) [zuletzt aufgerufen am 22.06.2023]
4. AstraZeneca GmbH. *Dapagliflozin (Forxiga®): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3*. URL [2023_02_17_Modul3A_Dapagliflozin.pdf \(g-ba.de\)](#) [zuletzt aufgerufen am 22.06.2023]
5. G-BA Homepage. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin*. Zweckmäßige Vergleichstherapie. URL [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin \(Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %\) - Gemeinsamer Bundesausschuss \(g-ba.de\)](#) [zuletzt aufgerufen am 22.06.2023]
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Dossierbewertung Dapagliflozin (Forxiga®): – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A23-11 Stand 30.05.2023*. URL [A23-11 - Dapagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 \(g-ba.de\)](#) [zuletzt aufgerufen am 22.06.2023]

5.10 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), der Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) und der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (DGPR)

Datum	22. Juni 2023
Stellungnahme zu	Dapagliflozin Forxiga®
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)</i> <i>Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (DGPR)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1. Dossier und Bewertung von Dapagliflozin bei symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Dapagliflozin ist das zweite Medikament aus der Substanzklasse der SGLT2-Inhibitoren, das bei HFpEF-Patient*innen (LV-EF > 40%) mit und ohne Diabetes mellitus getestet wurde. Für HFpEF-Patient*innen gibt es bisher keine spezifischen Therapieempfehlungen,</p> <p>da alle vorangegangenen Studien mit anderen Substanzen (CHARM-Preserved mit Candesartan; DIG (ancillary) mit Digitalis; I-PRESERVED mit Irbesartan; TOPCAT mit Spironolacton und PARAGON-HF mit Sacubitril/Valsartan) nicht erfolgreich waren und daher nicht zu einer Zulassung für die Therapie von HFpEF-Patient*innen geführt haben. Laut aktuellen Leitlinien besteht die Standardtherapie von Patient*innen mit HFpEF in einer Komorbiditäten-orientierten Grundtherapie sowie im symptomatischen Management der Patient*innen mit Diuretika (jeweils I C).</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50 %) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %)</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dapagliflozin:</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-3-Studie DELIVER wurden Patient*innen ≥ 40 Jahre mit einer symptomatischen, chronischen HFpEF (New York Heart Association [NYHA]-Klasse II-IV und LVEF > 40%) untersucht. Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz (Herzinsuffizienz-Hospitalisierung oder notfallmäßiger Kontakt mit einem Arzt/einer Ärztin aufgrund von Herzinsuffizienz).</p> <p>In der Anamnese hatten Patient*innen in der DELIVER-Studie in 89% eine arterielle Hypertonie, in 42% Vorhofflimmern und in 45% einen Diabetes mellitus. 18% der Patient*innen hatten ehemals eine reduzierte Ejektionsfraktion, die sich unter Herzinsuffizienztherapie verbessert hatte (Heart failure with improved ejection fraction). Die Komorbiditäten-orientierte Basistherapie wurde mit einer Therapieintensität von ACE-Inhibitoren/ARB/ARN von 78%, Betablockern 83%, und</p>	<p>Es werden verschiedene Formen der chronischen Herzinsuffizienz unterschieden^{28, 29}. Dapagliflozin wurde bereits für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zugelassen und im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet³⁰. Mit der nun vorliegenden Anwendungsgebietserweiterung ist Dapagliflozin zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) zugelassen, und somit auch bei erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) und bei geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF), indiziert. Demzufolge werden für das vorliegend neue Anwendungsgebiet von Dapagliflozin Erwachsene mit chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion sowie HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %), und damit insgesamt mit einem LVEF > 40 % betrachtet.</p>

²⁸ Forxiga – European public assessment report EPAR (Scientific) – Variation https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-ws-2299-epar-assessment-report-variation_en.pdf

²⁹ Nationale Versorgungsleitlinie Herzinsuffizienz (2019): <https://www.leitlinien.de/nvl/html/nvl-chronische-herzinsuffizienz/3-auflage/kapitel-6#section-1>

³⁰ Beschluss über die frühe Nutzenbewertung von Dapagliflozin (chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion mit LVEF ≤ 40 %) vom 20.05.2021 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/615/#beschluesse>

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mineralocortikoid-Rezeptor-Antagonisten 43% sehr intensiv durchgeführt.</p> <p>Aus unserer Sicht sind damit die Vorgaben der nationalen Versorgungsleitlinie für HFpEF-Patient*innen hier erfüllt, in der es keine spezifische Therapieempfehlung für HFpEF-Patient*innen gibt (14).</p> <p>Das IQWiG bemängelt ausführlich, dass für Patient*innen</p> <ul style="list-style-type: none"> - ohne Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) und mit chronic kidney disease (CKD) - mit T2DM und mit CKD - mit T2DM und ohne CKD <p>jeweils kein SGLT-2 Inhibitor in der Vergleichstherapie eingesetzt wurde also möglicherweise keine optimale Therapie erfolgte und somit die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht ausreichend umgesetzt wurde. Dies ist aus klinischer Sicht nicht nachvollziehbar, da für Dapagliflozin und für die weiteren SGLT-2 Inhibitoren von therapeutischen Klasseneffekten auszugehen ist. Damit hätte die Gabe eines anderen SGLT-2 Inhibitors in der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine sinnvolle Studie zur Wirkung von</p>	<p>Für die Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) sind verschiedene Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen zugelassen, wie z. B. ACE-Hemmer, ARB, Betarezeptorenblocker, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) u.a. Zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % liegt Evidenz für den Wirkstoff Empagliflozin vor, die im Rahmen der Zulassungserweiterung von Empagliflozin zur Behandlung der Herzinsuffizienz – unabhängig von der Ejektionsfraktion, und damit auch bei HFpEF und HFmrEF, zugrunde lag.</p> <p>Für Empagliflozin wurde ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der optimierten Standardtherapie der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen festgestellt.³¹ In der klinischen Versorgung bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit HFpEF bzw. HFmrEF wird Empagliflozin derzeit nicht als Therapiestandard eingesetzt. Auf Basis des</p>

³¹ Beschluss über die frühe Nutzenbewertung von Empagliflozin (chronische Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %) vom 15.09.2022 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/810/#beschluesse>

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dapagliflozin unmöglich gemacht oder man hätte ein gänzlich anderes Studiendesign (z. B. Nichtunterlegenheitsstudie) wählen müssen. Die Subdifferenzierung des IQWiG in vier Patient*innen-Gruppen (abhängig vom Vorhandensein von Diabetes und CKD) ist unseres Erachtens unzulässig und das Fehlen einer Interaktion im Therapieansprechen in den Subgruppen in Bezug auf den primären Endpunkt spricht dagegen, dass das Ausmaß des Zusatznutzens in den einzelnen Gruppen relevant differiert.</p> <p>Das IQWiG kritisiert weiterhin, dass Patient*innen im vorliegenden Anwendungsgebiet mit NT-proBNP-Werten zwischen 125 pg/ml und 300 pg/ml nicht in die DELIVER Studie eingeschlossen wurden und verweist auf die Nationale Versorgungs-Leitlinie (NVL) zur chronischen Herzinsuffizienz (14).</p> <p>Hier wurde nicht berücksichtigt, dass NT-proBNP-Werte < 125 pg/ml primär dem Ausschluss einer Herzinsuffizienz dienen. Die NVL schreibt hierzu: „<i>Wird die Ausschlussdiagnostik einer Herzinsuffizienz für erforderlich gehalten, soll die Bestimmung von entweder BNP oder NT-proBNP zu einem frühen Zeitpunkt erfolgen. Die Spezifität der natriuretischen Peptide (positiv-prädiktive Werte) ist geringer als ihre Sensitivität. Daher eignet sich die Peptidbestimmung allein nicht zur Bestätigung der Diagnose.</i>“ Werte zwischen 125 und 300 pg/ml (bzw. 600 pg/ml bei</p>	<p>allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse kommt Empagliflozin daher nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage.</p> <p>Insgesamt ist die Evidenzlage für die Behandlung von Patientinnen und Patienten sowohl mit HFpEF als auch mit HFmrEF limitiert. Laut Leitlinienempfehlungen¹⁵ sollen bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF insbesondere die relevanten Komorbiditäten behandelt werden, und bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit HFmrEF wird eine Behandlung analog wie bei Patientinnen und Patienten mit HFrEF empfohlen.</p> <p>In Übereinstimmung mit nationalen und internationalen Leitlinien erachtet der G-BA es als angezeigt, patientenindividuell und unter Berücksichtigung der Art und der Ausprägung der vorliegenden Komorbiditäten zu behandeln. Demnach wird als zweckmäßige Vergleichstherapie 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</p>

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorhofflimmern) sind als Graubereich anzusehen. Zudem sind NT-proBNP-Werte individuell sehr variabel. Dies ist ebenfalls der NVL zu entnehmen: <i>„Die Plasmaspiegel der natriuretischen Peptide können tagesabhängig schwanken und steigen in der Regel mit dem Alter. In der Praxis nicht zielführend zum Zweck einer Ausschlussdiagnostik ist nach Ansicht der Leitliniengruppe ihre Messung bei Patienten über 70 Jahren, weil die Werte in dieser Gruppe erfahrungsgemäß nahezu immer oberhalb der genannten Schwellenwerte liegen.“</i> Das mittlere Alter bei DELIVER lag bei 71,8 bzw. 71,5 Jahren. Daher stellt das NT-proBNP auch nur einen Baustein in der Diagnostik dar. Die höheren Werte der Einschlusskriterien dienen somit der Diagnosesicherheit, um sicherzustellen, dass die eingeschlossenen Patient*innen wirklich unter einer Herzinsuffizienz litten. Ein weiterer Grund für das Einschlusskriterium natriuretische Peptide ist die Tatsache, dass Patient*innen mit erhöhten Werten ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, vor allem Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz, haben. Aus diesem Grund wurde Einschlusskriterien mit unteren Grenzwerten für natriuretische Peptide in den letzten Jahren regelhaft bei allen großen Morbiditäts-/Mortalitätsstudie zur Herzinsuffizienz mit reduzierter oder erhaltener Ejektionsfraktion inkludiert.</p>	<p>mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome bestimmt.</p> <p>In der zulassungsbegründenden Studie für das neue Anwendungsgebiet wurde Dapagliflozin als Zusatz zur Standardtherapie verabreicht. Daher wird davon ausgegangen, dass Dapagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz bei HFpEF sowie HFmrEF eingesetzt wird. Es wird davon ausgegangen, dass die 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. Die adäquate Behandlung der Grunderkrankung sollte dabei anhand der Patientencharakteristika (beispielsweise HbA1c-Wert, Ödeme, Herzrhythmusstörungen, etc.) nachvollziehbar dokumentiert werden. Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel sind zu beachten; Abweichungen sind gesondert zu begründen.</p>

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Hinsichtlich der antidiabetischen Begleitbehandlung während der Studie wird festgestellt, dass bereits zu Studienbeginn knapp 40 % der Studienteilnehmer eine medikamentöse antidiabetische Therapie erhalten haben. Der HbA1c-Wert bei den Patientinnen und Patienten mit Diabetes zu Studienbeginn lag im Mittel bei 6,6 %. Angaben über Anpassungen der antidiabetischen Therapien im Studienverlauf liegen lediglich für die Wirkstoffklassen der SGLT-2-Inhibitoren, der GLP-1-Rezeptoragonisten und der DPP-4-Inhibitoren vor. Demnach fand eine neu begonnene antidiabetische Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten oder DPP-4-Inhibitoren im Interventions- bzw. Vergleichsarm jeweils bei etwa 2 % der Studienteilnehmer statt.</p> <p>Insgesamt deuten die in der Studie verabreichten medikamentösen Begleittherapien darauf hin, dass bei den untersuchten Personen die Komorbiditäten weitgehend angemessen behandelt wurden.</p> <p>Im Hinblick auf die Blutdruckwerte wird festgestellt, dass bei 22 % der Studienteilnehmer der systolische Blutdruck mit Messwerten von ≥ 140 mmHg zu Studienbeginn unzureichend eingestellt war. Im weiteren Studienverlauf änderte dieser Wert nur geringfügig. Es verbleiben insbesondere Unsicherheiten, inwiefern bei den Studienteilnehmern im Vergleichsarm eine optimale Einstellung des Blutdrucks im Studienverlauf auch hinsichtlich der antidiuretischen Begleitbehandlung erreicht werden konnte.</p>

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Darüber hinaus fehlen Angaben über Lipidparameter zu Studienbeginn und im weiteren Studienverlauf, so dass insgesamt nicht abschließend beurteilt werden kann, inwiefern bei den Patientinnen und Patienten die Behandlung der Dyslipidämien sachgerecht durchgeführt wurde.</p> <p>Angesichts der Tatsache, dass aufgrund der manifesten Herzinsuffizienzerkrankung ein sehr hohes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bestand, und demzufolge eine hinreichende Hypertoniebehandlung, sowie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten laut Leitlinienempfehlungen angezeigt gewesen wäre, ist die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie mit Unsicherheiten behaftet. Trotz dieser Unsicherheiten wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, sodass die vorliegende Studie für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.</p>

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studien</p> <p>Die Beurteilung der Wirksamkeit von Dapagliflozin bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion beruht auf den Daten der DELIVER-Studie (13), in die 6263 Patient*innen mit chronischer Herzinsuffizienz randomisiert wurden. Neben der klinischen Diagnose Herzinsuffizienz und dem Nachweis einer erhaltener Ejektionsfraktion mussten die Patient*innen strukturelle kardiale Veränderungen (linksventrikuläre Hypertrophie und/oder linksatriale Dilatation) aufweisen und zusätzlich erhöhte Werte natriuretischer Peptide (NT-proBNP \geq 300 pg/ml, wenn kein Vorhofflimmern vorlag sowie NT-proBNP \geq 600 pg/ml bei aktuell vorliegenden Vorhofflimmern/-flattern) vorhanden sein. Die Patientenpopulation ist vergleichbar zu anderen Studien bei chronischer HFpEF, z.B. EMPEROR preserved (12) oder PARAGON (15) sowie in europäischen Registern abgebildeten Patient*innen mit HFpEF (16).</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin liegt die doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie DELIVER vor. In die Studie DELIVER wurden Erwachsene mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit LVEF > 40 % eingeschlossen. Als Voraussetzung für eine Aufnahme in die Studie mussten die Studienteilnehmer erhöhte NT-proBNP-Werte aufweisen (\geq 300 pg/ml bzw. \geq 600 pg/ml bei andauerndem Vorhofflimmern oder Vorhofflattern).</p> <p><u>Unsicherheit der Studienpopulation</u></p> <p>Durch die oben genannten Einschlusskriterien bezüglich der erhöhten NT-proBNP-Werte fand eine Selektion der infrage kommenden Studienteilnehmer statt, die bereits die Screeningphase durchlaufen hatten. Dies führte zu einer Einschränkung der Studienpopulation. Demnach wurden ca. 32 % der gescreenten Patientinnen und Patienten aufgrund der erforderlichen erhöhten NT-proBNP-Werte von einer Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, obwohl das zugelassene Anwendungsgebiet keine Limitationen in Bezug auf NT-proBNP-Werte vorsieht, so dass Dapagliflozin auch für diese Teilpopulation angezeigt gewesen wäre. In der Studie DELIVER wurden insbesondere Erwachsene mit chronischer Herzinsuffizienz und LVEF > 40 % untersucht, die erhöhte NT-proBNP-Werte aufwiesen.</p>

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Dies deutet auf eine Patientenselektion mit prognostisch relevanten Faktoren für einen ungünstigen Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz hin.
	<p>Endpunkte</p> <p>Mortalität</p> <p>Betreffs der Gesamtsterblichkeit wurde in DELIVER ein neutrales Ergebnis verzeichnet (Hazard Ratio (HR) 0,94 [95% Konfidenzintervall (CI) 0,83–1,07]. (13) Die kardiovaskuläre Mortalität war ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich (HR 0,88 [95%CI 0,74-1,05]).</p>	<p>Es wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfasst.</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p><i>Gesamtmortalität und ergänzend dargestellt kardiovaskulärer Tod</i></p> <p>Weder für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ noch für den ergänzend dargestellten Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Morbidität</p> <p>Der primäre Endpunkt der DELIVER-Studie war zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder notfallmäßiger Vorstellung auf der Notaufnahme. Dieser wurde durch Dapagliflozin signifikant gesenkt (16,4% versus 19,5%, HR 0,82 [95% CI 0,73-0,92, p<0.001]). Erste Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz wurden in DELIVER um 23 % reduziert (5,0 %/Jahr versus 6,5 %/Jahr), der weiter gefasste Begriff der Verschlechterung der Herzinsuffizienz (der auch notfallmäßige Vorstellungen auf der Notaufnahme ohne Hospitalisierung umfasst), wurde um 21% reduziert (11,8% versus 14,5%). Von besonderer Bedeutung bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz ist die häufige und oft wiederkehrende Hospitalisierung, da diese neben der Einschränkung der Lebensqualität für die Patient*innen und der sozio-ökonomischen Bedeutung auch mit einer schlechteren Prognose einhergeht. Wenn alle Herzinsuffizienzereignisse, also auch wiederkehrende Hospitalisierungen in die Analyse eingeschlossen wurden, ergab sich eine signifikante Reduktion um 23 % (HR 0,77 (95% CI 0,67-0,89), p<0.001).</p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i></p> <p>Bei den Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz in der Regel bei einer Verschlechterung der Symptomatik wegen ihrer Herzinsuffizienzerkrankung. Daher kann eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz im vorliegenden Fall als Annäherung an den klinischen Zustand einer Symptomverschlechterung angesehen werden. Damit gibt der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ Rückschlüsse auf die krankheitsspezifische Morbidität und wird in diesem speziellen Fall herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ für die Zeit bis zum ersten Ereignis zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Für die frühe Nutzenbewertung ist die Operationalisierung über die Zeit bis zum ersten Ereignis führend. Für die ergänzend dargestellte Operationalisierung „inklusive wiederholter Ereignisse“ zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>Gesamthospitalisierung</i></p> <p>Der Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ wurde als Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hospitalisierung jeglicher Ursache und als Auftreten von Hospitalisierungen jeglicher Ursache (erste und wiederholte) erhoben. Für die frühe Nutzenbewertung ist die Operationalisierung über die Zeit bis zum ersten Ereignis führend.</p> <p>Beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ für die Zeit bis zum ersten Ereignis zeigt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dapagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.</p> <p><i>Myokardinfarkt und Schlaganfall</i></p> <p>Bei den Endpunkten „Myokardinfarkt“ und „Schlaganfall“ zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>
	<p>Renale Morbidität</p> <p>Dapagliflozin hatte keinen Einfluss auf den post-hoc Endpunkt einer renalen Verschlechterung (definiert als eGFR-Abfall um mindestens 50%, eine eGFR von unter 15 ml/min/1,73m², Notwendigkeit einer Dialyse oder renaler Tod), HR 1,08 (95% CI 0,79-1,49). Allerdings verschlechterte sich die eGFR unter Dapagliflozin seltener als unter Placebo (17).</p>	<p>Der Endpunkt „renale Morbidität“ liegt für folgende Operationalisierungen vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bestätigte anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$ - Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch eGFR < 45 ml/min/ 1,73 m² <p><i>Anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 50\%$</i></p>

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die Nierenfunktion gemessen anhand der eGFR einen <i>per se</i> patientenrelevanten Endpunkt darstellt.</p> <p>Ebenso herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die anhaltende Reduzierung der eGFR um $\geq 50\%$ im vorliegenden Fall einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt.</p> <p><i>Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch eGFR < 45 ml/min/ 1,73 m²</i></p> <p>Bei der Hälfte der Studienteilnehmer der Studie DELIVER betrug die eGFR ≥ 60 ml/min/ 1,73 m². Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes bei solch hohen Ausgangswerten der eGFR lässt sich nicht abschließend beurteilen. Darüber hinaus wird die Operationalisierung des Endpunktes unter Einbezug der Serum-Kreatinin-Werte zu Studienbeginn 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.</p> <p>Der Endpunkt Renale Morbidität wird daher nur ergänzend dargestellt. Insgesamt zeigen sich bei diesem Endpunkt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesundheitszustand, Lebensqualität</p> <p>Ein Ziel der Herzinsuffizienzbehandlung ist die Vermeidung von Hospitalisierungen und kardiovaskulären Todesfällen. Ein weiteres wichtiges Ziel ist aber auch die Verbesserung der Lebensqualität bzw. die Verhinderung einer Verschlechterung der Lebensqualität bei fortschreitender Herzinsuffizienz. Ein vordefinierter Endpunkt war die Veränderung der Lebensqualität nach 8 Monaten, gemessen mit dem Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Hier zeigte sich unter Dapagliflozin eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur Placebogruppe (HR 1,11 (95% CI 1,03-1,21), p=0.009). Diese Verbesserung sah man sowohl im Gesamtscore wie auch in den Komponenten physische Funktion, totale Symptome und klinischer Gesamtscore (18).</p>	<p><i>EQ-5D VAS</i></p> <p>Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Für die Verbesserung um ≥ 15 Punkte zur Studienabschlussvisite zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>PGIS</i></p> <p>Es liegen keine Informationen bezüglich der Zuordnung des Schweregrads für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels PGIS vor, die eine Einordnung als schwerwiegend bzw. schwer erlauben. Daher wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende, nicht schwere Symptome bzw. Folgekomplikationen zugeordnet.</p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels PGIS ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm. Dieser Unterschied wird jedoch als nicht mehr als geringfügig eingeschätzt.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der Fragebogen KCCQ eingesetzt.</p>

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der KCCQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Kardiomyopathie, der durch die Betroffenen selbst ausgefüllt wird. Es werden 6 Domänen abgefragt: Körperliche Einschränkungen, Symptome (Symptommhäufigkeit und -schwere), Symptomstabilität, Soziale Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit und Lebensqualität. Zur Auswertung werden die Items der jeweiligen Domänen aufsummiert und auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte entsprechen dabei einem besseren Zustand. Für die frühe Nutzenbewertung wird der klinische Summenscore KCCQ-OSS (Overall Summary Score) herangezogen.</p> <p>Für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS operationalisiert als Verbesserung um $\geq 15\%$ ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.</p>
	<p>Unerwünschte Nebenwirkungen</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse traten unter Dapagliflozin insgesamt seltener auf als unter Placebo (43,5% zu 45,5%) und in beiden Studienarmen wurde bei jeweils 5,8% der Patient*innen die Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses beendet (13).</p>	<p>In der Kategorie Nebenwirkungen liegen für die Gesamtraten der SUE und für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen vor.</p>

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland</p> <p>Deutsche Studienzentren waren an der DELIVER-Studie nicht beteiligt. Allerdings wurden 48% der Patient*innen in Europa und Saudi-Arabien eingeschlossen. Die Begleittherapien und Versorgung der Patient*innen in DELIVER insgesamt entsprechen dem in Deutschland üblichen Vorgehen, da sich alle Regionen auf die Anwendung der europäischen Leitlinie verständigt haben.</p>	<p>Die in der Studie durchgeführte Therapie im Vergleichsarm entspricht weitgehend einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz sowie der zugrundeliegenden Erkrankungen, die als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmt wurde. Trotz bestehender Unsicherheiten wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, sodass die vorliegende Studie zur Bewertung der Gesamtpopulation herangezogen werden kann.</p>
	<p>Bericht des IQWiG</p> <p>Das IQWiG sieht einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patient*innen ohne Diabetes und ohne chronische Nierenerkrankung sowie für alle Patient*innen mit einer chronischen Nierenerkrankung. Für die Gruppe der Patient*innen mit Diabetes, aber ohne chronische Nierenerkrankung sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Von uns wird – im Gegensatz zum IQWiG – ein beträchtlicher Zusatznutzen von Dapagliflozin im Vergleich zur (unspezifischen) Leitlinien-empfohlenen Standardtherapie eindeutig gesehen. Dies begründet sich darauf, dass mit Ausnahme der SGLT2-Inhibitoren bisher keine Therapie in großen, randomisierten, kontrollierten Studien in der Lage war, die Hospitalisierungsrate der HFpEF-Patient*innen zu senken. Die Senkung der Hospitalisierungsrate durch Dapagliflozin und die positiven Effekte auf die Lebensqualität werten die Autor*innen als eine spürbare Linderung der Erkrankung und Abschwächung schwerwiegender Symptome für die Patient*innen.</p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte von Dapagliflozin bei der Vermeidung von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und bei der Verbesserung um $\geq 15\%$ für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wird insgesamt ein geringer Zusatznutzen für Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.</p>
	<p>Zusammenfassung</p> <p>Es besteht ein dringender Bedarf für neue Herzinsuffizienz-Therapien, welche die hohe Morbidität und die schwere Einschränkung der Lebensqualität der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu den zugelassenen Therapien senken. Aufgrund des bisherigen Mangels an spezifischen Therapien mit nachgewiesenem Nutzen v.a. für Patient*innen mit Herzinsuffizienz und erhaltener Pumpfunktion (HFpEF), sind die vorhandenen positiven Resultate aus der DELIVER-Studie auf die Hospitalisierungsrate und Lebensqualität als hoch relevant einzuschätzen. Damit liegen aus</p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte bei der Vermeidung von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten wird insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Dapagliflozin abgeleitet.</p>

Stellungnehmer: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sicht der Autor*innen dieser Stellungnahme die Voraussetzungen für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion vor.	

Literaturverzeichnis

1. Deutscher Herzbericht 2019; Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. **URL: <https://www.herzstiftung.de/service-und-aktuelles/publikationen-und-medien/herzbericht>.**
2. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev* 2017;3:7-11. **DOI: 10.15420/cfr.2016:25:2**
3. Störk S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, Hupfer S, Klebs S. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clin Res Cardiol* 2017;106:913-922. **DOI: 10.1007/s00392-017-1137-7**
4. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB; OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:768-77. **PMID: 17707182 DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.064**
5. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, Devore AD, Yancy CW, Fonarow GC. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2476-2486. **PMID: 29141781 doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.074.**
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumhach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AIS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. **doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. PMID: 34447992**
7. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nwacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022 May 3;79(17):1757-1780. **PMID: 35379504 DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.011.**
8. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008. **PMID: 31535829 DOI: 10.1056/NEJMoa1911303**
9. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-1424. **PMID: 32865377 DOI: 10.1056/NEJMoa2022190**
10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28. **PMID: 26378978 DOI: 10.1056/NEJMoa1504720**
11. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-357. **PMID: 30415602 DOI: 10.1056/NEJMoa1812389**

12. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021; 385(16):1451-1461. **PMID: 34449189 DOI: 10.1056/NEJMoa2107038.**
13. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, Jhund PS, Belohlavek J, Chiang CE, Borleffs CJW, Comin-Colet J, Dobreanu D, Drozd J, Fang JC, Alcocer-Gamba MA, Al Habeeb W, Han Y, Cabrera Honorio JW, Janssens SP, Katova T, Kitakaze M, Merkely B, O'Meara E, Saraiva JFK, Tereshchenko SN, Thierer J, Vaduganathan M, Vardeny O, Verma S, Pham VN, Wilderäng U, Zaozerska N, Bachus E, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022 Sep 22;387(12):1089-1098. **doi: 10.1056/NEJMoa2206286. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36027570.**
14. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. 2019. **URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-006l_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2020-06.pdf**
15. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Desai AS, Claggett B, Jhund PS, Boytsov SA, Comin-Colet J, Cleland J, Düngen HD, Goncalvesova E, Katova T, Kerr Saraiva JF, Lelonek M, Merkely B, Senni M, Shah SJ, Zhou J, Rizkala AR, Gong J, Shi VC, Lefkowitz MP; PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nepriylisin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Oct 24;381(17):1609-1620. **doi: 10.1056/NEJMoa1908655. Epub 2019 Sep 1. PMID: 31475794**
16. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1574-1585. **PMID: 28386917 DOI: 10.1002/ejhf.813**
17. McCausland FR, Claggett BL, Vaduganathan M, Desai AS, Jhund P, de Boer RA, Docherty K, Fang J, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Saraiva JFK, McGrath MM, Shah SJ, Verma S, Langkilde AM, Petersson M, McMurray JJV, Solomon SD. Dapagliflozin and Kidney Outcomes in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial *JAMA Cardiol*. 2023 Jan 1;8(1):56-65. **doi: 10.1001/jamacardio.2022.4210. PMID: 36326604**
18. Peikert A, Chandra A, Kosiborod MN, Claggett BL, Desai AS, Jhund PS, Lam CSP, Inzucchi SE, Martinez FA, de Boer RA, Hernandez AF, Shah SJ, Janssens SP, Belohlávek J, Borleffs CJW, Dobreanu D, Langkilde AM, Bengtsson O, Petersson M, McMurray JJV, Solomon SD, Vaduganathan M. Association of Dapagliflozin vs Placebo With Individual Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Components in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of the DELIVER Trial. *JAMA Cardiol*. 2023 May 20:e231342. **doi: 10.1001/jamacardio.2023.1342. Online ahead of print. PMID: 37208998**

5.11 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	21. Juni 2023
Stellungnahme zu	<p>Dapagliflozin / Forxiga®</p> <ul style="list-style-type: none">- Stellungnahme zum Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V für den Wirkstoff Dapagliflozin (Forxiga®) im zu bewertenden Anwendungsgebiet „Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit links-ventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 % bei Erwachsenen“ („HFpEF“)- Stellungnahme zur IQWiG-Nutzenbewertung im Verfahren 2023-03-01-D-906
Stellungnahme von	<p>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassung:</p> <p>Es sprechen gewichtige juristische und medizinisch/pharmakologische Gründe gegen die Benennung von Dapagliflozin (Forxiga®) und Empagliflozin (Jardiance®) als Kombinationstherapie gemäß § 130e SGB V im Anwendungsgebiet HFpEF:</p> <p>Die beabsichtigte Kombination ist bereits nicht mit dem Wortlaut und dem Regelungsgehalt des § 35a Absatz 1 Satz 4 SGB V vereinbar (<i>dazu unter 1.</i>).</p> <p>Daneben sprechen erhebliche medizinische Bedenken gegen eine Kombination der beiden Arzneimittel, die aus derselben Wirkstoffklasse stammen (<i>dazu unter 2.</i>).</p> <p>Schließlich sollte die Kombination der beiden Arzneimittel Forxiga® und Jardiance® ohnehin nicht verordnet werden, da diese nicht dem Sinn des § 9 der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA entspricht. Somit fehlt für eine Benennung als potentielle Kombinationstherapie zur Anwendung in der Indikation HFpEF die Notwendigkeit (<i>dazu unter 3.</i>).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>Hintergrund:</p> <p>Am 01. Juni 2023 hat der G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Dapagliflozin (Forxiga®) für das Anwendungsgebiet „Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 % bei Erwachsenen“</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einen Entwurf für die Benennung von Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V veröffentlicht.</p> <p>Als Kombinationsarzneimittel wird in dem Entwurf Jardiance® mit dem Wirkstoff Empagliflozin genannt. Bei Empagliflozin (Jardiance®) handelt es sich um einen Wirkstoff aus derselben Wirkstoffklasse wie Dapagliflozin (Forxiga®). Beide sind Inhibitoren des Natrium-Glucose-Cotransporters 2 (SGLT-2).</p> <p>Die Benennung als Kombinationsarzneimittel durch den G-BA setzt gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V voraus, dass es sich bei dem zu kombinierenden Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none">- um ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff handelt,- dieses Arzneimittel aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann und- der G-BA nicht festgestellt hat, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. <p>Demnach kann eine Kombinationsbenennung nur Arzneimittel erfassen, die für eine konkrete Kombinationstherapie arzneimittelrechtlich im Sinne einer In-Label-Kombination zugelassen sind und mit der auf die damit ausdrücklich vermittelte Erlaubniswirkung abgestellt wird.</p> <p>Das Arzneimittel Forxiga® mit dem Wirkstoff Dapagliflozin sowie das Arzneimittel Jardiance® mit dem Wirkstoff Empagliflozin sind jeweils für das hier zu bewertende Anwendungsgebiet „Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 % bei Erwachsenen“ zugelassen.</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Spezifischer Teil</p> <p>Ein kombinierter Einsatz von Forxiga® mit Jardiance® wird weder durch die arzneimittelrechtlichen Zulassungen abgedeckt, noch sprechen sonstige Aspekte für eine solche Kombination. Im Folgenden wird hierzu näher ausgeführt:</p> <p>1. Arzneimittelrechtliche Zulassung der Kombination nicht gegeben</p> <ul style="list-style-type: none">- Die arzneimittelrechtlichen Zulassungen von Forxiga® sowie von Jardiance® decken einen kombinierten Einsatz beider Substanzen nicht ab:<ul style="list-style-type: none">F.G. Dapagliflozin (Forxiga®):H. Die Zulassung für das Anwendungsgebiet bezieht sich lediglich auf die Dosierung 10 mg. Eine explizite Zulassung für die Kombination von Forxiga® mit Jardiance® gibt es nicht (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation Forxiga, in dem es heißt: „Forxiga® ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz.“)I.J. Empagliflozin (Jardiance®)	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>K. Die Zulassung für das Anwendungsgebiet bezieht sich ebenfalls nur auf die Dosierung 10 mg. Auch hier liegt keine explizite Zulassung für die Kombination von Forxiga® mit Jardiance® vor (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation Jardiance, in dem es heißt: „Jardiance® wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz angewendet.“)</p> <p>L.</p> <p>M. Die ausdrückliche Nichtbenennung der Kombination von Forxiga® und Jardiance® in den Zulassungstexten findet ihre Begründung in der Studienlage. In den Studien, auf denen die Zulassungen der beiden Wirkstoffe beruhen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformationen), wurde die Kombination von Forxiga® mit Jardiance® nicht untersucht. In der Studie DELIVER, die der Zulassung von Forxiga® im Anwendungsgebiet HFpEF zugrunde liegt, war eine Kombination mit einem weiteren SGLT-2-Inhibitor, z.B. Empagliflozin (Jardiance®), nicht zulässig. Bei einer Verabreichung eines SGLT-2-Inhibitors war eine Unterbrechung bzw. ein Absetzen der Studienmedikation (Forxiga®) erforderlich.</p> <p>N. Auch in der Studie EMPEROR-Preserved, auf der die Zulassung von Jardiance® im Anwendungsgebiet HFpEF beruht, war jeglicher SGLT-2-Inhibitor oder SGLT-1/2-Inhibitoren außer der verblindeten Studienmedikation nicht zulässig.</p> <p>O. Es besteht somit keine Evidenz, die eine Zulassung und damit auch einen medizinischen Mehrwert der</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kombination von Forxiga® und Jardiance® begründen würde.</p> <p>P. Q.</p> <p>2. Medizinische Bedenken gegen die Kombinationstherapie</p> <p>R.</p> <ul style="list-style-type: none">- Über Punkt 1 hinaus ist eine Kombination aus Forxiga® und Jardiance® medizinisch nicht sinnvoll, da aus den Wirkmechanismen keine Synergien zu erwarten sind.<ul style="list-style-type: none">S. Da beide Substanzen bereits in der Einzeltherapie bei Patienten mit HFpEF in großen RCT therapierelevante Vorteile gezeigt haben (z.B. Vermeidung von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz, siehe entsprechende Abschnitte 5.1 der Fachinformationen), gäbe es also neben der fehlenden Zulassung der Kombination auch aus therapeutischer Sicht keinen Grund für einen kombinierten Einsatz.T.- Neben dem fehlenden therapeutischen Mehrwert eines kombinierten Einsatzes von Forxiga® und Jardiance® besteht bei der Kombination beider Substanzen sogar ein potenziell erhöhtes und unerforschtes Risiko für Patienten. Die in der Fachinformation gelisteten Nebenwirkungen überlappen sich für beide Wirkstoffe größtenteils. Aufgrund der Pharmakologie der SGLT-2-Inhibitoren ist anzunehmen, dass sich die Effekte beider Arzneimittel bei deren Kombination verstärken und damit auch	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ein erhöhtes Risiko für die damit verbundenen Nebenwirkungen einhergeht. Insbesondere Patienten mit Insulintherapie wären einem erhöhten Hypoglykämie-Risiko ausgesetzt, ältere Patienten sowie Patienten unter vorbestehender antihypertensiver Therapie wären dem Risiko des Volumenmangels mit Hypotonie und entsprechenden Folgen, wie z.B. Stürzen oder Synkopen, ausgesetzt.</p> <p>3. Fehlende Wirtschaftlichkeit der Kombinationstherapie</p> <p>W.</p> <p>Auch Gründe der Wirtschaftlichkeit sprechen gegen einen kombinierten Einsatz von Forxiga® und Jardiance®. Gemäß § 9 Absatz 1 Satz 1 Arzneimittel-Richtlinie des G-BA („AM-RL“) herrscht der Grundsatz, dass Leistungen nicht das Maß des Notwendigen überschreiten dürfen. Weiter heißt es in den Sätzen 4 bis 6: <u>„Arzneimittel mit nicht ausreichend gesichertem therapeutischen Nutzen dürfen nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet werden. Der therapeutische Nutzen im Sinne dieser Richtlinie besteht in einem nach dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse relevanten Ausmaß der Wirksamkeit bei einer definierten Indikation.</u> Die arzneimittelrechtliche Zulassung ist dabei eine notwendige, aber keine hinreichende Bedingung für die Verordnungsfähigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung.“ Diese Grundsätze sind vor dem Hintergrund des Regelungsinhalts der AM-RL auch hinsichtlich einer freien Kombination von Arzneimitteln zu beachten. Gemessen hieran</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden diese Aspekte der AM-RL durch die Kombinationstherapie von Forxiga® und Jardiance® nicht erfüllt:</p> <p>Y.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Notwendigkeit der arzneimittelrechtlichen Zulassung:</u> <ul style="list-style-type: none"> Z. Wie oben ausgeführt, liegt für die Kombinationstherapie von Jardiance® und Forxiga® keine explizite arzneimittelrechtliche Zulassung nach Abschnitt 4.1 der Fachinformation vor. Auch die Hinzuziehung der übrigen Abschnitte der jeweiligen Fachinformation sowie des European Assessment Reports trägt eine solche Kombination nicht und widerspricht dem Regelungsgehalt des § 35a Absatz 1 Satz 4 SGB V. • <u>Therapeutischer Nutzen gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse:</u> <ul style="list-style-type: none"> AA. Die Therapie von SGLT-2-Hemmern ist bisher nur für die HFrEF in den Leitlinien empfohlen, für die Behandlung der HFpEF steht das Leitlinienupdate noch aus. Selbst für die HFrEF werden die Einzelsubstanzen empfohlen, nicht aber die Kombination. Somit entspricht eine Kombinationstherapie mit Jardiance® und Forxiga® nicht dem Stand der medizinischen Erkenntnisse. • <u>Übersteigerung des „Maß des Notwendigen“:</u> <ul style="list-style-type: none"> BB. Die Einzelsubstanzen haben bereits in großen RCT eindeutig den therapeutischen Nutzen gezeigt und sind entsprechend jeweils für die Behandlung der HFpEF 	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zugelassen. Eine Kombinationstherapie wurde bisher nicht untersucht. Somit übersteigt eine Kombinationstherapie das „Maß des Notwendigen“.</p> <p>CC. Die Benennung der Kombination von Jardiance® und Forxiga® steht also nicht in Einklang mit der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA und ist im GKV-System nicht verordnungsfähig. Damit kann sie für die Berechnung des Kombinationsabschlags ungeachtet der fehlenden expliziten arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht maßgeblich sein.</p> <p>DD.</p> <p>Eine Kombinationstherapie bestehend aus Forxiga® und Jardiance® ist somit in keiner Indikation medizinisch indiziert und zulassungsrechtlich begründet. Die Benennung als potenzielle Kombination im Entwurf des G-BA birgt die Gefahr, dass die rein fiktive und medizinisch nicht sachgerechte Benennung einer Kombination aus zwei SGLT-2-Inhibitoren zu der missverständlichen Auffassung führt, dass eine Kombination aus Jardiance® und Forxiga® im Anwendungsgebiet HFpEF therapeutisch gewollt sein könnte.</p> <p>Dass eine solche Kombination nicht gewollt sein kann, ergibt sich auch aus den dem Kombinationsabschlag zugrundeliegenden Gesetzesmaterialien. Dort heißt es im Entwurf eines Gesetzes zur</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (siehe <i>Deutscher Bundestag, Drucksache 20/3448</i>) zur Begründung:</p> <p>EE.</p> <p><i>„Denn die Ausgabendynamik im Arzneimittelbereich wird nicht nur durch die hohen Preise einzelner Wirkstoffe bestimmt, sondern auch durch den Einsatz mehrerer Arzneimittel. Dieser additive Einsatz von mehreren Arzneimitteln ist fester Bestandteil der Arzneimitteltherapie, insbesondere im Rahmen der Behandlung von Krebserkrankungen.“</i></p> <p>FF.</p> <p>Ausweislich dieser Begründung bestand die Intention des Gesetzgebers bei Schaffung des Kombinationsabschlags offenkundig darin, die Arzneimittelkosten (bei den Krebserkrankungen) zu senken, die durch einen „additive[n] Einsatz von mehreren Arzneimitteln“ entstehen, die „fester Bestandteil der Arzneimitteltherapie“ sind. Beide Ziele sind durch die vorliegend benannte Kombination nicht zu erreichen.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass im Anwendungsgebiet HFpEF für die Kombination Forxiga® mit Jardiance® die vom Gesetzgeber vorgebrachte Begründung für § 130e SGB V fehlt: der additive Einsatz von Forxiga® und Jardiance® ist gerade nicht fester Bestandteil der Arzneimitteltherapie im Rahmen der Behandlung von HFpEF.</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>II. Somit kann gefolgert werden, dass die Benennung dieser Kombination nicht von dem Willen des Gesetzgebers umfasst ist.</p>	
<p>Fazit: Zusammenfassend spricht somit gegen den Einsatz von Dapagliflozin (Forxiga®) und Empagliflozin (Jardiance®) in Kombination:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Eine Kombinationstherapie von Jardiance® und Forxiga® ist <u>nicht durch die arzneimittelrechtliche Zulassung abgedeckt</u>.JJ.2. Es liegt <u>keine Evidenz</u> vor, die eine Kombinationstherapie von Jardiance® und Forxiga® begründen würde.3. <u>Eine Verordnung von Forxiga® und Jardiance® in Kombination wäre nicht ordnungsfähig</u>, da unwirtschaftlich im Sinne von § 9 Arzneimittel-Richtlinie des G-BA. <p>KK.</p> <p>Der Entwurf der Benennung der Arzneimittel gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V mit neuen Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie mit Forxiga® in der Behandlung der HFpEF eingesetzt werden können, <u>ist daher nicht in einen Beschluss zu überführen</u>.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zur IQWiG-Nutzenbewertung im Verfahren 2023-03-01-D-906

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.06.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Dapagliflozin im folgendem neuen Anwendungsgebiet:</p> <p>Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz (Europäische Arzneimittel-Agentur, 2023b).</p> <p>Diese Stellungnahme nimmt Bezug auf die Nutzenbewertung im Teilanwendungsgebiet Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 % (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2023).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 % ohne T2DM und ohne CKD oder mit / ohne T2DM und mit CKD sowie</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>keinen Zusatznutzen belegt für Patienten mit T2DM und ohne CKD (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2023).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der SGLT-2 Inhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Empagliflozin die Marktzulassung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz erhalten (Europäische Arzneimittel-Agentur, 2022a).</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Dapagliflozin.</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen.</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p>	<p>Es können keine Angaben zu den von IQWiG angefragten Betroffenen bzw. Patientenorganisationen gemacht werden.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Es wurde ausgeführt, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind. Für BI stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren.</p>	<p>Es können keine Angaben zu den von IQWiG angefragten Betroffenen bzw. Patientenorganisationen gemacht werden.</p>
<p>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Dapagliflozin nach §35a SGB V.</p>

Literaturverzeichnis

- [1]. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. (2022, March 28). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion. Retrieved June 21, 2023, from https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5651/2022_03_28_Modul4_Empagliflozin.pdf
- [2]. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. (2019, October 22). Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz. Retrieved June 21, 2023, from <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/3-auflage>
- [3]. Deutscher Bundestag. (2022, September 19). Gesetzentwurf der Bundesregierung Entwurf eines Gesetzes zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz) - Drucksache 20/3448. Retrieved June 21, 2023, from <https://dserver.bundestag.de/btd/20/034/2003448.pdf>
- [4]. Europäische Arzneimittel-Agentur. (2022a, September 6). Jardiance - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved June 6, 2023, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_de.pdf
- [5]. Europäische Arzneimittel-Agentur. (2022b, December 15). Assessment report - Procedure No. EMEA/H/C/xxxx/WS/2299. Retrieved June 21, 2023, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-ws-2299-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- [6]. Europäische Arzneimittel-Agentur. (2023a, January 27). CHMP extension of indication variation assessment report - Procedure No. EMEA/H/C/002677/II/0060. Retrieved June 21, 2023, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0060-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- [7]. Europäische Arzneimittel-Agentur. (2023b, May 30). Forxiga - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved June 5, 2023, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_de.pdf
- [8]. Gemeinsamer Bundesausschuss. (2023a, March 16). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung. Retrieved June 21, 2023, from https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3177/AM-RL-2023-03-16_iK-2023-06-21_AT-20-06-2023-B1.pdf
- [9]. Gemeinsamer Bundesausschuss. (2023b, June 1). Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet

eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V - Dapagliflozin. Retrieved June 21, 2023, from https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6449/2023-03-01_Benennung-Kombinationen-Entwurf-SNV_Dapagliflozin_D-906.pdf

- [10]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2023, May 30). IQWiG Berichte Nr. 1569 - Dapagliflozin (Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Retrieved June 6, 2023, from https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6448/2023-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dapagliflozin_D-906.pdf
- [11]. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., Lam, C. S. P., Lyon, A. R., McMurray, J. J. V., Mebazaa, A., Mindham, R., Muneretto, C., Piepoli, M. F., Price, S., Rosano, G. M. C., Ruschitzka, F., Skibelund, A. K., Group, E. S. D., Boer, R. A. de, Schulze, P. C., Abdelhamid, M., Aboyans, V., Adamopoulos, S., Anker, S. D., Arbelo, E., Asteggiano, R., Bauersachs, J., Bayes-Genis, A., Borger, M. A., Budts, W., Cikes, M., Damman, K., Delgado, V., Dendale, P., Dilaveris, P., Drexel, H., Ezekowitz, J., Falk, V., Fauchier, L., Filippatos, G., Fraser, A., Frey, N., Gale, C. P., Gustafsson, F., Harris, J., Iung, B., Janssens, S., Jessup, M., Konradi, A., Kotecha, D., Lambrinou, E., Lancellotti, P., Landmesser, U., Leclercq, C., Lewis, B. S., Leyva, F., Linhart, A., Løchen, M.-L., Lund, L. H., Mancini, D., Masip, J., Milicic, D., Mueller, C., Nef, H., Nielsen, J.-C., Neubeck, L., Noutsias, M., Petersen, S. E., Petronio, A. S., Ponikowski, P., Prescott, E., Rakisheva, A., Richter, D. J., Schlyakhto, E., Seferovic, P., Senni, M., Sitges, M., Sousa-Uva, M., Tocchetti, C. G., Touyz, R. M., Tschoepe, C., Waltenberger, J., & Mebazaa, A. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 42(36), ehab368. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- [12]. Solomon, S. D., Boer, R. A., DeMets, D., Hernandez, A. F., Inzucchi, S. E., Kosiborod, M. N., Lam, C. S. P., Martinez, F., Shah, S. J., Lindholm, D., Wilderäng, U., Öhrn, F., Claggett, B., Langkilde, A. M., Petersson, M., & McMurray, J. J. V. (2021). Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *European Journal of Heart Failure*, 23(7), 1217–1225. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2249>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Dapagliflozin (D-906)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 10. Juli 2023

von 13:30 Uhr bis 14:22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Dr. Büchner

Frau Dr. Riemann

Frau Dr. Scharf

Herr Köhne

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)**:

Herr Prof. Dr. Marx

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG)**:

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)**:

Herr Prof. Dr. Ertl

Herr Prof. Dr. Sauerbruch

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e. V. (DGPR)**:

Herr Prof. Dr. Schlitt

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Eschenhagen

Herr Dr. Wille

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bayer Vital GmbH**:

Frau Dr. Plate

Frau El Hadouchi

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Rettelbach

Herr Dr. Bartmus

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH**:

Herr Leser

Herr Dr. Wagner

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH**:

Herr Dr. Lüdtko

Herr Hartmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH**:

Herr Dr. Simang

Frau Treffler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**:

Herr Moritz

Herr Dr. Jünemann

Angemeldeter Teilnehmender des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir fahren mit der Anhörung fort. Wir sind jetzt bei Dapagliflozin, neues Anwendungsgebiet, Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion. Hier haben wir die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Mai dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dann liegt eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung, der Deutschen Diabetes Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin und der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen vor. Wir haben Stellungnahmen vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller sowie von Bayer Vital, Böhringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Lilly, MSD Sharp & Dohme und Novo Nordisk.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca sind anwesend: Frau Dr. Büchner, Frau Dr. Riemann, Frau Dr. Scharf und Herr Köhne, für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung Herr Professor Dr. Marx, für die Deutsche Diabetes Gesellschaft Herr Professor Dr. Müller-Wieland, für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin Herr Professor Dr. Ertl und Herr Professor Dr. Sauerbruch, für die Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen Herr Professor Dr. Schlitt, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Eschenhagen und Herr Dr. Wille, für Bayer Vital Frau Dr. Plate und Frau El Hadouchi, für MSD Sharp & Dohme Frau Rettelbach und Herr Dr. Bartmus, für Lilly Deutschland Herr Leser und Herr Dr. Wagner, für Novo Nordisk Herr Dr. Lüdtker und Herr Hartmann, für Bristol-Myers Squibb Herr Dr. Simang und Frau Treffler, für Boehringer Ingelheim Pharma Herr Moritz und Herr Dr. Jünemann, für den BPI Herr Dr. Wilken und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. – Frau Dr. Büchner, Sie haben das Wort und dürfen uns einführen.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Ich starte einmal direkt: Ich bin heute hier mit Frau Dr. Scharf und Frau Dr. Riemann aus der Medizin, und Herr Köhne und ich sind aus dem Bereich Marktzugang und Erstattung.

Ich möchte zu zwei Themenblöcken etwas sagen. Das ist einmal die Nutzenbewertung, und dann möchten wir noch kurz auf den Vorschlag zur Umsetzung des Kombinationsabschlages eingehen, der im Rahmen der Veröffentlichung des IQWiG-Beschlusses vorgelegt wurde. Bezüglich der Nutzenbewertung möchte ich kurz etwas zu Dapagliflozin sagen, zur Indikation HFpEF, um die es heute geht, und den entsprechenden Versorgungskontext. Weiterhin möchte ich auf die Umsetzung der zVT in der DELIVER-Studie eingehen, dann auf die Unterteilung der Studienpopulation in Subpopulationen zu sprechen kommen, wie es das IQWiG vorgeschlagen hat, und abschließend etwas zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sagen.

Dapagliflozin ist ein altbekannter Wirkstoff. Wir sind mit dem Produkt schon häufig hier gewesen. Er wurde 2012 erstmalig für den Typ 2-Diabetes zugelassen, da haben wir eine erneute Nutzenbewertung gehabt. Dann kam die Zulassung 2020 für die chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. 2021 wurde es für die chronische Niereninsuffizienz zugelassen, und heute sprechen wir über die chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion. Ich werde das mit HFpEF abkürzen, also heart failure with preserved ejection fraction.

Die HFpEF ist eine chronische Erkrankung, die regelhaft weiter voranschreitet. Sie hat einschneidende Auswirkungen auf den Lebensalltag der Patientinnen und Patienten, die meist

im fortgeschrittenen Alter erkranken. Das bedeutet für dieses Patientenkollektiv nicht nur ein früheres Versterben, sondern auch regelhaft häufigere Krankenhausaufenthalte aufgrund der Herzinsuffizienz. Wir sehen zusätzlich eine erhebliche Verringerung der Lebensqualität, eine alltäglich hohe Symptombelastung. Die Patienten sind körperlich häufig sehr beeinträchtigt, was die soziale Teilhabe einschränkt, aber auch die Fähigkeit, ein selbstbestimmtes Leben zu führen, weil alltägliche Aktivitäten wie Einkaufen oder Treppen steigen nicht mehr möglich sind.

Die HFpEF wird auch als komplexes Syndrom beschrieben, weil die Patientinnen und Patienten häufig unter diversen Komorbiditäten leiden. Das ist ein relativ diverses Bild. Wir sehen die koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie, CKD, Adipositas, Diabetes, Hyperlipidämie. Das tritt bei den einzelnen Patienten in ganz unterschiedlichen Kombinationen, in unterschiedlicher Ausprägung und Intensität auf. Die einzelnen Komorbiditäten bedingen sich teilweise und sind in ihren Krankheitsverläufen dynamisch, sodass hier eine trennscharfe Abgrenzung von Patientenkollektiven basierend auf diesen Komorbiditäten nicht möglich ist.

Als Therapieziele für diese Erkrankung, die die NVL vorsieht, ist neben der Reduzierung der Sterblichkeit und der Rate der Krankenhauseinweisungen insbesondere die Lebensqualität hervorgehoben. So geht es nicht nur darum, die Progression zu hemmen und Symptome zu mildern, sondern auch die Lebensqualität und soziale Teilhabe zu verbessern und zu erhalten bzw. die körperliche Belastungsfähigkeit zu verbessern. Diese Fragestellung adressiert die sogenannte DELIVER-Studie. Das ist die Zulassungsstudie von Dapagliflozin für die Indikation, über die wir heute sprechen. Das ist eine randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Phase-III-Studie. Es ist eine sehr große Studie. Insgesamt wurden deutlich über 6.200 Patientinnen und Patienten randomisiert. Die mediane Beobachtungsdauer lag bei etwas über 27 Monaten, und das mittlere Alter der Patientinnen und Patienten lag bei ungefähr 72 Jahren.

Behandelt wurde einmal mit 10 Milligramm Dapagliflozin, im anderen Arm mit Placebo und beides jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuell optimierten Standardtherapie zur Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung.

Damit sind wir schon bei der Umsetzung der zVT, also der optimierten Standardtherapie. Wir haben in unserer Stellungnahme umfassend adressiert, warum aus unserer Sicht die zVT hier hinreichend und adäquat umgesetzt wurde. Ich möchte aber noch einmal auf zwei Punkte eingehen, zum einen auf die Frage, die das IQWiG zum Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren aufgeworfen hat und inwieweit das für die Bewertung hier relevant ist.

In der Tat war eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren in der Studie ausschließlich im Interventionsarm vorgesehen. Man muss aber sagen, dass notfallmäßig der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren grundsätzlich erlaubt war. Dafür wurde die Therapie mit der Studienmedikation unterbrochen, und wir sehen, dass von dieser Möglichkeit nur sehr bedingt Gebrauch gemacht wurde. Ungefähr 2 Prozent aller Patientinnen und Patienten wurden über diese Option auf einen SGLT-2-Inhibitor eskaliert. Grundsätzlich lag die Entscheidung zur Hintergrundtherapie immer bei dem behandelnden Arzt, bei der behandelnden Ärztin, die entlang der lokalen Therapiestandards und der Leitlinienvorgaben die Hintergrundtherapie nach der individuellen Disposition der Patientinnen und Patienten angepasst haben. Man sieht sehr schön, dass davon im Verlauf der Studie deutlich Gebrauch gemacht wurde.

Mit Blick auf die Patienten mit Diabetes möchte ich anmerken, dass wir regelhaft Blutzuckerwerte in den vorgesehenen Kontrollen entsprechend den NVL-Empfehlungen sehen, hier also eine adäquate Blutzuckerkontrolle ausgewiesen wurde und damit keine weitere Therapieeskalation angezeigt war, sodass wir von einer adäquaten Umsetzung der zVT ausgehen können.

Wenn wir sehen, dass die zVT wie vom G-BA bestimmt für das gesamte Patientenkollektiv gilt, komme ich zum nächsten Punkt, nämlich der Einteilung der Subpopulationen, die das IQWiG vorschlägt, was nicht entlang der definierten zVT stattfindet. Das IQWiG hat hier vier Gruppen bestimmt, einmal ohne Typ 2-Diabetes und ohne CKD oder Typ 2-Diabetes und mit CKD, mit Typ 2-Diabetes und mit CKD und mit Typ 2-Diabetes und ohne CKD. Das ist aus unserer Sicht neben der eben erwähnten einheitlichen zVT nicht sachgemäß. Ich kann hier im Wesentlichen zwei Punkte anführen:

Zum einen sehen wir in den Studienergebnissen der DELIVER-Studie keine relevante Effektmodifikation in Bezug auf die Subgruppen. Also ist hier nicht von einem klinisch relevanten Unterschied der Behandlungseffekte zwischen diesen definierten Gruppen auszugehen. Wie eingangs erwähnt, haben wir hier ein extrem heterogenes Patientenkollektiv mit diversen Komorbiditäten. Nicht nur Typ 2-Diabetes und CKD mit unterschiedlichen Krankheitsbildern und eine selektive Differenzierung nach Typ 2-Diabetes und CKD wird dieser Heterogenität nicht gerecht und entspricht nicht dem medizinischen Alltag in der Versorgungsrealität, sodass aus unserer Sicht die Gesamtpopulation für die Zusatznutzenableitung heranzuziehen ist, wie das im Übrigen schon in früheren Verfahren in dieser Indikation und Wirkstoffklasse vorgenommen wurde.

Damit komme ich zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Das IQWiG hat die Ergebnisse des validierten krankheitsspezifischen Fragebogens, dem KCCQ-OSS, zur Nutzenbewertung herangezogen. Es ist das erste Mal, dass derartige Vorteile gezeigt werden konnten. Das IQWiG hinterfragt allerdings die Robustheit, die Ergebnissicherheit, weil sie auf den Anteil von knapp 22 Prozent an Last observation carried forward-Werten, den sogenannten LOCF-Werten, zur Studienabschlussvisite – – Darauf möchte ich kurz eingehen: Wir haben in der Stellungnahme vier weitere Imputationsmethoden als Sensitivitätsanalysen beigebracht und sehen in jedem dieser vier unterschiedlichen Ansätze einen konsistenten und signifikanten Vorteil bei der Verbesserung des KCCQ zu Monat 8 und zur Studienabschlussvisite. Das heißt also: Egal, wie man es dreht und wendet, es zeigt sich immer dieser Vorteil.

Die Robustheit der Ergebnisse wird des Weiteren durch die kontinuierlich hohe Rücklaufquote von über 70 Prozent zu allen Zeitpunkten unterstützt, sodass wir insgesamt von einem geringen Verzerrungspotenzial ausgehen können. Wenn wir die Ergebnisse in den Kontext dieser Erkrankung stellen – es ist eine chronische und regelhaft fortschreitende Erkrankung, die dazu führt, dass sich viele der Patientinnen und Patienten im alltäglichen Leben deutlich eingeschränkt fühlen –, dann hat eine Verbesserung der Lebensqualität eine besondere Relevanz. Wenn man sich das praktisch anschaut: Was bedeutet eine 15-Punkte-Verbesserung? Das heißt konkret, dass sich diese Patientinnen und Patienten beispielsweise morgens wieder selbst anziehen können, sie können selbstständig duschen, einkaufen gehen und am sozialen Leben teilhaben. Das ist ein maßgeblicher patientenrelevanter Vorteil, der bisher nicht gezeigt wurde und sich dementsprechend mit einem beträchtlichen Zusatznutzen in der Bewertung wiederfinden sollte.

Damit komme ich zum Vorschlag zur Benennung der Kombinationsarzneimittel. Hier wurde Empagliflozin als Kombination von Dapagliflozin benannt. Wir halten diese Kombinationsbenennung medizinisch nicht für angezeigt, auch nicht für sinnvoll, weil der gleichzeitige Einsatz von zwei SGLT-2 an keiner Stelle empfohlen wird. Eine Empfehlung ergibt sich weder aus den entsprechenden Fachinformationen noch aus den Leitlinien. Es ist umgekehrt sogar der Fall, dass eine gleichzeitige Gabe fast so etwas wie eine Dosisverdopplung ist, was ganz klar außerhalb der Zulassung läge.

Des Weiteren werden aus unserer Sicht die Anforderungen an die Kombinationsbenennung nach § 35 a Abs. 3 Satz 4 grundsätzlich nicht erfüllt. Dort wird gesagt, dass die Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung eingesetzt werden kann. Das heißt, der Grund für den Einsatz muss in der Zulassung des jeweiligen Arzneimittels liegen. Wir sehen, wie gesagt, weder bei Dapagliflozin noch bei Empagliflozin in der Zulassung

eine Empfehlung für einen kombinierten Einsatz dieser beiden Wirkstoffe, sodass es sich aus unserer Sicht grundsätzlich nicht um eine Kombinationstherapie im Sinne der gesetzlichen Vorgaben handelt.

Damit möchte ich schließen, Herr Professor Hecken, und das Wort gern an Sie zurückgeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Büchner. Zu Empagliflozin und Dapagliflozin nehme ich Bezug auf das, was ich in der vorherigen Anhörung gesagt habe: Hier wird es besonders krass. Ich teile Ihre Einschätzung. Wenn Dapagliflozin und Empagliflozin gleichzeitig eingesetzt würden, müsste man kritische Fragen an den Verordner stellen. Das ist ganz klar. Da sind wir uns medizinisch einig. Ob das juristisch so ist, ist eine andere Frage. Sie sagen, es muss in der Zulassung jeweils Bezug nehmend in irgendeiner Form eine Verordnung ermöglicht werden. Es wird auch die Auffassung vertreten, dass immer dann, wenn die Zulassung nicht auf eine Monotherapie beschränkt ist, hypothetisch alle möglichen Kombinationen theoretisch denkbar wären, unabhängig davon, ob sie tatsächlich fachlich geboten seien. Wir haben dazu am 28. August die Anhörung. Vor dem Hintergrund nehmen wir das zur Kenntnis. Das ist ein wunderbares Beispiel, wo ich sagen würde, wenn das in der Apotheke gleichzeitig im gleichen Anwendungsgebiet bei demselben Patienten über die Theke ginge, wäre weniger die Frage, ob Ihr Produkt oder der andere Kombinationspartner mit einem Abschlag belegt wird, die relevante Frage, sondern wir müssen einmal mit dem Doktor sprechen. Aber das lassen wir jetzt so im Raum stehen.

Wir kommen zur inhaltlichen Nutzenbewertung. Die Fachgesellschaften haben ausgeführt, dass sie die IQWiG-Kritik, dass im Vergleichsarm kein SGLT-2-Inhibitor eingesetzt worden sei, nicht nachvollziehen können. Ich habe daraus eine allgemeine Frage abgeleitet: Ist von einem allgemeinen Effekt der SGLT-2-Inhibitoren im vorliegenden Anwendungsgebiet auszugehen? Oder sehen Sie bei verschiedenen Wirkstoffen dieser Substanzklasse möglicherweise unterschiedliche Effekte? – Erster Punkt. Zweiter Punkt: Wie beurteilen Sie das Nebenwirkungsprofil von Dapagliflozin in Bezug auf die erwähnten Harnwegs- und Genitalinfektionen bei Patienten mit Herzinsuffizienz, wobei die Infektion auch bei Patienten in den anderen Anwendungsgebieten auftreten? Aber wir sprechen jetzt über die Herzinsuffizienz. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Marx, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Marx (DGK): Zunächst noch ein Wort zu HFpEF aus Sicht des Kardiologen: Es ist ein extrem häufiges Krankheitsbild. Die Hälfte aller wegen Herzinsuffizienz hospitalisierten Patienten in den Notaufnahmen hat eine HFpEF, und die Prognose ist schlecht. Wenn man im ersten Jahr schaut, versterben zwischen 7 und 8 Prozent. Die Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz liegt zwischen 8 und 10 Prozent. Das sind rein die Fakten. Eben klang schon die deutlich eingeschränkte Lebensqualität an. Das heißt, es ist häufig eine schlechte Prognose. Es ist durch viele Komorbiditäten gekennzeichnet. Für uns als Kardiologen ist relevant, dass es bislang bis auf Empagliflozin keine Therapie gibt, die eine Verbesserung der Prognose gezeigt hat. Das heißt, ACE-Hemmer, MRA oder Sartane konnten das nicht zeigen. Das heißt für uns ein extrem wichtiges Tool.

Zu dem Aspekt der Nebenwirkungen: In der Tat sieht man Genitalinfektionen, aber keine ascendierenden Urogenitalinfektionen. Das sehen wir etwas häufiger bei Patienten mit Diabetes, die aber in der Balance zwischen Nutzen und Schaden aus unserer Sicht nicht relevant sind; Genitalhygiene, lokale Therapie. Es gibt einige wenige Patienten, die es nicht vertragen, aber wichtig sind keine Septitiden, keine Pyelonephritiden, das heißt, Genitalinfekte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor – Marx. Herr Dr. Wille von der AkdÄ, bitte.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich wollte kurz auf Folgendes eingehen: Prognoseverbessernd ist bisher zu Empagliflozin nichts nachgewiesen worden. Das sind klinisch relevante Endpunkte.

Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz ist relevant, aber keine Prognoseverbesserung. Das heißt also, die kardiovaskuläre und die Gesamtmortalität sind nicht verbessert worden.

Wir sehen von der AkdÄ – in Anführungsstriche – „nur“ einen Effekt auf die Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz und da sowohl die Erstaufnahmen als auch die Folgeaufnahmen, wobei die Erstaufnahmen die relevanteren sind. Vom Unternehmer wird herausgestellt, dass die Gesamtanzahl der Krankenhausaufnahmen reduziert worden sei. Das sehen wir nicht so. Es gibt unterschiedliche Ergebnisse für die Aufnahmen mit Folgeaufnahmen, die ein verzerrtes Abbild davon darstellen. Insofern würden wir nur die Erstaufnahmen insgesamt – wegen welcher Krankheit auch immer – betrachten. Da gibt es keinen Effekt. In unseren Augen bleibt: Das ist sicherlich ein Effekt, der klinisch relevant ist, wie die Reduktion der Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz, die in einem Bereich liegt, wie wir sie von Empagliflozin kennen. Das sind ungefähr absolute 3 Prozent weniger innerhalb von zwei Jahren.

Noch ein kurzer Kommentar zur Lebensqualität: Das sehen wir ähnlich wie das IQWiG, dass es zumindest in den Daten, die zum Ende der Studie zur Endvisite dokumentiert sind, keine Verbesserung gibt, die als klinisch relevant eingestuft werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wille. – Dazu jetzt Herr Marx, danach Herr Ertl.

Herr Prof. Dr. Marx (DGK): Vielen Dank. Wenn Sie die Prognose nur *quoad vitam* in Bezug auf die Gesamtmortalität sehen, ist das nicht signifikant gewesen. Man sieht einen Trend. Die Studie ist nicht darauf gepowert gewesen. Aber ein wichtiger Punkt aus klinischer Sicht des Kardiologen ist die rekurrente Hospitalisierung bei Herzinsuffizienz. Die Assistenzärzte nennen diese Patienten die „frequent flyer“, die entlassen werden, immer wiederkommen und immer häufiger kommen. Das ist ein Aspekt, der einerseits die Lebensqualität beeinflusst, aber auch die Prognose; denn je häufiger einer kommt, umso schlechter wird die Prognose im Verlauf. Das ist, glaube ich, ein Aspekt, der aus klinischer Sicht extrem wichtig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Professor Ertl, danach noch einmal Herr Wille.

Herr Prof. Dr. Ertl (DGIM): Die wiederholten Klinikaufenthalte sind deshalb so wichtig, weil diese Patienten ohnehin eine führende Diagnose bei den Klinikaufhalten sind. Wenn man das einmal auf die Bevölkerung betrachtet, ist das eine der häufigsten, wenn nicht bei vielen Krankenhäusern die häufigste Diagnose, die zu einer Klinikaufnahme führt. Wenn wir da einen Effekt haben, wird sich etwas bewegen. – Das ist das eine.

Das Zweite ist, dass die Patienten mit HFpEF älter sind. Sie sind älter als Patienten mit HFrEF. Es ist eigentlich eine Erkrankung des fortgeschrittenen Lebensalters. Insofern ist es schwierig zu sagen: Was erreiche ich bei Letalität und Mortalität? Wenn die Patienten in diesem Alter sind, sterben sie auch an anderen Diagnosen. Das war klassisch das Problem bei HFpEF und Studien, wenn man die Mortalität senken wollte. Für diese Patienten, die eine begrenzte Lebenserwartung haben, ist die Lebensqualität von größter Bedeutung. Wenn Sie das einmal statistisch betrachten, wird die Mehrheit sagen: Ich möchte gern länger leben, aber die Lebensqualität spielt in dem Zusammenhang eine größere Rolle als bei den jüngeren Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ertl. – Herr Wille, AkdÄ.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Natürlich sehen wir, dass diese rezidivierenden Aufnahmen wegen Herzinsuffizienz ein Punkt sind. Wir sagen auch, dass das relevant ist. Aber bei den Krankenhausaufnahmen insgesamt ist es so, dass die komplett fehlt, dass da eine Signifikanz erreicht wird. Da gibt es so viele Verzerrungen, weil das im Grunde nicht mehr das Kollektiv ist, das untersucht wird. Es werden Patienten mehrfach gezählt, weil sie schon einmal im

Krankenhaus waren. Das gibt ein verzerrtes Bild von dem Effekt, den man erwarten kann, wenn man das Mittel erstmalig einsetzt.

Natürlich ist es so, dass die Gesamtzahl der Krankenhausaufnahmen ein Maß ist, das man verwenden kann, nur repräsentiert es nicht die Situation für Patienten, die dieses Mittel erstmals bekommen. Es ist etwas Unterschiedliches, was man da misst.

Für uns sind diese Effekte zur Lebensqualität ohnehin relativ gering und außerdem mit diesen Unsicherheiten, die vom IQWiG ausreichend dargestellt wurden, nicht so wesentlich, dass wir sie als klinisch relevant eingeschätzt haben. Das mag eine Bewertungssache sein, aber es ist so, dass von den vielen Messinstrumenten, die verwendet wurden, vor allem nicht alle am Ende der Beobachtungsphase signifikant verlaufen sind. – Das vielleicht dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Wille. – Wer möchte Fragen stellen? – Frau Preukschat, bitte.

Frau Preukschat: Ich würde auch gern kurz etwas zu den Lebensqualitätsdaten sagen. Wie Herr Wille ausgeführt hat, haben wir in der Dossierbewertung kritisiert, dass wir einen hohen Anteil an mit LOCF ersetzten Werten haben, bei der EQ-5D VAS zusätzlich einen hohen Anteil grundsätzlich unberücksichtigter Werte. Der pharmazeutische Unternehmer hat ausgeführt, dass er mit der Stellungnahme diverse Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen Ersetzungsstrategien eingereicht hat, von denen er hofft, dass unsere Zweifel ausgeräumt werden. Dazu nur die Anmerkung: Das ist nicht der Fall. Wir denken nicht, dass andere Ersetzungsstrategien dieses Grundproblem, dass ein hoher Anteil der analysierten Werte nicht zum Zeitpunkt der Studienabschlussvisite erhoben, sondern durch einen früheren Zeitpunkt ersetzt wurde, auflösen können.

Vielleicht zur Information der Effektgröße: Wenn wir quantifiziert hätten, was wir wegen der Unsicherheiten, die wir sehen, nicht haben, auch wegen der Umsetzung der zVT, hätten wir hier mit der oberen KI von 0,98 einen geringen Zusatznutzen gesehen, was dem entspricht, was vonseiten der AkdÄ eben gesagt wurde. – Das erst einmal dazu. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Jetzt noch einmal Herr Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich möchte etwas zu dem Aspekt Mortalität und häufiger dem Argument, die Studie lief nicht lang genug, sagen: Es kann sein, dass das der Fall ist, wenn man sie über fünf oder zehn Jahre hätte laufen lassen. Aber es ist im Grunde kein Argument. Es ist zumindest mit der Studiengröße und über die Zeit keine Reduktion der Mortalität nachgewiesen worden. Wenn man die Patientenzahl vielleicht verdreifacht hätte, wäre das möglicherweise herausgekommen, es spricht aber auch dafür, dass, wenn ein Effekt auf die Mortalität vorhanden ist, der doch eher sehr klein sein dürfte. – Das zur Ergänzung mit den Spekulationen über die Mortalität.

Wir haben noch zwei andere Aspekte. Ich weiß nicht, ob ich die jetzt nennen soll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, stellen Sie sie bitte. Danach ist Frau Büchner an der Reihe.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Uns ist aufgefallen – das ist auch immer wieder die Diskussion um die Wirkweise dieser Gliflozine bei Herzinsuffizienz –, dass ganz wesentlich ein diuretischer Effekt dahintersteckt. Das kann man gerade in dieser Studie relativ gut nachvollziehen. Einmal ist die Rate an Ödemen unter dem Dapagliflozin ungefähr halbiert worden, die Steigerung von Diuretika-Therapien ist in der Dapagliflozin-Gruppe deutlich geringer, und das Gewicht am Ende der Beobachtungsperiode ist ungefähr 1,5 geringer als in der Vergleichsgruppe. Es spricht also vieles dafür, dass das, was mit dem Mittel erreicht wird, ganz wesentlich durch eine intensivierte diuretische Therapie erreicht wird. Da wäre – das ist vielleicht etwas

provokant – die Frage, ob ein Diuretikum nicht eine adäquate Vergleichstherapie gewesen wäre. – Das dazu.

Zum Zweiten: Uns ist aufgefallen, dass insbesondere bei den Patienten, die eine gute Einstellung des Blutdrucks hatten, kein Effekt nachgewiesen wurde, auch nicht auf die Krankenhausaufnahmen. Das haben wir in unserer Stellungnahme vermerkt. Ich weiß nicht, ob man das tatsächlich umsetzen oder operationalisieren kann. Das ist uns eher fraglich erschienen. Aber es ist zumindest ein Befund, den wir bemerkenswert fanden. Das waren die beiden Punkte, die ich erwähnen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wille. – Frau Dr. Büchner vom pU, danach Professor Eschenhagen.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank. Es wurde viel über die Lebensqualität und die LOCF gesprochen. Das würden wir kurz einordnen und etwas zur Mortalität sagen wollen. Dafür gebe ich an Frau Dr. Riemann weiter.

Frau Dr. Riemann (AstraZeneca): Ich möchte zur Lebensqualität sagen: Wie Frau Büchner im Eingangsstatement beschrieben hat, haben wir verschiedene Imputationsmethoden verwendet. Wir haben auch die verschiedenen Zeitpunkte, einmal zu Monat 8 und einmal zum Studienende. Wir sehen immer Vorteile für Dapagliflozin.

Außerdem ist es so, dass aus unserer Sicht zum einen vor allem die Verbesserung um 15 Prozentpunkte im KCCQ relevant ist, aber weil es eine chronische progrediente Erkrankung ist, weise ich darauf hin, dass wir zusätzlich einen Vorteil für Dapagliflozin in der Verschlechterung des KCCQ sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Frau Scharf vielleicht noch zur Mortalität.

Frau Dr. Scharf (AstraZeneca): Ich möchte gern etwas ergänzen, zum einen zur Diskussion der Verringerung der Hospitalisierung. Tatsächlich war es so, dass Dapagliflozin das Risiko einer verschlechterten Herzinsuffizienz oder eines kardiovaskulären Todes sowohl bei der ersten, aber auch bei den wiederkehrenden Hospitalisierungen bei den Patientinnen und Patienten mit HFpEF verringert, und der kardiovaskuläre [CV] Tod war Teil des kombinierten primären Endpunktes. Allein gesehen konnte die kardiovaskuläre Mortalität nicht signifikant reduziert werden. Allerdings war es Teil des kombinierten Endpunktes, wo wir eine Signifikanz zusammen mit der Verschlechterung der Herzinsuffizienz sehen konnten. Tatsächlich ist es gerade bei dem HFpEF-Patientenkollektiv so, dass die Patienten weniger an kardiovaskulären Ereignissen sterben, dafür mehr aus anderen Gründen, weshalb es bei diesem Patientenkollektiv so schwer ist, einen CV-Tod-Vorteil in klinischen Studien zu zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe übersehen, dass sich Professor Marx zu der eben etwas provokanten Anmerkung von Herrn Wille gemeldet hat. Danach Herr Eschenhagen. Bitte schön, Herr Marx.

Herr Prof. Dr. Marx (DGK): Herr Wille, in der Tat hat die Substanz einen diuretischen Effekt, aber ganz entscheidend ist, dass in der normalen diuretischen Therapie – – Mit Furosemid zum Beispiel bekommen Sie eine Aktivierung des neurohormonalen Systems, das heißt, des Synaptikus und des Renin-Angiotensin-Systems, und den bekommen Sie hier nicht. Keine der bisherigen Diuretika hat eine Verbesserung der Prognose gezeigt, sodass hier ein ganz klarer Unterschied ist. Ich glaube, das kann als Argument nicht herhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marx. – Herr Eschenhagen, bitte.

Herr Prof. Dr. Eschenhagen (AkdÄ): Ich wollte in dasselbe Horn blasen wie Herr Marx. Uns ist in der AkdÄ bewusst, dass SGLT-2-Inhibitoren nicht einfach nur als bessere Diuretika wirken. Es gibt etliche Untersuchungen, die genau diese Idee aufgegriffen und in kleineren Studien getestet haben. Ich glaube, es ist tatsächlich Konsens, dass das allein nicht der Punkt ist.

Das, worauf Herr Wille und damit die AkdÄ hinweisen wollte, ist der Fakt. Die Fakten sind so, dass offensichtlich eine gewisse bessere Blutdruckeinstellung und bessere Diuretika-Einstellung vorhanden war und die Patienten unter dem Strich ein etwas geringeres Gewicht aufgewiesen haben. Wir glauben, dass das durchaus eine Rolle gespielt haben kann, wollen das aber jetzt auch nicht so hochhängen. Es ist von den Daten so, wie es ist, und die Tatsache, dass es bei den Patienten mit einem niedrigen oder normalen Blutdruck keine signifikante Verbesserung des primären Endpunkts gebracht ist, ist erst einmal nur ein Fakt; was immer es bedeutet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Eschenhagen. – Jetzt noch einmal Herr Wille. Danach kommen wir zu Herrn Sauerbruch.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Es stimmt natürlich, dass Diuretika keine Prognoseverbesserung machen, aber genau das ist von Dapagliflozin hier auch nicht nachgewiesen worden. Von Diuretika ist gezeigt worden, dass die Krankenhausaufnahmen reduziert werden. – Das nur kurz als Ergänzung. Dass es andere Effekte hat und dass es nicht ein bloßes Diuretikum ist – ich habe es vorhin etwas provokant formuliert –, wäre vielleicht ein interessanter Vergleich. Aber ich will das nicht zu hochhängen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es wird noch ein wenig dauern, bis wir darüber nachdenken, ob wir das in die zVT schreiben. Vor dem Hintergrund, glaube ich, könnten wir die Diskussion, die doch eher hypothetischer Natur ist, beenden. – Herr Professor Sauerbruch, bitte.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM): Ich möchte gewissermaßen als kardiologischer Laie auf den Kernpunkt der Diskussion zu sprechen kommen: In der Diskussion mit dem IQWiG kommt korrekterweise immer wieder auf, wie schwer es ist, Lebensqualität quantitativ zu erfassen. Nun haben wir einen Endpunkt, nämlich stationäre Aufnahme, und keiner möchte gern ins Krankenhaus gehen. Durch die Ausführungen von Herrn Wille war ich etwas verwirrt. Meine Frage ist: Ist es denn so, dass die Gesamtzahl der stationären Aufnahmen nicht unterschiedlich war, oder doch? Wenn die Gesamtzahl unterschiedlich war, ist das doch ein harter Punkt für die aktive Medikation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Sauerbruch. – Herr Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Die Gesamtzahl der stationären Aufnahmen, wenn man nur die Erstaufnahmen betrachtet, war nicht signifikant reduziert. Was reduziert wurde, sind die stationären Aufnahmen aus irgendwelchen Gründen, nicht nur wegen Herzinsuffizienz, sondern auch Folgeaufnahmen, die man betrachtet hat. Das ist der Unterschied, den ich vorhin angesprochen habe.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM): Aber insgesamt mussten die Patienten dann seltener ins Krankenhaus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Das kann man nicht sagen. Für die Patienten, die die Studie begonnen haben, konnte man das nicht sagen. Es ist eine Verzerrung, wenn man die ersten Ereignisse mit den Folgeereignissen gleichsetzt. Für einen Patienten, der die Studie beginnt, kann man nicht sagen, dass die gesamten Aufnahmen, die er potenziell erleidet, reduziert worden sind. Wenn man die Folgeereignisse mitzählt, hat man –– Wenn man zum Beispiel Patienten doppelt zählt, weil sie schon einmal im Krankenhaus waren, würde man die Ereignisse noch einmal zählen. Außerdem sind das Patienten, die offenbar ein erhöhtes Risiko für Krankenhausaufnahmen haben. Insofern würde da eine Verzerrung auftreten. Insofern kann man nicht sagen, dass Patienten zu Beginn der Studie eine Reduktion aller Krankenhausaufnahmen erwarten können. Das ist der Punkt. Man kann die gesamten Krankenhausaufnahmen, die Patienten erleiden, als einen Endpunkt untersuchen, aber das ist

etwas anderes als das, was sich für einen Patienten, der eine Medikation, in diesem Fall eine Studie, beginnt, darstellt. Das ist ein Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wille. – Dazu Frau Preukschat und Herr Professor Marx.

Frau Preukschat: Ich will das unterstützen, was Herr Dr. Wille gesagt hat. Das ist der Grund, warum wir primär bei der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zum Beispiel auf das erste Ereignis schauen und die Analysen inklusiver wiederholter rekurrenter Ereignisse ergänzend darstellen. Aber die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf dem ersten Ereignis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Marx.

Herr Prof. Dr. Marx (DGK): Vielleicht zur Klarstellung, Herr Wille: In der Analyse rekurrenter Ereignisse schauen Sie immer nach *competing risk*. Das heißt, es gibt bestimmte Strategeanalysen, die ausschließen, dass Sie – Man könnte sagen, Tod schützt vor Herzinsuffizienzhospitalisierung. Das nehmen Sie natürlich heraus. Aus klinischer Relevanz ist es aus meiner Sicht absolut ein hochvalider Endpunkt, dass der Patient nicht wiederkommt und zurück in die Klinik muss. Von daher ist für mich die alleinige Betrachtung der primären Hospitalisierung als Erstereignis nur bedingt nachvollziehbar, warum Sie darauf fokussieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war Ihre Frequent-Flyer-Theorie vom Anfang. Die haben Sie, glaube ich, schon erwähnt.

Herr Prof. Dr. Marx (DGK): Absolut. Das ist für den Patienten und für das gesamte System hochrelevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Jetzt habe ich Herrn Professor Müller-Wieland, Herrn Professor Sauerbruch und Herrn Professor Schlitt. Sie haben den Kopf bewegt. War das eine Wortmeldung? – Nein, keine Wortmeldung. Herr Professor Müller-Wieland, bitte.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich habe zu diesem Punkt zwei Anmerkungen: Bei dieser breiten Patientenpopulation, wo diese Dinge aus unserer Sicht sehr davon abhängen, sollte man mit möglichen Verzerrungen nach Analysen, die vor allem nicht entschieden sind, sehr zurückhaltend sein. Genau deshalb definiert man vorab einen primären Endpunkt, und der primäre Endpunkt war hochsignifikant.

Der zweite Punkt ist zur Lebensqualität. Ich erinnere an eine andere Diskussion in diesem Kreis zum KCCQ. Jetzt haben wir einmal eine Studie, und zwar nicht nur, wo der absolute Wert, den wir sehr lange diskutiert haben, von 15 signifikant ist, sondern vor allem, das möchte ich betonen, in allen Dimensionen. Das ist das Instrument, worauf wir uns geeinigt haben, um Lebensqualität nachzuweisen, und dieses war signifikant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Müller-Wieland. – Herr Professor Sauerbruch und dann Frau Büchner. Sie haben sich auch zu dem Komplex gemeldet.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM): Meine Frage ist schon durch Herrn Marx beantwortet worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann Frau Büchner.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Ich würde dazu gern an Herrn Köhne und Frau Scharf übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön.

Herr Köhne (AstraZeneca): Ich komme noch einmal zum Hospitalisierungspunkt zurück und möchte die Zahlen glattziehen. In der Tat haben wir zwei Endpunkte. Das eine ist die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und dann jegliche Ursache. Wir zeigen statistisch signifikante Vorteile bei der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und der Gesamtanzahl. Da sind auch wiederkehrende, die *frequent flyers*, wie ich gerade gelernt habe, dabei. Das ist sozusagen die Herzinsuffizienz. Bei der jeglichen

Ursache haben wir ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil bei der Gesamtanzahl der Hospitalisierungen. – Das kurz als Hintergrund. Jetzt würde ich gern an meine Kollegin, Frau Scharf, abgeben.

Frau Dr. Scharf (AstraZeneca): Ich möchte nur kurz ergänzen: Es wurde bereits gesagt, die Verschlechterung der Herzinsuffizienz, auch die Einweisung ins Krankenhaus aufgrund einer Herzinsuffizienz war Teil des primären Endpunkts. Das heißt, es war keine Post-hoc-Analyse, und wir haben dazu zusätzlich eine präspezifizierte Subgruppenanalyse. Diese Analysen waren tatsächlich vordefiniert und wurden nicht post-hoc zur Auswertung herangezogen. Wir haben eine hochsignifikante Verringerung der Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz bei DELIVER. Das heißt, medizinisch ist es für die Patienten extrem relevant und sollte durchaus berücksichtigt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen oder Anmerkungen? Bänke, PatV? – Keiner? – Frau Büchner, Sie dürfen jetzt die letzten 50 Minuten zusammenfassen. Insbesondere hätte ich gern noch einmal die Hospitalisierung erklärt.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Ich dachte, Sie geben mir noch einmal 50 Minuten zum Zusammenfassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das können Sie auch machen. Wir haben danach nur noch HIV. Das dauert nicht so lange. Da sind wir frühzeitig fertig. Sie können ruhig 50 Minuten zusammenfassen.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Das erspare ich Ihnen lieber.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein. Ich fordere das jetzt, dann schauen wir einmal, wie lange Sie durchhalten. Bitte.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Ich würde gern zusammenfassen: Was wir eingangs hervorgehoben haben, wurde jetzt etwas relativiert, aber man muss bezogen auf die Lebensqualität sagen, dass das eine bisher nicht gezeigte Verbesserung der Lebensqualität ist. Das SGB V gibt das vor, und dadurch ist das durchaus ein beträchtlicher Vorteil, der sich hier zeigt. Gerade bei einer chronischen Erkrankung, wo das bedeutet, dass die Patientinnen und Patienten wieder anders durch ihren Alltag gehen können, wäre das ein schönes Signal auch unter Berücksichtigung dessen, dass wir immer Lebensqualität fordern und das nur sehr selten seinen Niederschlag findet, das in der Nutzenbewertung entsprechend zu berücksichtigen. – Das waren meine 50 Minuten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Büchner. Dann schauen wir einmal, wie wir ein schönes Signal definitiv darstellen können. Ich bedanke mich ganz herzlich bei den Klinikern, die die Fragen beantwortet haben. Fragen von den Bänken wurden relativ überschaubar gestellt, aber ich glaube, die entscheidenden Fragen liegen klar auf dem Tisch: Wie werten wir die Hospitalisierung, und wie sieht es mit der Lebensqualität aus? Ganz herzlichen Dank. Dann können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das zu wägen haben, was hier besprochen wurde. Jetzt ist es 14:21 Uhr. Ich unterbreche für neun Minuten, dann machen wir mit der Dreierkombination bei HIV weiter. Schönen Tag für diejenigen, die uns verlassen. Der Rest bitte in mittlerweile acht Minuten wieder hier. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 14:22 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

ⁱ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_de.pdf
(letzter Zugriff 08.06.2023)

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2019-B-108 Dapagliflozin

Stand: Januar 2023

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

**Dapagliflozin
zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: - Empagliflozin Beschluss vom 15. September 2022 (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %) Andere Beschlüsse: - Erprobungs-Richtlinie Messung und Monitoring des pulmonalarteriellen Drucks bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III (Beschluss vom 19.10.2017, In Kraft getreten am: 13.01.2018)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dapagliflozin A10BK01 Forxiga®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: “Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz.“
ACE-Hemmer	
Benazepril C09AA07 (Cibacen®)	<ul style="list-style-type: none"> – Essenzielle Hypertonie. – Herzinsuffizienz – zusätzlich zu Diuretika und insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz auch zu Digitalis. (Siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1). (FI Cibacen® 2016-11)
Quinapril C09AA06 (Accupro®)	<ul style="list-style-type: none"> – Essenzielle Hypertonie. – Herzinsuffizienz – zusätzlich zu Diuretika und insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz auch zu Digitalis. (Siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1). (FI Accupro® 2017-08)
Enalapril C09AA02 (Enalapril Abz®)	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der Hypertonie – Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz (FI Enalapril Abz® 2017-04)
Fosinopril C09AA09 (Fosinorm®)	<ul style="list-style-type: none"> – Essenzielle Hypertonie. – Herzinsuffizienz – zusätzlich zu Diuretika und insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz auch zu Digitalis. (Siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1). (FI Fosinorm® 2019-01)
Ramipril C09AA05 (Ramipril Abz®)	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der Hypertonie. – Behandlung der symptomatischen Herz-insuffizienz. (FI Ramipril Abz® 2019-01)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Lisinopril C09AA03 (Lisinopril Heumann®)	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung einer Hypertonie. – Behandlung einer symptomatischen Herzinsuffizienz. (FI Lisinopril Heumann® 2019-04)
Perindopril C09AA04 (Coversum®)	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der Hypertonie – Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz (FI Coversum® 2019-02)
Cilazapril C09AA08 (Dynom®)	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung von Hypertonie. – Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz. (FI Dynom® 2019-03)
AT1-Antagonisten	
Valsartan C09CA03 (Valsartan Abz®)	<p><u>Hypertonie</u> Behandlung der Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren</p> <p><u>Herzinsuffizienz</u> Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden oder bei Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber Betablockern als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern, wenn Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten nichtangewendet werden können (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1).</p> (FI Valsartan Abz® 2017-11)
Candesartan C09CA06 (CandesartanAbz)	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der primären Hypertonie bei Erwachsenen – Behandlung erwachsener Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 40\%$), wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden, oder als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern bei Patienten, die trotz optimaler Therapie eine symptomatische Herzinsuffizienz aufweisen, wenn Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten nicht vertragen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1) (FI Candesartancilexetil Abz® 2018-03)
Losartan C09DA01 (Losartan Abz®)	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen – Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten, wenn die Behandlung mit einem „Angiotensin-Converting-Enzyme“ (ACE)-Hemmer wegen Unverträglichkeit, oder Gegenanzeige als nicht geeignet erachtet wird. Patienten mit insbesondere Husten, Herzinsuffizienz, die mit einem ACE-Hemmer stabil eingestellt sind, sollten nicht auf Losartan umgestellt werden. Die Patienten sollen eine erniedrigte linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 40\%$ aufweisen sowie unter bestehender Therapie der chronischen Herzinsuffizienz klinisch stabil sein

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	(FI Losartan Abz [®] 2015-10)
Eprosartan C09CA02 (Eprosartan- ratiopharm [®])	zur Behandlung des essentiellen Bluthochdrucks (FI Eprosartan-ratiopharm [®] 2018-03)
Irbesartan C09C A04 (Irbesartan Hennig [®])	bei Erwachsenen zur Behandlung der essenziellen Hypertonie. (FI Irbesartan Hennig [®] 2019-02)
Olmesartan C09CA08 (Olmesartan Heumann [®])	Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen (FI Olmesartan Heumann [®] 2015-05)
Telmisartan C09DA07 (Telmisartan ratiopharm [®])	Behandlung der essentiellen Hypertonie (FI Telmisartan ratiopharm [®] 2018-10)
Betablocker	
Carvedilol C07AG02 (Carvedilol-Teva [®])	<ul style="list-style-type: none"> – Essentielle Hypertonie – Chronisch stabile Angina pectoris – Unterstützende Behandlung mittelschwerer bis schwerer stabiler chronischer Herzinsuffizienz (FI Carvedilol-Teva [®] 2013-12)
Nebivolol C07AB12 Generisch	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der essentiellen Hypertonie – Behandlung der stabilen leichten und mittelschweren chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zur Standardtherapie bei älteren Patienten ≥ 70 Jahren (FI Nebivolol Heumann [®] 2018-10)
Atenolol C07AB03	<ul style="list-style-type: none"> – chronische stabile Angina pectoris oder instabile Angina pectoris (falls gleichzeitig Tachykardie oder Hypertonie bestehen) – arterielle Hypertonie

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch	(FI Atenolol-CT ® 2015-07)
Propranolol C07AA05 generisch	<ul style="list-style-type: none"> – arterielle Hypertonie – koronare Herzkrankheit (FI propranolol-CT ® 2014-02)
Diuretika	
Hydrochlorothiazid C03AA03 generisch	Adjuvante symptomatische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu ACE-Hemmern. Hinweis: Insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz sollte zusätzlich auch die Anwendung von Digitalis erwogen werden (FI HCT AbZ 2014-05)
Triamteren/ Hydrochlorothiazid C03EA01 Generisch	<ul style="list-style-type: none"> – Arterielle Hypertonie – Kardiale, hepatogene oder nephrogene Ödeme – Chronische Herzinsuffizienz (FI Triamteren comp.-ratiopharm® 2018-10)
Chlortalidon C03BA04 (Hygroton®)	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung von kardialen, hepatischen und nephrogenen Ödemen – Hypertonie – Manifeste Herzinsuffizienz (FI Hygroton® 2018-11)
Spironolacton C03DA01 generisch	Ödeme und/oder Aszites bei Erkrankungen, die mit einem sekundären Hyperaldosteronismus einhergehen (FI Spironolacton Heumann® 2016-06)
Torasemid C03CA04 generisch	Behandlung und Vorbeugung des Wiederauftretens kardialer Ödeme und/oder Ergüsse aufgrund einer Herzinsuffizienz (FI Torasemid Heumann 2016-04)
Piretanid C03CA03 Arelix®	Zur Ausscheidung von Ödemen, bei Herzinsuffizienz zur Herzentlastung (FI Arelix® 2018-11)
Xipamid C03BA10 generisch,	Kardiale, renale und hepatogene Ödeme (FI 2014-09)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Furosemid C03CA01 generisch	Ödeme infolge Erkrankungen des Herzens oder der Leber (FI 2016-05)
Spironolacton + Furosemid C03EB01	Ödeme und/oder Lungenstauung infolge Herzinsuffizienz (FI 2016-10)
Amilorid + Hydrochlorothiazid C03EA4	– Hypertonie – kardial bedingte Ödeme (FI Amilorid comp.-ratiopharm® 2018-10)
SGLT-2-Inhibitoren	
Empagliflozin A10BX12 Jardiance®	<u>Herzinsuffizienz</u> Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz angewendet

Quellen: AMce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-108 (Dapagliflozin)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 12. Juni 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse	6
3.2 Cochrane Reviews	7
3.3 Systematische Reviews.....	16
3.4 Leitlinien.....	39
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	64
Referenzen	66

Abkürzungsverzeichnis

6MWD	6 Min Walk Distance
ACC	American College of Cardiology
ACD	All-Cause Death
ACE-I	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors
AF	Atrial Fibrillation
AHA	American Heart Association
ARB	Angiotensin Receptor Blockers
ARNI	Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitors
ARR	Absolute Risikoreduktion
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BB	Beta Blockers
BNP	B-type Natriuretic Peptide
BP	Blood Pressure
CAD	Coronary Artery Disease
CHF	Chronic Heart Failure
COR	Class of Recommendation
EF	Ejection Fraction
ESC	European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDMT	Guideline-Directed Management and Therapy
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HF	Heart Failure
HFA	Heart Failure Association
HFmrEF	Heart Failure with mid range Ejection Fraction
HFpEF	Heart Failure with Preserved Ejection Fraction
HFrfEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction

HFSA	Heart Failure Society of America
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
LAE	Left Atrial Enlargement
LoE	Level of Evidence
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
LVH	Left Ventricular Hypertrophy
MLHFQ	Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire
MRA	Mineralocorticoid Receptor Antagonists
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	Number Needed to Treat
NOAC	New Oral Anticoagulants
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
OCS	Observational Cohort Studies
OR	Odds Ratio
PS	Propensity Score
QoL	Quality of Life
RAAS	Renin-Angiotensin Aldosterone System
RAS	Renin-Angiotensin System
RCB	Angiotensin Receptor Blockers
RR	Relatives Risiko
SBP	Systolic Blood Pressure
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Reduktion des Risikos eines kardiovaskulären Todes und einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV) und erhaltener Ejektionsfraktion (LVEF > 40 %)

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Herzinsuffizienz durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 16.05.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, CADTH, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1807 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 17 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse

G-BA, 2019 [6].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Drucks mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III (MM-pul-art-Druck-Herzinsuff); zuletzt geändert am 21. Februar 2019

Anwendungsgebiet

Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III (Population) die Messung und das Monitoring des pulmonalarteriellen Drucks mittels implantierten Sensors (Intervention) gegenüber einem nicht-invasiven Monitoring (Vergleichsintervention) durch eine optimierte Therapie zu einer Verbesserung patientenrelevanter Zielgrößen führt (Endpunkte).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- (1) Für die Intervention wird den Patientinnen und Patienten ein Sensor in der Pulmonalarterie platziert, mit dem ein telemedizinisches Monitoring des pulmonalarteriellen Drucks durchgeführt wird.
- (2) Als Vergleichsintervention kommt ein Monitoring ohne pulmonalarterielle Druckmessung zum Einsatz, das allein die regelmäßige Selbstmessung von mindestens Körpergewicht und Blutdruck sowie die Erfassung von Symptomen umfasst. 2Den Patientinnen und Patienten, die die Vergleichsintervention erhalten, wird kein Pulmonaldrucksensor implantiert.

3.2 Cochrane Reviews

Martin N et al., 2018 [9].

Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction

Fragestellung

To assess the effects of beta-blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, angiotensin receptor neprilysin inhibitors, and mineralocorticoid receptor antagonists in people with heart failure with preserved ejection fraction.

Methodik

Population:

- adult participants (aged ≥ 18 years) with HFpEF defined by a left ventricular ejection fraction of greater than 40 percent (LVEF > 40%).

Intervention:

- BB, MRA, ACEI, or ARB, in addition to standard care

Komparator:

- Placebo or no treatment

Endpunkte:

- Cardiovascular mortality.
- Heart failure hospitalisation.
- Hyperkalaemia.
- All-cause mortality.
- Quality of life (measured using either the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire or Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire).
- Withdrawal due to adverse event (hypotension, hyperkalaemia or renal impairment).

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis Juli 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 37 RCTs
- Beta-blockers
 - We included 10 studies (3087 participants) that investigated betablockers for HFpEF.
 - Of these, five studies compared beta-blockers versus placebo (ELANDD; Mittal 2017; Sahoo 2016; SENIORS; SWEDIC) and five versus usual care (Adamyan 2010; Aronow

1997; J-DHF; Shu 2005; Takeda 2004). Four studies investigated carvedilol: Adamyan 2010 (up to 50 mg daily), J-DHF (up to 10 mg twice daily), SWEDIC (up to 25 mg twice daily or 50 mg twice daily in people weighing over 85 kg), Takeda 2004 (up to 20 mg daily). Two studies used nebivolol: ELANDD (up to 10 mg daily) and SENIORS (up to 10 mg daily). One study used propranolol: Aronow 1997 (30mg, 3 times daily); and two studies investigated metoprolol succinate: Mittal 2017; Sahoo 2016 (up to 100 mg daily). Shu 2005 investigated bisoprolol (up to 10 mg daily).

- Mineralocorticoid receptor antagonists (MRA)
 - We included 12 studies that investigated MRAs for HFpEF.
 - Of these, eight compared MRA versus placebo (ALDO-DHF; AREA IN-CHF; Kurrelmeyer 2014; Mottram 2004; RAAM-PEF; STRUCTURE; TOPCAT; Upadhy 2017) and four versus usual care (Karapysh 2015; Mak 2009; Orea-Tejeda 2007; Wang 2010). Nine studies investigated spironolactone (ALDO-DHF; Kurrelmeyer 2014; Mottram 2004; STRUCTURE; Upadhy 2017 (25 mg/d); Karapysh 2015; Orea-Tejeda 2007 (25 mg/d uptitrated if tolerated to 50 mg/d); TOPCAT (15 mg/d, increased to a maximum of 45 mg/d); Wang 2010 (50 mg/d)). Two studies used eplerenone (Mak 2009; RAAM-PEF (25 mg/d to a maximum of 50 mg/d)). AREA IN-CHF investigated canrenone at a maximum dose of 50 mg/d.
- Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI)
 - We included eight studies that investigated ACEIs for HFpEF.
 - Of these, three compared ACEI with placebo (Kitzman 2010; PEPCHF; Zi 2003), and five versus usual care (Aronow 1993; Aronow 1998; Hong Kong DHF; SNEGOVIK; Yuksek 2012). Two studies investigated enalapril (Aronow 1993, up to 20 mg daily; Kitzman 2010, up to 10 mg daily). Aronow 1998 investigated benazepril (up to 40 mg/d). Two studies investigated perindopril (PEP-CHF, up to 4 mg daily; Yuksek 2012, up to 10 mg). Hong Kong DHF investigated ramipril in one of two active arms (maximum of 10 mg daily). Two studies investigated quinapril (SNEGOVIK, dose not reported; Zi 2003, up to 40 mg daily).
- Angiotensin receptor blockers (ARB)
 - We included eight studies that investigated ARBs for HFpEF.
 - Of these, five compared ARB versus placebo (CAN-DHF; CHARM-Preserved; I-PRESERVE; Kasama 2005; Parthasarathy 2009) and three compared ARB versus usual care (CandHeart; Hong Kong DHF; SUPPORT). Four studies investigated candesartan (CAN-DHF; CandHeart; CHARM-Preserved (up to 32 mg daily), Kasama 2005 (8 mg to 12 mg daily)). Two studies investigated irbesartan (one of the two active treatment arms in Hong Kong DHF (up to 75 mg daily), I-PRESERVE (up to 300 mg)). Parthasarathy 2009 investigated valsartan (80 mg daily). SUPPORT investigated olmesartan (up to 40 mg daily).

Charakteristika der Population:

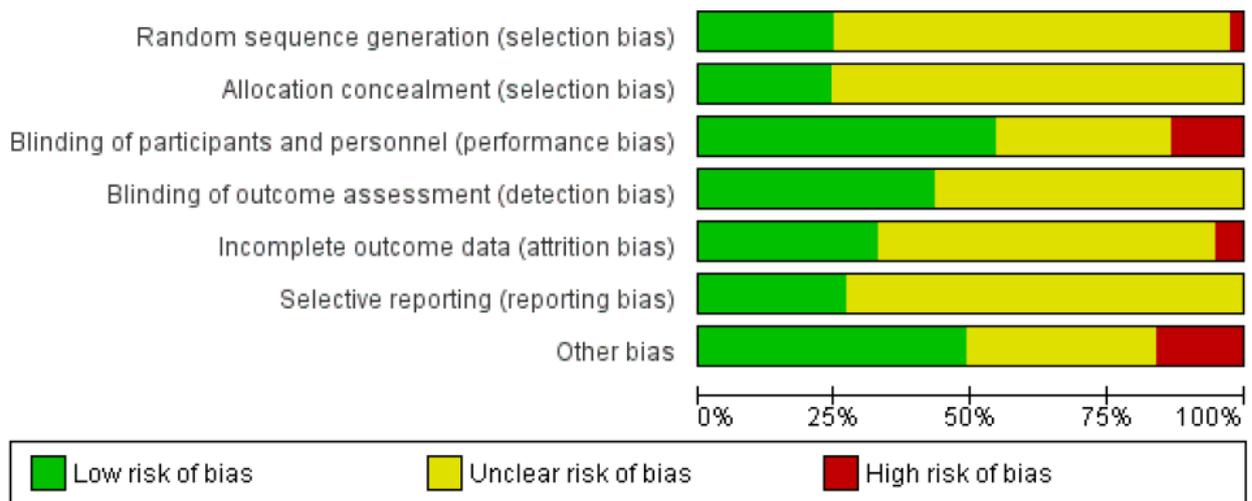
- Beta-blockers
 - Numbers of participants randomised ranged from 40 (Mittal 2017; Takeda 2004) to 643 (SENIORS). Four were multicentre studies.
 - Three studies did not report LVEF of the included participants at baseline (Adamyan 2010; Shu 2005; SWEDIC). Six studies reported LVEF at baseline with a mean ranging

from 56% to 63% (Aronow 1997; ELANDD; J-DHF; Mittal 2017; Sahoo 2016; Takeda 2004). SENIORS included participants with a “clinical history of chronic HF with at least 1 of the following features: documented hospital admission within the previous 12 months with a discharge diagnosis of congestive HF or documented LVEF \leq 35% within the previous 6 months”. The SENIORS study reported a subgroup of participants with LVEF $>$ 40% and these outcome data were used in our analysis (643 participants).

- Most participants were NYHA class II.
- Participants' mean age ranged from 30 years to 81 years; six studies reported mean age less than 70 years (Adamyan 2010; ELANDD; Mittal 2017; Sahoo 2016; Shu 2005; SWEDIC) and four reported mean age above 70 years (Aronow 1997; J-DHF; SENIORS; Takeda 2004).
- Mineralocorticoid receptor antagonists (MRA)
 - Numbers of participants randomised ranged from 28 (Orea-Tejeda 2007) to 3445 (TOPCAT).
 - Two studies (Karapysch 2015; Mottram 2004) did not report participants' LVEF at baseline. AREA IN-CHF had a mean LVEF at baseline of 39.9% (intervention) and 39.7% (control) for the overall included participants (N = 467). However, we obtained outcome data for the subgroup of participants with LVEF $>$ 40% (N = 225). The LVEF in the remaining seven studies ranged from 62% to 72%.
 - Most participants in five studies were NYHA class II (52% to 88%; ALDO-DHF; Mak 2009; RAAM-PEF; STRUCTURE; TOPCAT). Most participants in two studies were NYHA class III (58% to 64%; Kurrelmeyer 2014; Upadhya 2017).
 - Participants' mean age ranged from 54.5 years to 80 years; seven studies included participants whose mean age was less than 70 years (ALDO-DHF; AREA IN-CHF; Karapysch 2015; Mottram 2004; Orea-Tejeda 2007; STRUCTURE; TOPCAT). In four studies, participants' mean age was over 70 years (Kurrelmeyer 2014; Mak 2009; RAAM-PEF; Upadhya 2017).
- Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI)
 - Numbers of participants randomised ranged from 21 (Aronow 1993) to 850 (PEP-CHF).
 - The mean LVEF of the included participants at baseline was not reported by two studies (SNEGOVIK; Zi 2003). LVEF ranged from 61% to 69% in five studies (Aronow 1993; Aronow 1998; Hong Kong DHF; Kitzman 2010; PEP-CHF).
 - Most participants were classified in NYHA class II in four studies (Hong Kong DHF; Kitzman 2010; PEP-CHF; Zi 2003) and in NYHA class III in one study (Aronow 1993). Two studies did not report participants' NYHA class at baseline (Aronow 1998; SNEGOVIK).
 - Participants' mean age ranged from 70 years to 82 years with all studies equal to or over a mean age of 70 years.
- Angiotensin receptor blockers (ARB)
 - Numbers of participants randomised ranged from 22 (CANDHF) to 4128 (I-PRESERVE). The mean LVEF of the included participants at baseline was not reported by CAN-DHF and ranged from 49% to 72% in seven studies (CandHeart; CHARM-Preserved; Hong Kong DHF; I-PRESERVE; Kasama 2005; Parthasarathy 2009; SUPPORT).

- Most participants were assessed as NYHA class II at baseline in five studies (CandHeart; CHARM-Preserved; Hong Kong DHF; Kasama 2005; SUPPORT); NYHA class III in I-PRESERVE; and was not reported by two studies (CAN-DHF; Parthasarathy 2009).
- Participants' mean age ranged from 61 years to 75 years. Mean age was below 70 years in six studies (CAN-DHF; CandHeart; CHARM-Preserved; Kasama 2005; Parthasarathy 2009; SUPPORT) and over 70 years in two studies (Hong Kong DHF; I-PRESERVE).

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- Beta-blockers versus placebo or no treatment

Beta-blockers compared to placebo or no treatment for chronic heart failure with preserved ejection fraction

Patient or population: chronic heart failure with preserved ejection fraction
Setting: secondary care
Intervention: beta-blockers
Comparison: placebo/no treatment

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo/no treatment	Risk with Beta-blockers				
Cardiovascular mortality (RR) follow-up: range 21 months to 3.2 years	Study population		RR 0.78 (0.62 to 0.99)	1046 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ¹²	Three additional studies (ELANDD; SWEDIC; Takeda 2004) reported that no deaths occurred
	173 per 1000	135 per 1000 (107 to 171)				
Heart failure hospitalisation (RR) follow-up: range 6 months to 3.2 years	Study population		RR 0.73 (0.47 to 1.13)	449 (4 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ¹³⁴	Follow-up unclear for SWEDIC. ELANDD reported that no hospitalisation due to heart failure occurred
	117 per 1000	86 per 1000 (55 to 133)				
Hyperkalaemia				245 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ¹⁷	J-DHF reported one participant in the intervention group (N = 120) experienced hyperkalaemia but did not report on this outcome for the control group. No further data were available from any of the other studies
All-cause mortality (RR) follow-up: range 21 months to 3.2 years	Study population		RR 0.82 (0.67 to 1.00)	1105 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ¹²	Follow-up unclear for Adamyan 2010, ELANDD, SWEDIC and Takeda 2004 reported that no deaths occurred
	243 per 1000	199 per 1000 (163 to 243)				
Quality of life (Minnesota) Scale from: 0 to 105 follow-up: mean 6 months	Mean quality of life (Minnesota) was 24	MD 1 lower (9.05 lower to 7.05 higher)	-	93 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ⁵⁶	Lower = better, 5 point difference considered to be clinically meaningful

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

¹ Downgraded by one level due to unclear selection bias in most studies.

² Downgraded by one level due to concerns about the smaller study being more precise than the larger study.

³ Downgraded by one level due to large variation in size of effect.

⁴ Downgraded by two levels due to few events and wide CI.

⁵ Downgraded by two levels due to very small sample size.

⁶ Suspected publication bias; this is a patient-relevant outcome that is not reported in most studies.

⁷ Downgraded by two levels due to incomplete reporting.

- Mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) versus placebo or no treatment

MRA compared to placebo or no treatment for chronic heart failure with preserved ejection fraction

Patient or population: chronic heart failure with preserved ejection fraction
Setting: secondary care
Intervention: MRA
Comparison: placebo/no treatment

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	n of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo/no treatment	Risk with MRA				
Cardiovascular mortality (RR) follow-up: range 12 months to 3.3 years	Study population		RR 0.90 (0.74 to 1.11)	4070 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	Two additional trials (RAAM-PEF, Kurrelmeyer 2014) reported that no deaths occurred
	88 per 1000	79 per 1000 (65 to 97)				
Heart failure hospitalisation (RR) follow-up: range 24 weeks to 3.3 years	Study population		RR 0.82 (0.69 to 0.98)	3714 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	Three additional trials (ALDO-DHF, Kurrelmeyer 2014, Upadhy 2017) reported that no hospitalisation due to heart failure occurred
	136 per 1000	112 per 1000 (94 to 134)				
Hyperkalaemia follow-up: range 24 weeks to 3.3 years	Study population		RR 2.11 (1.77 to 2.52)	4291 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Two trials defined hyperkalaemia ≥ 5.5 mEq/L
	83 per 1000	175 per 1000 (146 to 208)				
All-cause mortality follow-up: range 9 months to 3.3 years	Study population		RR 0.91 (0.78 to 1.06)	4207 (5 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	Two additional trials (RAAM-PEF, Kurrelmeyer 2014) reported that no deaths occurred
	133 per 1000	121 per 1000 (104 to 141)				
Quality of life (Minnesota) Scale from: 0 to 105 follow-up: range 9 months to 12 months	Mean quality of life (Minnesota) ranged from 20 to 25		MD 0.84 higher (2.30 lower to 3.98 higher)	511 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{2,3}	Lower = better, 5 points are considered a clinically significant difference We did not pre-specify which QoL scale was to be reported in the 'Summary of findings' table. To aid comparisons among 'Summary of findings' tables we chose to include the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire and not the SMD across two scales

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

¹ Downgraded by one level due to imprecision.

² Downgraded by one level because one trial was open label.

³ Downgraded by one level due to small sample size.

- Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) versus placebo or no treatment

ACEI compared to placebo or no treatment for chronic heart failure with preserved ejection fraction						
Patient or population: chronic heart failure with preserved ejection fraction Setting: secondary care Intervention: ACEI Comparison: placebo/no treatment						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo/no treatment	Risk with ACEI				
Cardiovascular mortality (RR) follow-up: range mean 12 months to mean 26.2 months	Study population 86 per 1000	81 per 1000 (53 to 123)	RR 0.93 (0.61 to 1.42)	945 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	One additional trial (Kitzman 2010) reported that no deaths occurred
Heart failure hospitalisation (RR) follow-up: range 6 months to 26.2 months	Study population 13 per 1000	11 per 1000 (8 to 15)	RR 0.86 (0.64 to 1.15)	1019 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	
Hyperkalaemia				74 (1 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ¹³⁴	One trial (Zi 2003) reported 2 events in the intervention group (N = 36), 0 events in the control group (N = 38) (RR 5.27, 95% CI 0.26 to 106.16)
All-cause mortality (RR) follow-up: range mean 6 months to mean 26.2 months	Study population 119 per 1000	119 per 1000 (84 to 166)	RR 0.99 (0.71 to 1.38)	1079 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	One additional trial (Kitzman 2010) reported that no deaths occurred
Quality of life (Minnesota) Scale from: 0 to 105 follow-up: mean 12 months	Mean quality of life (Minnesota) ranged from 10.9 to 29	MD 0.09 lower (3.66 lower to 3.48 higher)	-	154 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ²³	Scale: 0 to 105, lower = better, 5 point difference considered clinically relevant One trial (SNEGOVIK) reported mean change from baseline of -19.8 for intervention and -10.7 for control

* The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).
 CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

¹ Downgraded by one level due to wide CI.
² Downgraded by one level due to risk of bias (open label).
³ Downgraded by one level due to low sample size.
⁴ Downgraded by one level due to unclear selection bias.

- Angiotensin receptor blockers (ARB) versus placebo or no treatment

ARB compared to placebo or no treatment for chronic heart failure with preserved ejection fraction						
Patient or population: chronic heart failure with preserved ejection fraction Setting: secondary care Intervention: ARB Comparison: placebo/no treatment						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	n of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo/no treatment	Risk with ARB treatment				
Cardiovascular mortality (RR) follow-up: range mean 12 months to mean 49.5 months	Study population		RR 1.02 (0.90 to 1.14)	7254 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	One additional trial (Parthasarathy 2009) reported that no deaths occurred
	131 per 1000	133 per 1000 (118 to 149)				
Heart failure hospitalisation (RR) follow-up: range mean 12 months to mean 49.5 months	Study population		RR 0.92 (0.83 to 1.02)	7254 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
	171 per 1,000	157 per 1,000 (142 to 174)				
Hyperkalaemia follow-up: range 36.6 months to 49.5 months	Study population		RR 1.88 (1.07 to 3.33)	7148 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
	3 per 1,000	5 per 1,000 (3 to 8)				
All-cause mortality (RR) follow up: range 1 years to 4.4 years	Study population		RR 1.01 (0.92 to 1.11)	7964 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	One additional trial (Parthasarathy 2009) reported that no deaths occurred
	72 per 1000	73 per 1,000 (66 to 80)				
Quality of life (Minnesota) scale from: 0 to 105 follow-up: range mean 13.8 weeks to mean 49.5 months	Mean quality of life (Minnesota) ranged from 10.9 to 31.6		MD 0.41 higher (0.86 lower to 1.67 higher)	3117 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Scale: 0 to 105, lower = better, 5 point difference considered clinically relevant

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results were largely consistent with those from the most recent comprehensive review of evidence for beta-blockers and RAAS inhibitors in people with HFpEF (Zheng 2017 (*in der vorliegenden Evidenzsynopse eingeschlossen als [17]*)). However, important differences were noted. Our analysis included more studies for each comparison, but the additional studies were small and did not significantly alter the overall effect estimates. A further distinction is that we used a fixed-effect model rather than a random effects model for meta-analysis given the low heterogeneity among studies for all comparisons. We found a reduction in cardiovascular mortality for beta-blocker therapy but this was not robust to a sensitivity analysis that included only studies assessed at low risk of bias. In contrast to Zheng 2017, we did not find an effect of betablocker treatment on all-cause mortality that achieved statistical significance.

The available evidence for the effects of treatment with beta-blockers, MRA, ACEI, ARNI for HFpEF was limited. Beta-blockers may improve cardiovascular mortality however the quality of evidence was low. The evidence for MRA suggests that treatment reduces the risk of HF hospitalisation; there was little or no effect on cardiovascular and all-cause mortality however

the quality of evidence was only moderate due to imprecision. Treatment with ACEI probably has little or no effect on the outcomes of cardiovascular and all-cause mortality and heart failure hospitalisation, however evidence was limited. There is high quality evidence that ARB treatment has no beneficial effect on these outcomes. For all comparisons, no effect on quality of life was observed however the quality of evidence was low. The mainstay of pharmacological therapy in HFpEF remains the treatment of comorbid conditions such as hypertension that are implicated in aetiology and as triggers for decompensation.

Kommentare zum Review

Nicht alle in den eingeschlossenen RCTs untersuchten Arzneimittel sind in Deutschland zugelassen:

- Betablocker: Metoprolol (2 Studien)
- MRA: Eplerenon, Canrenon (3 Studien)

3.3 Systematische Reviews

Zheng SL et al., 2018 [17].

Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

In this study, we aimed to systematically review the clinical trials of patients with HFpEF (defined as LV ejection fraction $\geq 40\%$), and identify treatment effects on mortality, heart failure hospitalisation, functional status and biomarker levels.

Methodik

Population:

- participants with heart failure and documented LV ejection fraction $\geq 40\%$

Intervention:

- drug therapy

Komparator:

- placebo, no treatment, diuretic treatment or standard medical treatment

Endpunkte:

- all-cause mortality,
- cardiovascular mortality,
- heart failure hospitalisation,
- exercise capacity (6 min walk distance (6MWD),
- exercise duration, VO2 max),
- quality of life as measured using the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)
- and biomarkers (B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP))

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis April 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 27 RCTs
 - 6 betablocker trials enrolling 1299 patients
 - 5 ACE inhibitor (1305 participants)

- 6 ARB (9704 participants)
- 5 MRA (4003 participants)
- 1 digoxin (988 participants)
- 2 calcium channel blocker (242 participants)
- 1 sildenafil (216 participants)
- 1 sitaxsentan (192 participants)
- 1 doxazosin (145 participants)

Charakteristika der Population:

- Seven studies used an LV ejection fraction threshold of 40%, and nine used LV ejection

Author (Trial)	Arm	Year	Intervention	Control	Entry-EF cut-off	Follow-up (months)	Intervention (N)	Control (N)	Total (N)	Mean LVEF	Outcomes
Ahmed (DIG) ¹		2005	Digoxin	Placebo	45%	37	492	496	988	55	All-cause mortality, CV mortality, HFH
Aronow ²		1997	Propranolol	No treatment	40%	12	79	79	158	57	All-cause mortality, CV mortality,
Bergstrom (SWEDIC) ³		2004	Carvedilol	Placebo	45%	6	47	50	97	NR	HFH, biomarker
Cleland (PEP-CHF) ⁴		2006	Perindopril	Placebo	40%	25.2	424	426	850	65	All-cause mortality, CV mortality, HFH, exercise time, biomarker
Conraads ⁵		2012	Nebivolol	Placebo	45%	6	57	59	116	63	6MWD, VO ₂ , QOL, biomarker
Davis (ALLHAT) ⁶	1	2008	Amlodipine	Chlorthalidone	50%	20.9	110	117	227	NR	All-cause mortality
Davis (ALLHAT)	2	2008	Lisinopril	Chlorthalidone		20.9	98		215	NR	
Davis (ALLHAT)	3	2008	Doxazosin	Chlorthalidone		18.6	79	66	145	NR	
Deswal (RAAM-PEF) ⁷		2011	Eplerone	Placebo	50%	6	22	22	44	62	HFH, 6MWD
Edelmann (ALDO-DHF) ⁸		2013	Spirolactone	Placebo	50%	12	213	209	422	67	All-cause mortality, exercise time, 6MWD, VO ₂ , QOL, biomarker
Hung ⁹		2003	Verapamil	Placebo	50%	3	15	15	15	70	Exercise time
Kasama ¹⁰		2005	Candesartan	Placebo	40%	6	25	25	50	55	Biomarker
Kitzman ¹¹		2010	Enalapril	Placebo	50%	12	35	36	71	65	Exercise time, 6MWD, VO ₂ , QOL, biomarker
Kurrelmeyer ¹²		2014	Spirolactone	Placebo	50%	6	24	24	48	63	6MWD, Biomarker
Little ¹³		2006	Losartan	Hydrochlorothiazide	50%	6	19	21	40	67	Exercise time, VO ₂ ,
Mak ¹⁴		2009	Eplerone	Placebo	45%	12	24	20	44	63	QOL, biomarker

fraction thresholds of 45% and 50%

Massie (I-PRESERVE) ¹⁵		2008	Irbesartan	Placebo	45%	49.5	2067	2061	4128	60	All-cause mortality, CV mortality, HFH, QOL, biomarker
Parthasarathy ¹⁶		2009	Valsartan	Placebo	40%	3.5	70	82	152	71	Exercise time, 6MWD, VO ₂ , QOL, biomarker
Pitt (TOPCAT) ¹⁷		2014	Spironolactone	Placebo	45%	49.5	1722	1723	3445	56	All-cause mortality, CV mortality, HFH
Rector (I-PRESERVE) ¹⁸		2012	Irbesartan	Placebo	45%	56	1102	1103	2205	NR	QOL
Redfield (RELAX) ¹⁹		2013	Sildenafil	Placebo	50%	6	113	103	216	60	All-cause mortality, 6MWD, VO ₂ , QOL, biomarker
Solomon (CHARM-Preserved) ²⁰		2004	Candesartan	Placebo	40%	36.6	1514	1509	3023	54	All-cause mortality
Takeda ²¹		2004	Carvedilol	No treatment	45%	12	19	21	40	57	HFH, QOL, biomarker
Van Veldhuisen (SENIORS) ²²		2009	Nebivolol	Placebo	35%	21	320	323	643	NA	All-cause mortality, CV mortality
Yamamoto (J-DHF) ²³		2013	Carvedilol	Placebo	40%	38.4	120	125	245	63	All-cause mortality, CV mortality, HFH
Yip (HK-DHF) ²⁴	1	2008	Ramipril	Diuretics	45%	12	45	50	151	67	All-cause mortality, CV mortality, HFH, 6MWD, QOL, biomarker
Yip (HK-DHF) ²⁴	2	2008	Irbesartan			12	56			68	
Yusuf (CHARM-Preserved) ²⁵		2003	Candesartan	Placebo	40%	36.6	1514	1509	3023	54	CV mortality, HFH
Zi ²⁶		2003	Quinapril	Placebo	40%	6	36	38	74	59	All-cause mortality, HFH, 6MWD
Zile ²⁷		2014	Sitaxsentan		50%	6	128	64	192	61	HFH, exercise time, QOL
Mak ¹⁴		2009	Epleronone	Placebo	45%	12	24	20	44	63	QOL, biomarker

Qualität der Studien:

- Five studies were identified as high risk of bias using the Cochrane risk of bias tool, and the remainder low risk

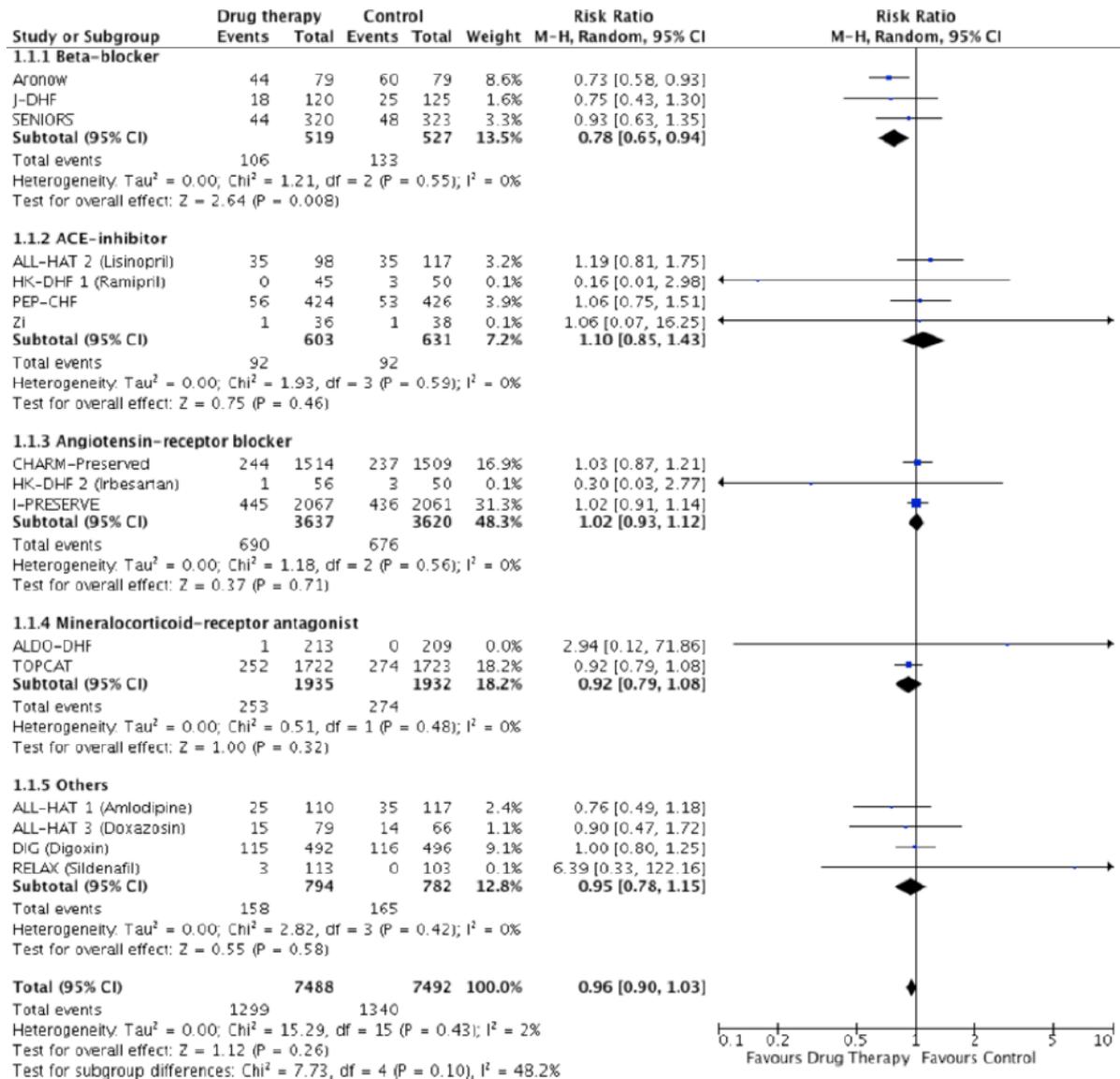
Studienergebnisse:

Table 1 Summary of effects for all-cause mortality, cardiovascular mortality and heart failure hospitalisation

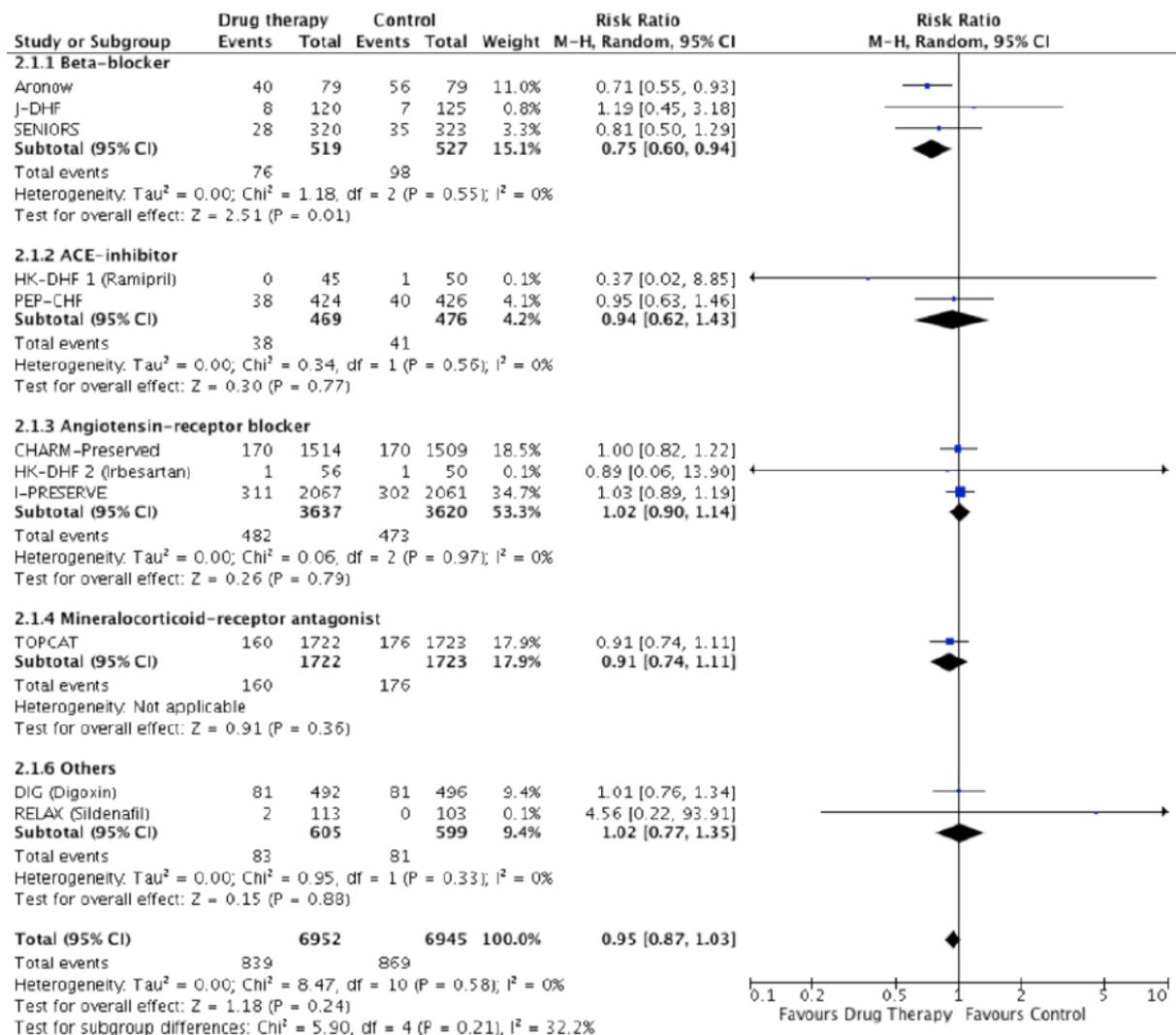
Outcome	All trials	Drug classes			Follow-up duration		Entry LV ejection fraction threshold		Mean LV ejection fraction	
		Beta-blockers	RAAS antagonists	Other	3–12 months	>12 months	40%–49%	≥50%	<60%	≥60%
All-cause mortality	0.96 (0.90 to 1.03)	0.78 (0.65 to 0.94) p=0.008	1.00 (0.93 to 1.08)	0.95 (0.78 to 1.15)	0.79 (0.66 to 0.95) p=0.01	0.99 (0.92 to 1.06)	0.96 (0.88 to 1.03)	0.99 (0.74 to 1.32)	0.93 (0.82 to 1.05)	1.01 (0.90 to 1.12)
Cardiovascular mortality	0.95 (0.87 to 1.03)	0.75 (0.60 to 0.94) p=0.01	0.99 (0.89 to 1.09)	1.01 (0.76 to 1.34)	0.71 (0.55 to 0.90) p=0.005	0.99 (0.90 to 1.08)	0.95 (0.87 to 1.03)	-	0.90 (0.78 to 1.05)	1.02 (0.89 to 1.17)
Heart failure hospitalisation	0.88 (0.81 to 0.95) p=0.002	0.67 (0.42 to 1.07)	0.90 (0.82 to 0.98) p=0.01	0.81 (0.64 to 1.04)	0.67 (0.48 to 0.94) p=0.02	0.90 (0.82 to 0.98) p=0.02	0.88 (0.82 to 0.96) p=0.002	0.51 (0.18 to 1.48)	0.85 (0.76 to 0.94) p=0.002	0.92 (0.82 to 1.04)

Data presented as risk ratios (for all-cause and cardiovascular mortality and hospitalisation outcomes) or mean difference (exercise capacity, 6MWD, VO₂ max and MLHFQ), with 95% CI and I² statistic. p values included for analyses that reached statistical significance at p=0.05. RAAS blockers include all trials using ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers and mineralocorticoid (each class individually had no effect on all-cause mortality, cardiovascular mortality or heart failure hospitalisation). Only one trial that reported cardiovascular mortality had an entry LV ejection fraction ≥50%. Only one trial with LV ejection fraction threshold ≥50% reported cardiovascular mortality. 6MWD, 6 min walk distance; LV, left ventricular; MLHFQ, Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system.

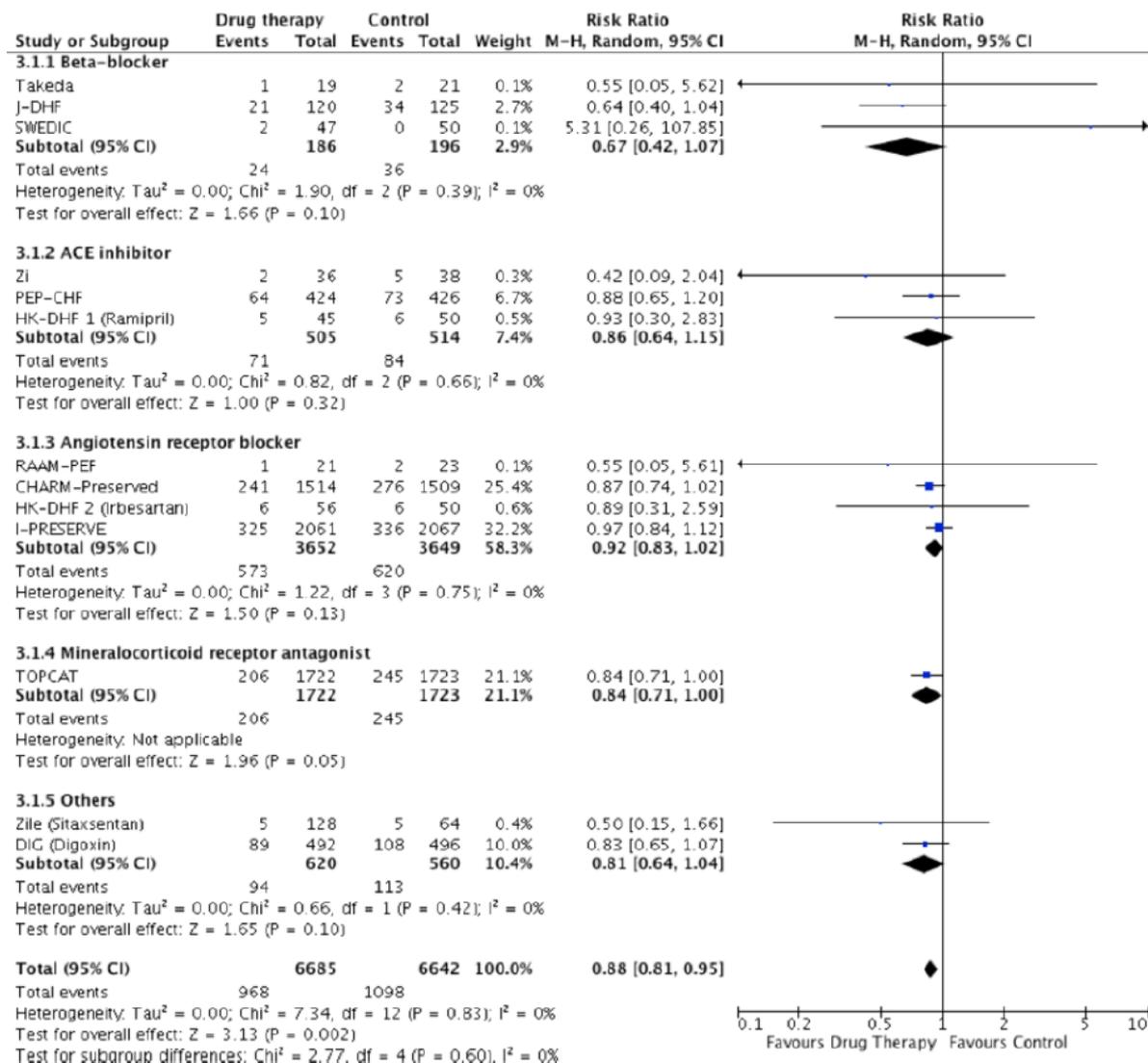
- All-cause mortality



- Cardiovascular mortality



- Heart failure hospitalisation



- Effect of therapy on exercise capacity
 - Ten studies (n=1870 patients) reported on 6MWD, eight studies (n=938) reported on exercise time after treatment and six studies (n=924) reported on VO2 max. There was no significant difference between groups for exercise time, VO2 max and 6MWD.
- Effect of therapy on quality of life
 - Nine trials reported the treatment effects on quality of life as measured by the MLHFQ, including a total of 3510 patients (beta-blocker: 116 patients, ACE inhibitor: 166, ARB: 2460, MRA: 444, other: 324). Overall estimate showed that treatment resulted in better quality of life scores (MD: -1.63, 95% CI: -2.94 to -0.31, p=0.001).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of this meta-analysis show significant reductions in all-cause and cardiovascular mortality in RCTs using betablockers, while RAAS blockade (using ACE inhibitor, ARB and MRA individually) demonstrated no effect on mortality. Improvements in functional outcomes

and quality of life were not significantly or consistently demonstrated using pooled results. Heterogeneity within trials that reported biomarker outcomes was too high to allow comparison.

Notably, all three beta-blocker trials used an LV ejection fraction threshold of 40%, whereas trials using ACE inhibitor, ARB and MRA tended to use higher ejection fraction thresholds. The demonstrated reduction in mortality with beta-blockers may have been augmented by their effects on the HFmrEF population within these trials; a group that an emerging body of evidence suggests is more closely aligned with HFrEF.

Kommentare zum Review

Die Meta-Analyse zu Auswirkung von ARB auf Hospitalisierung beinhaltet eine Studie, in der Eplerenon eingesetzt wurde. Eplerenon hat in Deutschland keine Zulassung für die vorliegende Indikation.

Xiang Y et al., 2019 [13].

Efficacy and safety of spironolactone in the heart failure with mid-range ejection fraction and heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized clinical trials

Fragestellung

Recent studies have shown the efficacy for using spironolactone to treat heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), but the efficacy of spironolactone for heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF) and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is unclear. This meta-analysis investigated the efficacy and safety of spironolactone in patients with HFmrEF and HFpEF.

Methodik

Population:

- patients with HFmrEF and HFpEF

Intervention:

- Spironolactone

Komparator:

- Placebo or standard conventional therapy

Endpunkte:

- Mortality
- Hospitalizations
- functional capacity using the New York Heart Association functional classifications (NYHA-FC)
- 6-minute walking distance (6-MWD) test

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis Juni 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Eleven RCTs were included, involving a total of 4539 HFmrEF and HFpEF patients.

Charakteristika der Population:

Basic characteristics of clinical trials included in the meta-analysis.

Author, Year	Patient clinical characteristics	LVEF	Country	Number	Intervention: dose (mg/d)	Control group	Follow-up (months)	Mean age, y
Amil, 2015 ^[23]	HFmrEF and HFpEF	≥45%	USA, Russia, and Georgia	935	Spironolactone 25 mg/d; n=121	Placebo; n=118	12-18	70.19
Bertram Pitt, 2014 ^[11]	HFmrEF and HFpEF	≥45%	USA, Canada, Argentina, Brazil, Russia, Georgia	3445	Spironolactone 25 mg/d; n=1722	Placebo; n=1723	39.60	68.70
Karla, 2014 ^[28]	HFpEF	≥50%	USA	48	Spironolactone 25 mg/d; n=24	Placebo; n=24	6	71.35
Vatankulu, 2013 ^[31]	HFmrEF and HFpEF with AMI	≥40%	Turkey	186	Spironolactone 12.5 or 25 mg/d; n=104	Placebo; n=56	6	56.40
Kosmala, 2013 ^[27]	HFpEF with BMI >30 Kg/m ²	≥50%	Australia	113	Spironolactone 25 mg/d; n=58	Placebo; n=55	6	58
Edelmann, 2013 ^[25]	HFpEF	≥50%	Germany and Australia	422	Spironolactone 25 mg/d; n=213	Placebo; n=209	12	67
Kosmala, 2011 ^[24]	HFpEF with metabolic syndrome	≥50%	Australia	79	Spironolactone 25 mg/d; n=40	Placebo; n=39	6	59
Kayrak, 2010 ^[26]	HFmrEF and HFpEF with AMI	≥40%	Australia	110	Spironolactone 25 mg/d; n=55	Standard conventional therapy; n=55	6	56.25
Liu, 2006 ^[32]	HFpEF with hypertension	≥50%	China	78	Spironolactone 25 mg/d; n=40	Standard conventional therapy; n=38	6	63.49
Poongsombong, 2005 ^[33]	HFmrEF and HFpEF	≥45%	USA	28	Spironolactone 25 mg/d; n=14	Placebo; n=14	4	71.55
Mottram, 2004 ^[29]	HFpEF with hypertension	≥50%	Australia	30	Spironolactone 25 mg/d; n=15	Placebo; n=15	6	61.50

LVEF = left ventricular ejection fraction, HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction, HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction, BMI = body mass index, AMI = acute myocardial infarction.

Qualität der Studien:

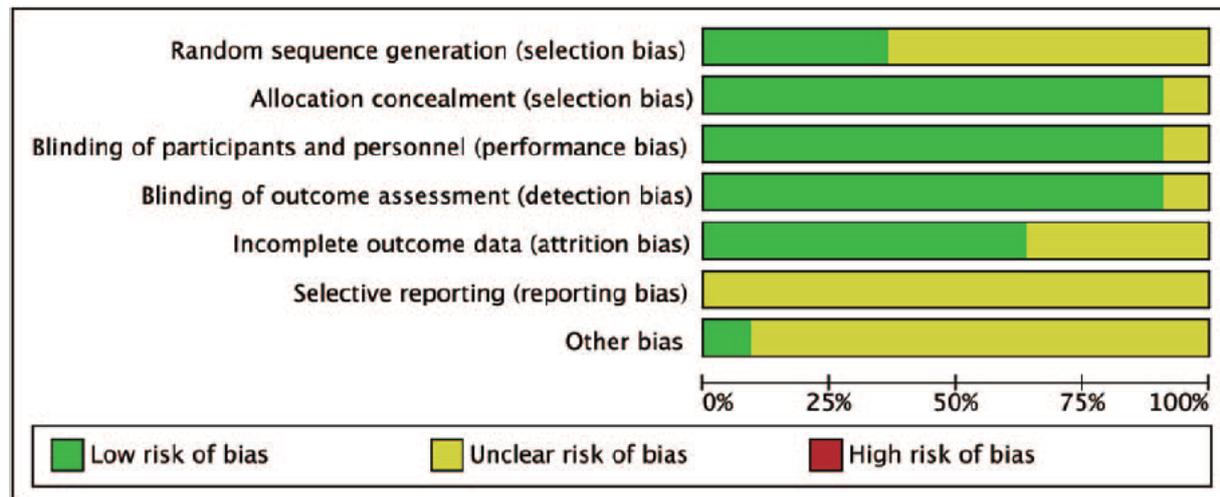


Figure 1. Quality assessment of each included study.

Studienergebnisse:

- Mortality
 - The mortality was defined with death from cardiovascular causes, reported in 3 studies with overall 3715 patients. There was no significant differences in mortality between spironolactone and control group in HFmrEF and HFpEF (RR, 0.72; 95% confidence interval [CI], 0.31–1.69; P=.45). The fixed effects model was used (P=.24, I²=29%).
- Hospitalisation
 - Overall hospitalizations were reported in 2 studies including 3845 patients. The results showed that spironolactone decreased the readmission of patients with HFmrEF and HFpEF (OR, 0.84; 95% CI, 0.73–0.95; P=.006).

- Functional capacity and serum indicator
 - An evaluation of the NYHA-FC involving 527 patients from three studies showed that spironolactone improved the NYHA-FC of patients with HFmrEF and HFpEF (OR, 0.35; 95% CI, 0.19–0.66; P=.001).
- 6-MWD
 - The 6-MWD was reported in three studies with 497 HFpEF subjects. Spironolactone treatment of HFpEF patients showed significant improvement in 6-MWD (SMD, 0.45 m; 95% CI, 0.27–0.64; P<.001)

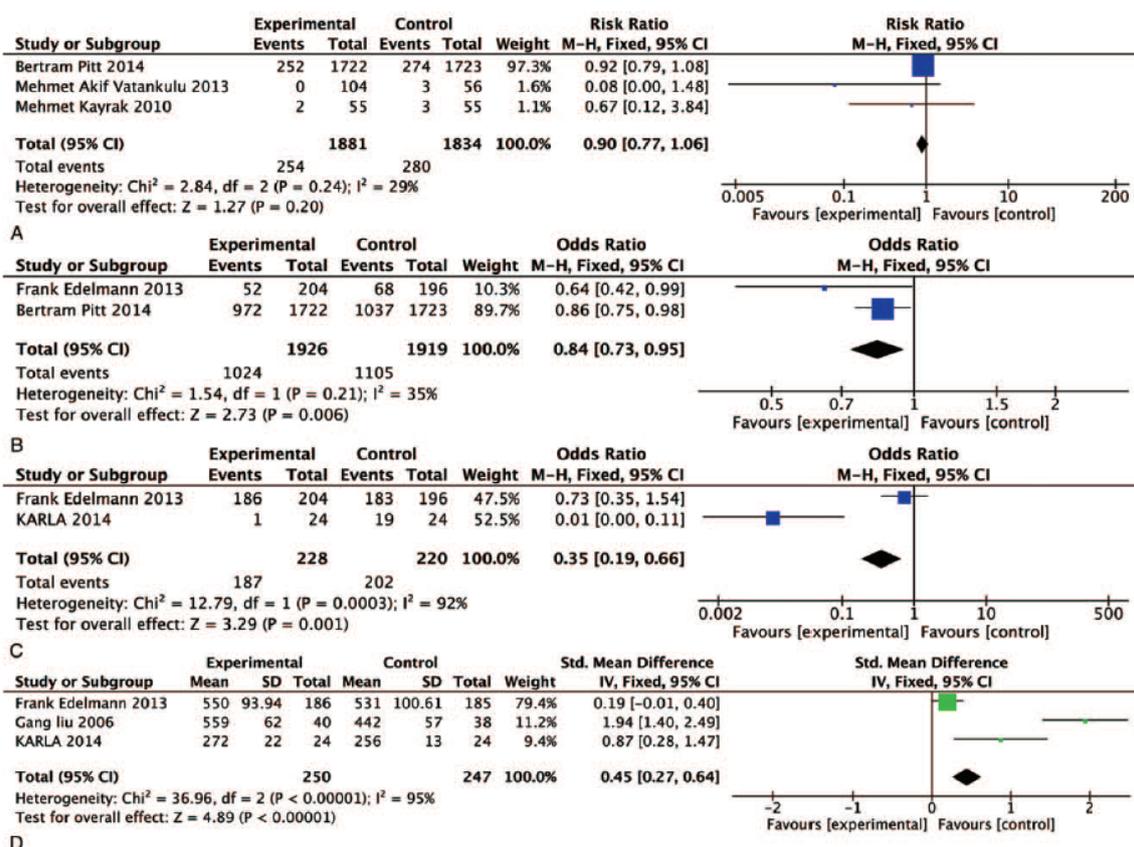


Figure 2. Forest plot of hospitalizations and functional capacity outcomes. (A) Mortality. (B) Hospitalizations. (C) New York Heart Association functional classifications (NYHA-FC). (D) Six-minute walking distance (6-MWD). All were assessed using fixed effects analyses. Squares indicated the risk ratio, odds ratio, or standard weighted mean difference; the horizontal lines indicated the 95% confidence intervals for each included trial. The statistical weight of a trial in the meta-analysis was proportional to the size of each square; diamonds indicated pooled risk ratios and 95% confidence intervals, with the center indicating the point estimate and the left and the right ends indicated the 95% confidence interval.

- Safety
 - In these studies, spironolactone increased serum potassium levels (MD, 0.25mmol/L; 95% CI, 0.18–0.33; P<.001). Subgroup analyses showed spironolactone increase the risk of hyperkalemia (OR, 2.56; 95% CI, 1.54–4.27; P<.001) and gynecomastia (OR, 7.82; 95% CI, 3.82–16.01; P<.001) both in HFmrEF and HFpEF patients, with no subgroup differences observed (hyperkalemia, P=.67, I²=0%; gynecomastia, P=.78, I²=0%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The present meta-analysis including eleven RCTs with 4539 patients to evaluate the efficacy and safety of spironolactone in patients with HFmrEF and HFpEF, which is different with

previous meta-analysis about the MRAs treatment including spironolactone, eplerenone, or finerenone together. It avoided the heterogeneity from different MRAs. The main findings of this study were that spironolactone significantly reduced hospitalizations and myocardial fibrosis through decreasing serum PICP, improved NYHA-FC and BNP levels in HFmrEF and HFpEF. Besides, spironolactone could also decrease the levels of PIIINP and increase 6-MWD compared with control group in HFpEF.

However, no benefit was observed for mortality and diastolic function, neither HFmrEF nor HFpEF. The results of previous clinical studies about the efficacy of spironolactone on HFmrEF and HFpEF remain controversial. The Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure (Aldo-DHF) trial in 2014 indicated that spironolactone could improve left ventricular diastolic function but not affect hospitalizations or exercise capacity. But the improvement of diastolic function was not significant in the study of Vatankulu in 2013, and TOPCAT trial in 2014, which only showed the improvement in the hospitalization due to heart failure. The present meta-analysis showed that spironolactone significantly reduced the primary clinical outcome hospitalizations, while the improvement of left ventricular diastolic function was not significant.

The risks of hyperkalemia and gynecomastia were significantly increased. The serum potassium monitoring should be concerned.

Fukuta H et al., 2017 [4].

The effect of beta-blockers on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies.

- Zu Beta-Blockern siehe auch folgenden systematischen Review mit vergleichbaren Ergebnissen:
 - Bavishi C, et al., 2015. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis [1].

Fragestellung

Although several observational cohort studies (OCSs) with propensity score (PS) analysis examined the effect of betablockers on mortality in HFpEF, a pooled analysis of OCSs with PS analysis was not performed in earlier meta-analyses. Accordingly, we aimed to conduct an updated meta-analysis of RCTs and OCSs with PS analysis and those without PS analysis on the effect of beta-blockers on mortality in HFpEF.

Methodik

Population:

- HF patients with EF ≥ 0.40

Intervention:

- beta-blocker(s)

Komparator:

- standardmedical care or placebo

Endpunkte:

- all-cause mortality
- HF hospitalization

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis März 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- For RCTs, the trial quality was assessed using Jadad score. For OCSs, the quality of the individual studies was graded as good, fair, or poor, based on the published criteria.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

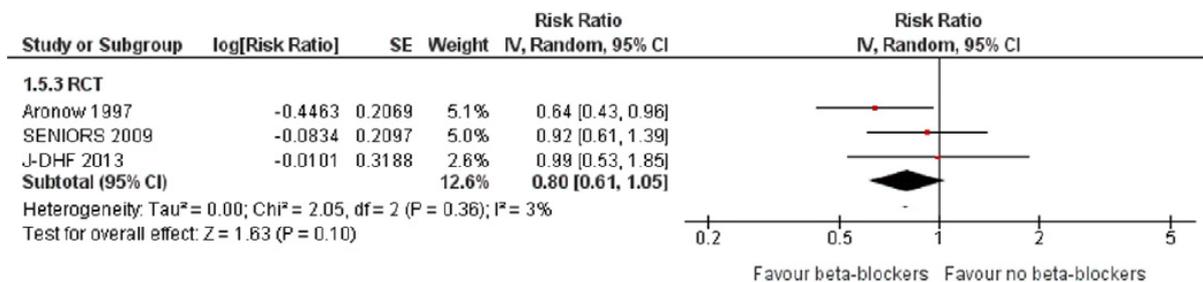
- A total of 5 OCSs with PS analysis (12,315 patients), 6 OCSs without PS analysis (15,275 patients), and 3 RCTs (1046 patients) were included in the present meta-analysis.
- Im Folgenden werden nur die Ergebnisse der RCT dargestellt.

Charakteristika der Population und Qualität der Studien:

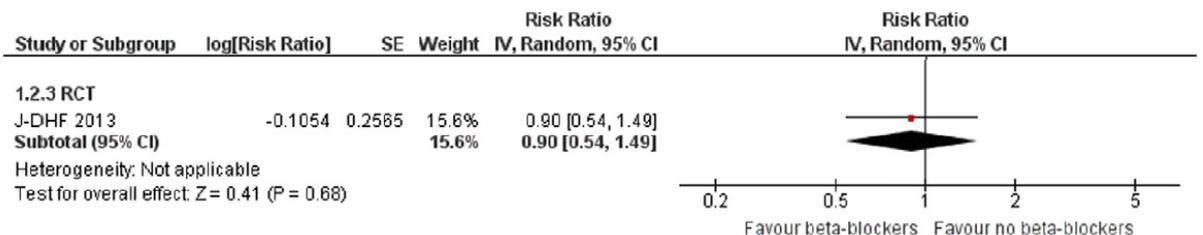
Study	Design	Country	Entry EF	Follow-up	End points	Type of BB	Study quality	PS analysis	Used method for PS analysis	Overall population Treatment/control (number)
Aronow et al. [33]	RCT	USA	≥0.40	2.7 years	ACD	Propranolol	Good	79/79
SENIORS [21]	RCT	Italy	>0.40	1.75 years	ACD ACD or HF admission	Nebivolol	Good	320/323
J-DHF [22]	RCT	Japan	>0.40	3.2 years	ACD ACD or HF admission HF admission	Carvedilol	Good	120/125

Studienergebnisse:

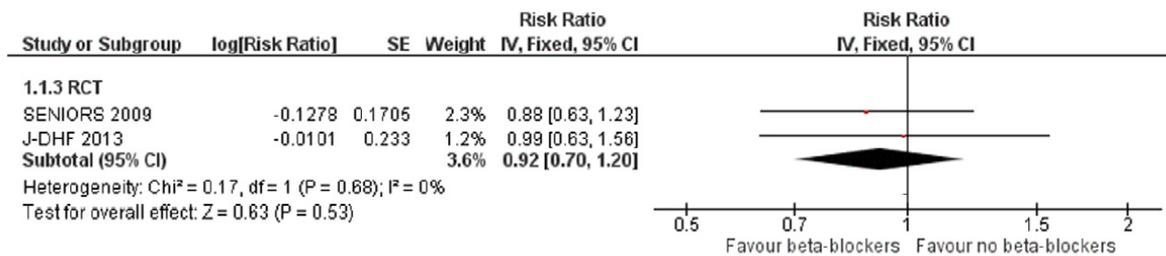
- Mortality



- Heart failure hospitalization



- composite endpoint of mortality or heart failure hospitalization



Anmerkung/Fazit der Autoren

Although two recent RCTs on the prognostic effect of beta-blockers in HFpEF patients failed to show the mortality and morbidity benefit, the definite conclusion cannot be drawn. Specifically, in the SENIORS trial including >2000 HF patients regardless of EF, nebivolol showed a benefit on the primary endpoint of death from all-causes or cardiovascular hospitalization. Nevertheless, there was no clear benefit in the subgroup analysis of the patients who had preserved (>.40) EF. However, it is important to recognize that the SENIORS trial was not specifically designed to assess the effect of nebivolol in HFpEF. In the J-DHF trial including 245 patients with HF and preserved (>.40) EF, carvedilol did not show a clear benefit on the primary endpoint of the composite endpoint of cardiovascular death and HF hospitalization. However, the number of study patients was lower than planned and thus the trial was underpowered. In the present study, the pooled analysis of RCTs showed that use of beta-blockers reduced the risk of mortality by 20%. Although the magnitude of risk reduction of mortality in the RCTs was similar to that seen in the OCSs with PS analysis, the treatment effect was not statistically significant due to limited power.

Kawano H et al., 2019 [7].

Effects of blood pressure lowering in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

Hypertension is a major contributor to the development of HFpEF, whereas, obesity, coronary artery disease, diabetes mellitus, atrial fibrillation, and hyperlipidemia are also highly prevalent in HFpEF according to population-based studies and registries. The current guidelines for managing hypertension recommend strict blood pressure (BP) control in patients with HFpEF. However, in patients with HFpEF, there was no convincing evidence per se for the efficacy and safety of BP lowering. In this study, we aimed to systematically review clinical trials that evaluated the effects of drug therapy lowering BP among patients with HFpEF.

Methodik

Population:

- patients with HFpEF, which was defined as HF with LVEF \geq 40%

Intervention:

- BP lowering (e.g., renin-angiotensin system inhibitors, diuretics, and β -blockers)

Komparator:

- placebo or control treatment

Endpunkte:

- all-cause mortality
- cardiovascular mortality
- heart failure hospitalization
- renal dysfunction
- hypotension

Recherche/Suchzeitraum:

- from January 1996 to 24 July 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- The Cochrane Collaboration's tool was used for assessing the risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Ten RCTs (13,091 patients)

Qualität der Studien:

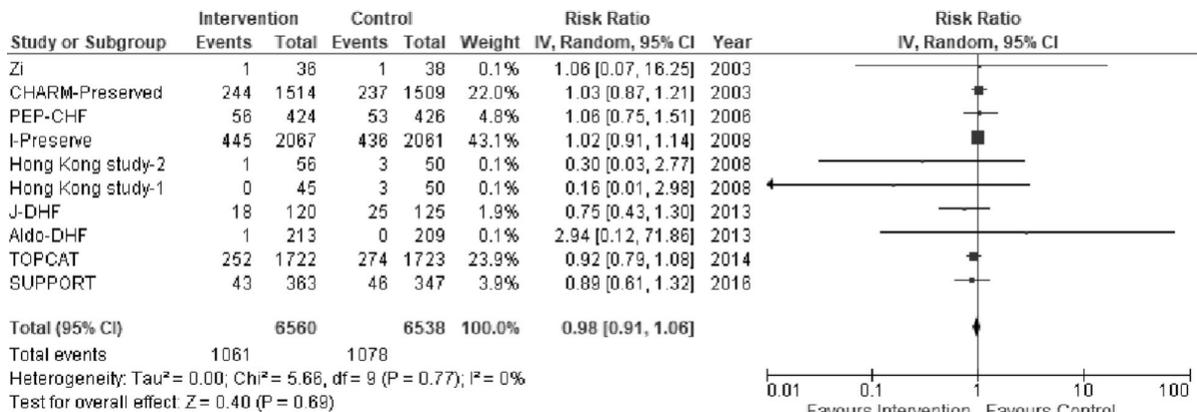
Individual research		Risk of bias					
Study	Design	Selection bias		Performance bias	Detection bias	Attrition bias	
		Randomization	Concealment	Blinding	Blinding	ITT	Incomplete outcome data
Zi	RCT	Low	High	High	High	Low	Low
CHARM-Preserved	RCT	Low	Low	Low	Low	Low	Low
PEP-CHF	RCT	Low	Low	Low	Low	Low	Low
I-PRESERVE	RCT	Low	Low	Low	Low	Low	Low
HK-HDF1	RCT	Low	Low	Moderate/unclear	Low	Low	Low
HK-DHF2	RCT	Low	Low	Moderate/unclear	Low	Low	Low
J-DHF	RCT	Low	Low	Moderate/unclear	Low	Low	Low
Aldo-DHF	RCT	Low	Low	Low	Low	Low	Low
TOPCAT	RCT	Low	Low	Low	Low	Low	Low
SUPPORT	RCT	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Charakteristika der Population:

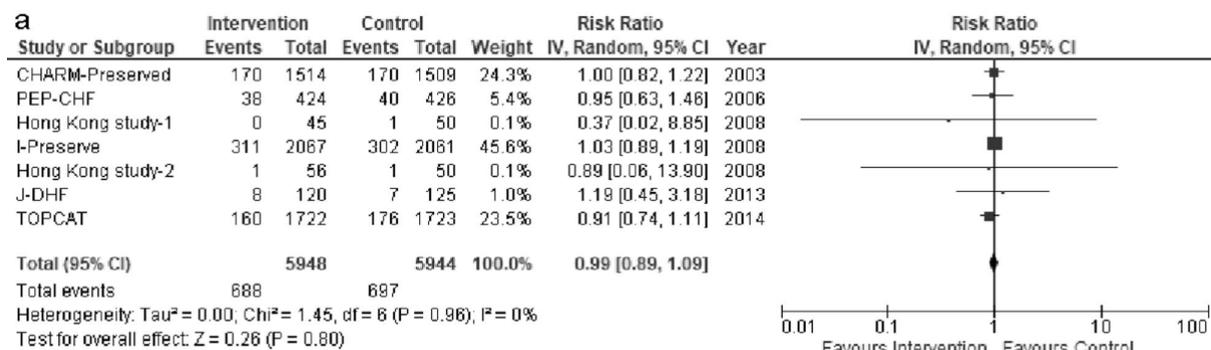
Author and year of publication	Patients (including inclusion criteria)	Intervention	Comparison	Duration of follow-up (years)
Yusuf (CHARM-Preserved) 2003	$n = 3023$; mean age, 67 years; woman, 71%; Inclusion criteria: ≥ 18 years, HFpEF (EF $\geq 40\%$), NYHA II-IV a history of hospital admission for a cardiac reason	Candesartan ($n = 1514$) HT 65% SBP (mmHg): 136.3 (before) \rightarrow 129.1 (during trials)	Placebo ($n = 1509$) HT 64% SBP (mmHg): 136.3 (before) \rightarrow ? (during trial)	3.1 (median)
Zi 2003	$n = 74$; mean age, 78 years; woman, 65%; Inclusion criteria, >65 years, HFpEF (EF $\geq 40\%$), HF as defined by Framingham criteria, NYHA I-III	Quinapril ($n = 36$) HT 28% SBP (mmHg): 140.0 \rightarrow 128.0	Placebo ($n = 38$) HT 32% SBP (mmHg): 135.0 \rightarrow 137.0	0.5
Cleland (PEP-CHF) 2006	$n = 850$; mean age, 75 years; woman, 56%; Inclusion criteria: ≥ 70 years, HFpEF (EF $\geq 40\%$), HF for a clinical diagnosis of CHF within 6 months NYHA II-IV	Perindopril ($n = 424$) HT 79% SBP (mmHg): 138.0 \rightarrow 135.0	Placebo ($n = 426$) HT 79% SBP (mmHg): 140.0 \rightarrow 138.0	2.1 (median)
Yip (HK-DHF) 2008	$n = 151$, mean age 74 years, woman, 62%, Inclusion criteria, >18 years, HFpEF (EF $\geq 45\%$), clinical history of HF within 2 months, NYHA II-IV	Ramipril/Irbesartan [$n = 101(45/56)$] HT 82%/84% SBP (mmHg): 143.0 \rightarrow 141.0/ 145.0 \rightarrow 137.0	Diuretics ($n = 50$) HT 80% SBP (mmHg): 145.0 \rightarrow 138.0	1
Massie (I-PRESERVE) 2008	$n = 4128$, mean age 72 years, woman, 60%, \geq Inclusion criteria, 60 years, HFpEF (EF $\geq 45\%$), hospitalization for HF with NYHA II-IV during the previous 6 months or ongoing NYHA III or IV symptoms	Irbesartan ($n = 2067$) HT 89% SBP (mmHg): 137.0 \rightarrow 133.2	Placebo ($n = 2061$) HT 88% SBP (mmHg): 136.0 \rightarrow 135.8	4.1 (mean)
Deswal (RAAM-PEF) 2011	$n = 44$; mean age 70 years; woman, 6.8%; Inclusion criteria, HFpEF (EF $\geq 50\%$), ≥ 18 years, CHF with NYHA II or III for ≥ 2 months and BNP level ≥ 100	Eplerenone ($n = 21$) HT 100% SBP (mmHg): 129.7 \rightarrow 126.4	Placebo ($n = 23$) HT 100% SBP (mmHg): 131 \rightarrow 131	0.5
Yamamoto K (J-DHF) 2013	$n = 245$; mean age 72 years; woman, 42%; Inclusion criteria, ≥ 20 years, HFpEF (EF $\geq 40\%$), clinical diagnosis of HF based on a slight modification of Framingham criteria	Carvedilol ($n = 120$) HT 81% SBP (mmHg): 134.0 \rightarrow 131.0	Placebo ($n = 125$) HT 81% SBP (mmHg): 133.0 \rightarrow 132.0	3.2 (median)
Edelmann (Aldo-DHF) 2013	$n = 422$; mean age 67 years; woman, 48%; Inclusion criteria, ≥ 50 years, HFpEF (EF $\geq 50\%$), current HF symptom consistent with NYHA II-III	Spirolactone ($n = 213$) HT 92% SBP (mmHg): 135.0 \rightarrow 128.0	Placebo ($n = 209$) HT 91% SBP (mmHg): 135.0 \rightarrow 137.0	1
Pitt (TOPCAT) 2014*	$n = 3445$; mean age 69 years; woman, 52%, Inclusion criteria, ≥ 50 years, HFpEF (EF $\geq 45\%$), at least one sign and one symptom of HF, or a history of hospitalization within 12 months with management of HF, or an elevated natriuretic peptide level within 60 days, NYHA I-IV	Spirolactone ($n = 1722$) HT 91% America ($n = 886$) ^a SBP (mmHg): 127.0 \rightarrow 124.8 Russia ($n = 836$) [*] SBP (mmHg): 131.0 \rightarrow 128.1	Placebo ($n = 1723$) HT 92% America ($n = 881$) ^a SBP (mmHg): 127.0 \rightarrow 128.9 Russia ($n = 842$) [*] SBP (mmHg): 131.0 \rightarrow 128.9	3.3 (mean)
Miura (SUPPORT subanalysis) 2016	$n = 709$; mean age 66 years; Woman, 29%; Inclusion criteria, HFpEF (EF $\geq 50\%$), hypertensive CHF, NYHA II-IV	Olsesartan ($n = 363$) (ACE and/or β blocker+ olmesartan) HT 100% SBP (mmHg): 131.5 \rightarrow 123.0	Control ($n = 346$) (ACE and/or β + not AR) HT 100% SBP (mmHg): 130.1 \rightarrow 125.0	4.4 (median)

Studienergebnisse:

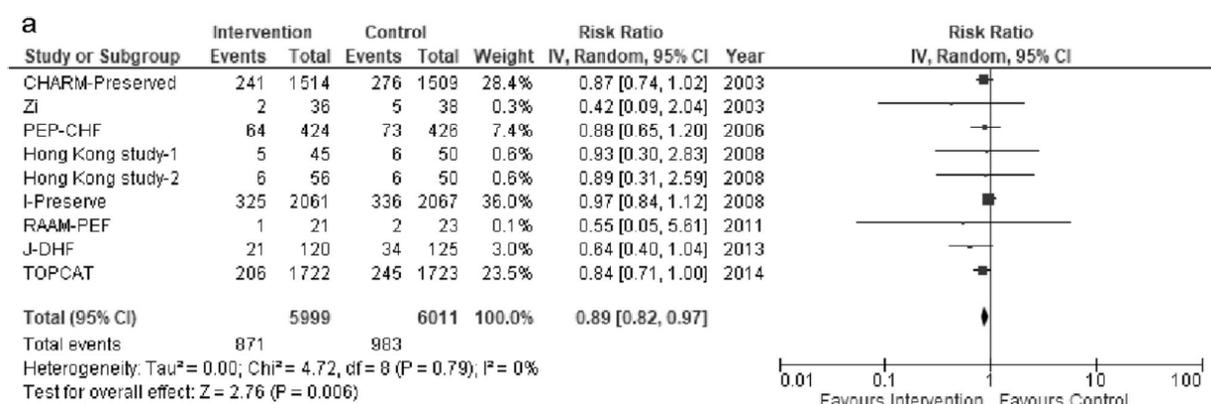
- All-cause mortality



- Cardiovascular mortality



- Heart failure hospitalization



- Worsening renal function

- We analyzed nine RCTs that included data about the occurrence of worsening renal function, and the metaanalysis of those nine RCTs demonstrated an increased occurrence of worsening renal function in the intervention group compared to that in the control group [RR 1.52 (1.31–1.76), P < 0.00001].

- Hypotension

- We analyzed five RCTs that included data about the occurrence of hypotension, and the meta-analysis of those five RCTs demonstrated that there was no significant occurrence of hypotension between the intervention and control groups [RR 1.36 (0.75–2.46), P=0.31].

Anmerkung/Fazit der Autoren

In general, HFpEF is defined when LVEF is $\geq 50\%$. The present study includes RCTs that having various definitions of HFpEF, i.e., LVEF ranging from $>40\%$ to $>50\%$. Recently, HF with LVEF in the range of 40–49% has been regarded as HF with borderline EF or HF with mid-range EF (HFmrEF). Thus, it should be considered possible that not only patients with HFpEF but also those who have HF with borderline EF or HFmrEF were included in the present study.

In patients with HFpEF, SBP lowering to ~ 130 mmHg was related to a risk reduction of HF hospitalization. Nevertheless, careful attention should be paid to potential increases in renal dysfunction and other adverse events. Further RCTs are needed to confirm the treatment effects of intensive BP lowering in patients with HFpEF.

Kommentare zum Review

Die Meta-Analyse beinhaltet eine Studie, in der Eplerenon eingesetzt wurde. Eplerenon hat in Deutschland keine Zulassung für die vorliegende Indikation.

Khan MS et al., 2017 [8].

Renin-angiotensin blockade in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis

- Siehe auch folgenden systematischen Review mit vergleichbaren Ergebnissen:
 - Fukuta H et al., 2017. Effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies [5].

Fragestellung

In an attempt to pool all the evidence quantitatively and qualitatively, we conducted this systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies to better understand the effect of ACE-I and ARBs on outcomes in HFpEF.

Methodik

Population:

- Patients with heart failure with preserved ejection fraction

Intervention:

- ACE-I or ARBs

Komparator:

- placebo or standard therapy

Endpunkte:

- all cause mortality
- HF hospitalization
- cardiovascular death
- total hospitalizations
- composite endpoint of HF hospitalization and all-cause mortality

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis Januar 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs, 6 Kohortenstudien

- Im Folgenden werden nur die RCTs betrachtet

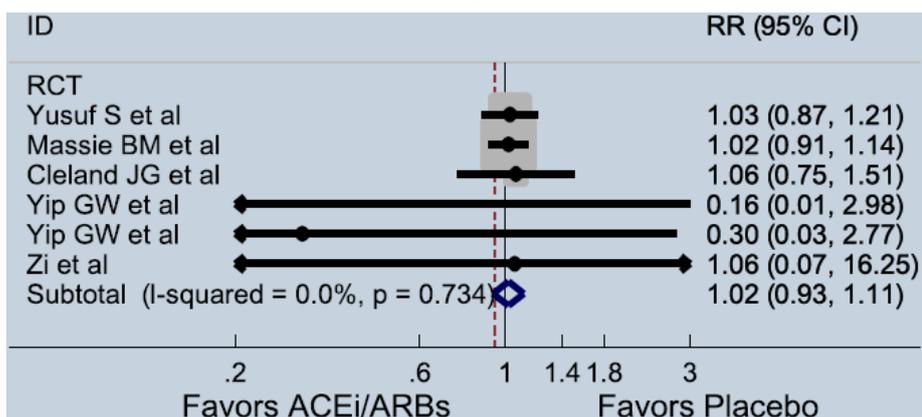
Charakteristika der Population und Qualität der Studien:

Author	Publication year	Design	Treatment	Sample	Age (years)	Follow-up (months)	Mean LVEF	HFpEF definition	Jadad score
Cleland <i>et al.</i> ⁶	2006	RCT	ACE-I	424/426	75	26	64.5	40	6
Yip <i>et al.</i> ¹⁶	2008	RCT	ACE-I	45/50	73	12	65.6	45	3
Yip <i>et al.</i> ¹⁶	2008	RCT	ARBs	56/50	74	12	67.4	45	3
Kitzman <i>et al.</i> ²³	2010	RCT	ACE-I	35/36	69	12	65	50	6
Zi <i>et al.</i> ¹⁹	2003	RCT	ACE-I	36/38	78	6	58.6	40	4
Massie <i>et al.</i> ⁷	2008	RCT	ARBs	2067/2061	72	49	59.5	45	5
Yusuf <i>et al.</i> ⁵	2003	RCT	ARBs	1514/1509	67	8	54	40	6
Parthasarathy <i>et al.</i> ²²	2009	RCT	ARBs	70/82	62	3	71	40	4

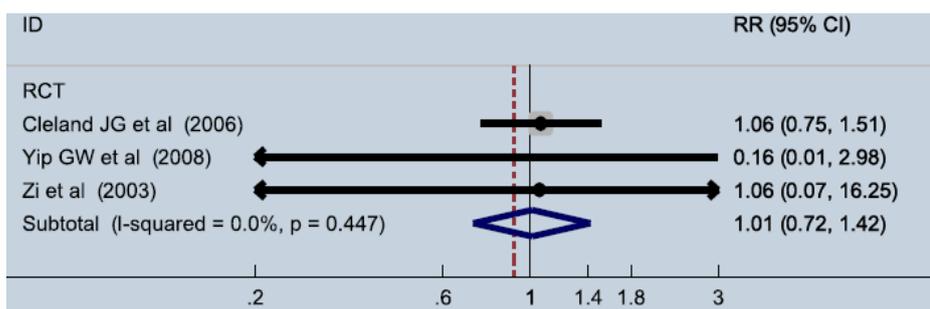
- In den RCTs wurden folgende Arzneimittel betrachtet: Candesartan (Yusuf *et al.*), Irbesartan (Massie *et al.*), Perindopril (Cleland *et al.*), Diuretika, Irbesartan und Ramipril (Yip *et al.*), Quinapril (Zi *et al.*), Valsartan (Parthasarathy *et al.*), Enalapril (Kitzman *et al.*).

Studienergebnisse:

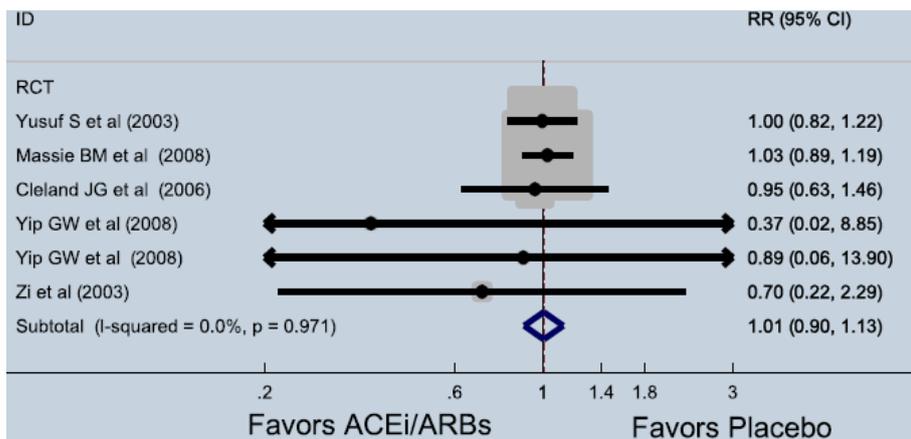
- Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-Is) and angiotensin receptor blockers (ARBs) on all-cause mortality



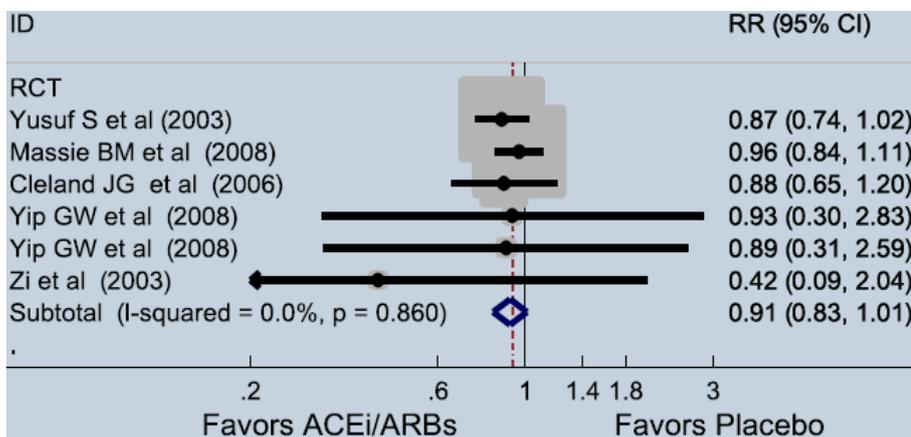
- Effect of ACE-Is on all-cause mortality



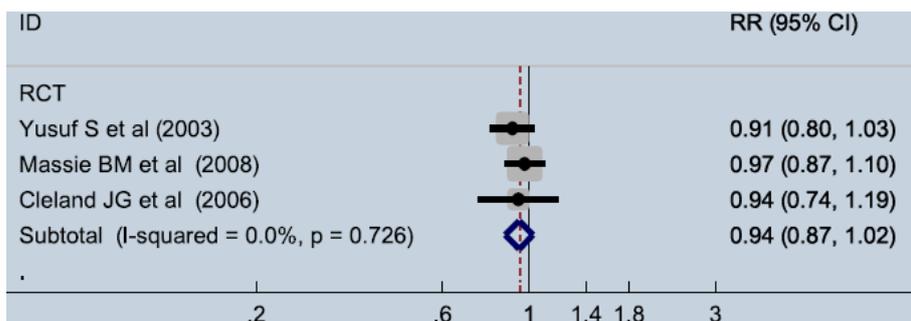
- Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-Is) and angiotensin receptor blockers (ARBs) on cardiovascular mortality



- Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-Is) and angiotensin receptor blockers (RCBs) on hospitalizations due to heart failure



- Effect of ACE-I and RCBs on hospitalizations or mortality



Anmerkung/Fazit der Autoren

The only large randomized trial (perindopril in elder people with chronic HF study) of ACE-I in patients with HFpEF did not suggest any improvement in clinical outcomes. However, it is important to recognize the many trial factors that might have caused the therapy to fail. There was a very high dropout rate of almost 40% owing to a prolonged recruitment period. Moreover, almost one-third of the patients also received open-label ACE-I after first year of follow-up. This can potentially explain the lack of ACE-I effect found in the latter part of the trial, in contrast to the positive signal earlier in the trial. The two large randomized trials of ARBs (Candesartan in Heart Failure—Assessment of Mortality and Morbidity- Preserved Trial and Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function-Preserved Trial) had

heterogeneity in the enrolled patient population. Both trials used lower EF threshold for HFpEF and neither used diastolic function as an entry criterion. In fact, in the Candesartan in Heart Failure—Assessment of Mortality and Morbidity-Preserved Echocardiographic Substudy, nearly two-thirds of patients had no or mild diastolic dysfunction, a feature generally believed as central to the HFpEF condition. Stage of the disease may also impact results because ARB was more effective in patients who with lower natriuretic peptide levels.

Zhang Q et al., 2016 [16].

Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on mortality, hospitalization, and diastolic function in patients with HFpEF. A meta-analysis of 13 randomized controlled trials.

- Siehe auch folgenden systematischen Review mit vergleichbaren Ergebnissen:
 - Emdin CA et al., 2015. Meta-Analysis of Large-Scale Randomized Trials to Determine the Effectiveness of Inhibition of the Renin-Angiotensin Aldosterone System in Heart Failure [3].

Fragestellung

This meta-analysis was designed to assess the role of RAAS inhibitors on mortality, hospitalization, diastolic function, and exercise capacity in patients with HFpEF.

Methodik

Population:

- HFpEF (defined as signs or symptoms of heart failure with an EF > 40 %)

Intervention:

- RAAS inhibitors

Komparator:

- K.A:

Endpunkte:

- Mortality
- Hospitalization
- diastolic function (such as E/A velocity ratio)
- 6-min walk distance (6MWD)

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis August 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad quality scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

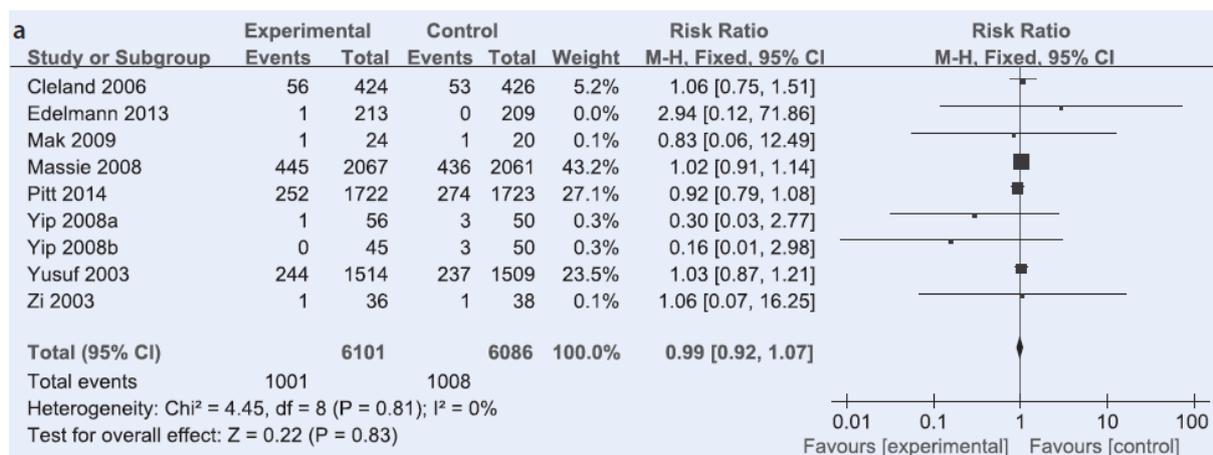
- 13 RCTs (12,532 patients), including 6 papers on mineralocorticoid-receptor antagonists, 5 on ARBs, and 4 on ACEis.

Charakteristika der Population und Qualität der Studien:

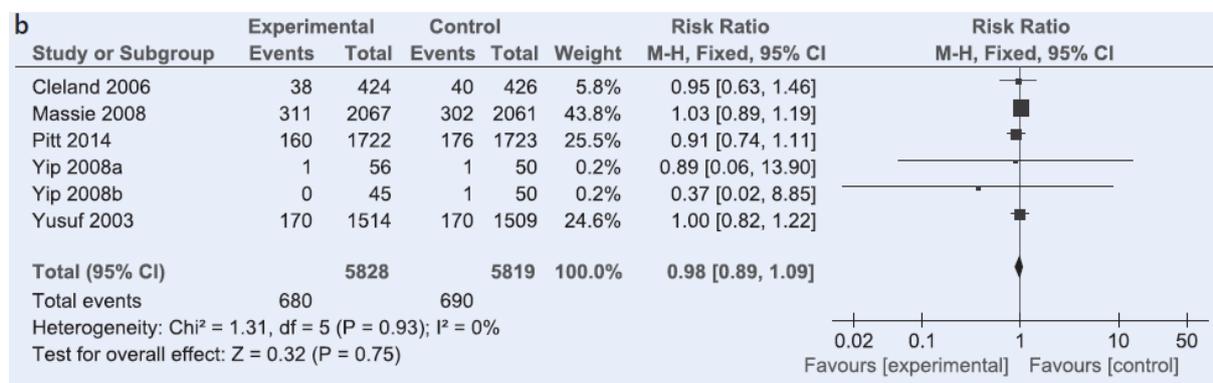
First author (year)	Treatment	Control	Age (year)	Definition of HFPEF (LVEF, %)	Sample Size (T/C)	Follow-up (months)	Jadad score
Cleland JG (2006) [24]	Perindopril	Placebo	75.00	40	424/426	26.2	6
Deswal A (2011) [14]	Eplerenone	Placebo	70.37	50	21/23	6	3
Edelmann F (2013) [13]	Spirolactone	Placebo	67.00	50	213/209	12	7
Kitzman DW (2010) [23]	Enalapril	Placebo	69.51	50	35/36	12	6
Kurrelmeyer KM (2014) [15]	Spirolactone	Placebo	71.35	50	24/24	6	5
Mak GJ (2009) [17]	Eplerenone	Placebo	79.55	45	24/20	12	1
Massie BM (2008) [19]	Irbesartan	Placebo	72.00	45	2067/2061	49.5	5
Mottram PM (2013) [16]	Spirolactone	Placebo	62	50	2067/2061	6	5
Parthasarathy HK (2009) [20]	Valsartan	Placebo	62.13	40	70/82	3.3	4
Pitt B (2014) [12]	Spirolactone	Placebo	68.70	45	1722/1723	39.6	7
Yip GW (2008) ^a [18]	Irbesartan + diuretics	Diuretics	74.06	45	56/50	12	3
Yip GW (2008) [18]	Ramipril + diuretics	Diuretics	73.47	46	45/50	12	3
Yusuf S (2003) [22]	Candesartan	Placebo	67.15	40	1514/1509	8.5	7
Zi M (2003) [25]	Quinapril	Placebo	78	40	36/38	6	3

Studienergebnisse:

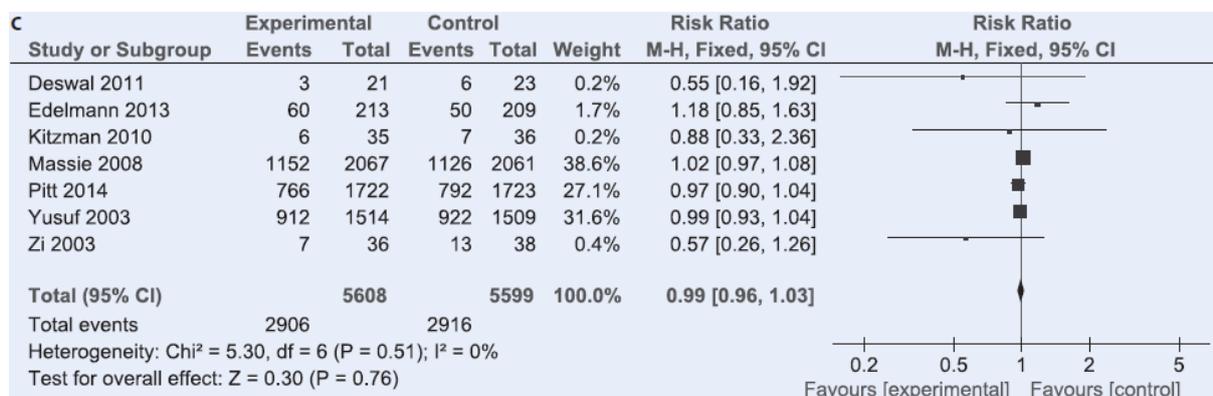
- all-cause mortality



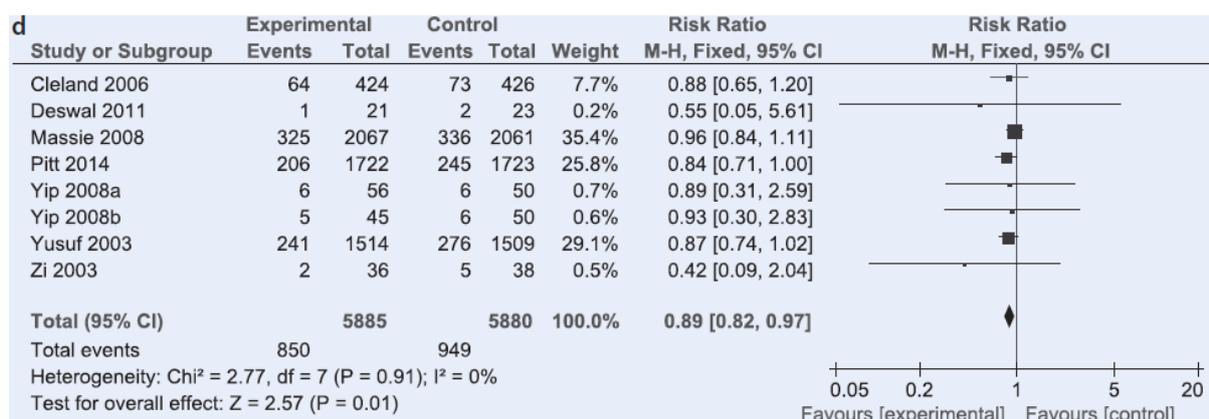
- cardiovascular (CV) mortality



- All-cause hospitalization



- Heart failure related hospitalization



- Exercise capacity
 - There is no significant effect on exercise capacity between the two groups (MD 0.65; 95 % CI -8.07 to 9.36; p = 0.88)
- Subgruppen-Analyse

Subgroup	All-cause mor- tality	CV mortality	All-cause hospi- talization	HF hospitaliza- tion	6MWD
	RR (95%CI)	RR (95%CI)	RR (95%CI)	RR (95%CI)	MD (95%CI)
Age (year)					
≥ 70.9	1.01 (0.91, 1.13)	1.02 (0.88, 1.17)	1.01 (0.96, 1.07)	0.94 (0.83, 1.07)	8.81 (-4.77, 22.39)
< 70.9	0.97 (0.87, 1.09)	0.95 (0.83, 1.10)	0.98 (0.94, 1.03)	0.86 (0.76, 0.96)	-5.07 (-16.43, 6.30)
SBP (mmHg)					
≥ 140	0.40 (0.12, 1.37)	UN	UN	UN	-9.31 (-30.04, 11.42)
< 140	1.00 (0.92, 1.08)	0.99 (0.89, 1.09)	0.99 (0.96, 1.03)	0.89 (0.82, 0.97)	2.79 (-6.82, 12.39)
Follow-up (months)					
> 8.5	0.98 (0.90, 1.07)	0.98 (0.87, 1.10)	1.00 (0.96, 1.05)	0.91 (0.82, 1.01)	-3.03 (-14.67, 8.61)
≤ 8.5	1.03 (0.87, 1.21)	UN	0.98 (0.92, 1.04)	0.86 (0.74, 1.01)	5.35 (-7.81, 18.50)
Drug					
MRA	0.92 (0.79, 1.08)	UN	0.98 (0.91, 1.05)	0.84 (0.71, 1.00)	-9.13 (-26.29, 8.03)
ACEI	1.01 (0.72, 1.42)	0.93 (0.61, 1.42)	0.68 (0.37, 1.26)	0.92 (0.83, 1.02)	9.18 (-6.39, 24.75)
ARB	1.02 (0.92, 1.12)	1.02 (0.90, 1.14)	1.00 (0.97, 1.05)	0.86 (0.64, 1.15)	0.30 (-13.01, 13.61)
LVEF cut-off (%)					
EF ≥ 45	0.97 (0.89, 1.07)	0.98 (0.87, 1.11)	1.00 (0.96, 1.05)	0.91 (0.82, 1.01)	-9.2 (-22.42, 4.01)
EF ≥ 50	UN	None	1.09 (0.81, 1.46)	UN	-9.09 (-25.11, 6.92)

Anmerkung/Fazit der Autoren

primary outcome: RAAS inhibitors might reduce the rate of heart failure related hospitalization, but had no significant effect on reducing all cause or cardiovascular mortality and all cause hospitalization; (2) secondary outcome: RAAS inhibitors had a significant effect on improving the E/e' velocity ratio compared with the controls. However, the results from this meta-analysis were still not sufficient to prove the effectiveness of RAAS inhibitors on the other diastolic function parameters; and (3) tertiary outcome: RAAS inhibitors could not increase 6MWD in patients suffering from HFpEF, which indicated little effect of the RAAS inhibitors on improving the cardiopulmonary function.

According to the current guidelines, patients with EF between 40 and 50 % are defined as an intermediate group. Their features, therapy models and prognoses seem to be similar to patients with HFpEF, who were identified by an EF > 50 %. In our meta analysis, when different cut-offs (45 and 50 %) were used in the subgroup analyses, the results were similar

to our original conclusion. Thus, this meta analysis included studies using $EF \geq 40\%$ as the EF cut-off criterion of HFpEF.

The treatment period may not be long enough to achieve an improved diastolic function. Ten studies had a mean follow-up periods of ≤ 12 months, while only three studies had an observable mean follow-up periods > 12 months. Subgroup analysis indicated that a longer follow-up with medication might be more effective than short-term medication.

Subgroup analysis showed that the effects of the three types of RAAS inhibitors were inconsistent. Aldosterone receptor blockade reduced heart failure rehospitalization and improved the E/e' index significantly, while the ACEi subgroup had a tendency to decrease HF-related hospitalization, with no significant differences in the E/e' index compared with the control group. The ARB subgroup showed no effect in reducing HF rehospitalization in contrast to the control group. These results may be explained by the use of the other RAAS inhibitors. In the I-PRESERVE study, 40 % of the patients received ACEi and 29 % received spironolactone. Kitzman DW et al. [23] mentioned that they could not exclude the patients receiving ARB from their research. In the CHARM study [22], 19 % of the patients took ACEi and 11 % took spironolactone. The use of other RAAS inhibitors may lead to crossover effects and different results. Second, this condition can also be interpreted as an 'aldosterone breakthrough'. In clinical trials using ACEi or ARBs as the intervention, some patients' plasma aldosterone levels decreased at first and then elevated over a long period of time, which was called 'aldosterone breakthrough'.

There are several limitations in our meta-analysis. First, the inclusion of studies with a follow-up of less than one year may lead to an excessively low estimation of mortality and hospitalization. Among the 13 included studies, six studies had a follow-up of less than 1 year, with one study having a 3.3 month follow-up.

Kommentare zum Review

Die Meta-Analyse beinhaltet zwei Studien, in denen Eplerenon eingesetzt wurde. Eplerenon hat in Deutschland keine Zulassung für die vorliegende Indikation.

3.4 Leitlinien

Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2017 [2].

Leitlinie Herausgegeben von BÄK, Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz, Langfassung, 2. Auflage, 2017, Version 3.

Fragestellung

Die NVL Chronische Herzinsuffizienz soll zur Verbesserung der sektorenübergreifenden Versorgung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz beitragen. Dazu wird sowohl die Versorgung im gesamten ambulanten Be-reich, als auch in Teilaspekten des stationären Bereichs (Behandlung der akuten Dekompensation, invasive The-rapien) adressiert. Außerdem werden die Übergänge zwischen primärärztlicher und spezialfachärztlicher Versor-gung sowie zwischen ambulanter und stationärer Versorgung definiert.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Die erste Auflage der NVL Chronische Herzinsuffizienz basierte auf einer Leitliniensynopse nationaler und internationaler Leitlinien. Auf eine neue eigene Leitlinienrecherche und -bewertung für die 2. Auflage wurde verzichtet und auf eine aktuelle Leitliniensynopse zurückgegriffen, die vom IQWiG im Rahmen der Aktualisierung des DMP Chronische Herzinsuffizienz erstellt worden war [10]. Anstelle der in der IQWiG-Synopse enthaltenen ESC-Leitlinie von 2012 [11] wurde die Neuauflage dieser Leitlinie [12] verwendet und einer strukturierten methodischen Bewertung mithilfe von AGREE unterzogen (siehe Leitlinienreport [9]). Darüber hinaus wurden 14 ergänzende systematische Recherchen durchgeführt.
- Systematische Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.
- Diese Leitlinie wurde am 31. August 2017 durch die Träger des NVL-Programms verabschiedet und ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis Ende August 2022 gültig.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Chronische Herzinsuffizienz. Abschlussbericht. Auftrag V14-01. Version 1.0. IQWiG-Berichte; 342. 2016 [cited: 2016-03-16]. http://www.iqwig.de/download/V14-01_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-ein-DMP-Chronische-Herzinsuffizienz.pdf.

11. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012;14(8):803-69.

12. Ponikowski P, Anker SD, Voors AA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society

of Cardiology. Developed with the special contribution Heart Failure Association (HFA) of the ESC. 2016 [cited: 2017-03-30].

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche: bis 2016

LoE

- Bewertung der Evidenz anhand der Level of Evidence nach Oxford Center of Evidence Based Medicine, sowie Bewertung der Evidenz mittels AMSTAR für Übersichtsarbeiten und SIGN Checkliste für Primärliteratur. Die Leitlinien wurden durch das IQWiG mit AGREE bewertet

GoR

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	starke Empfehlung	Soll (nicht)	↑↑ (↓↓)
B	Empfehlung	Sollte (nicht)	↑ (↓)
0	offen	kann	↔

Ab der 2. Auflage wird der Überarbeitungsstand der Empfehlungen mit „bestätigt“, „modifiziert“ oder „neu“ sowie dem Jahr der letzten Aktualisierung gekennzeichnet. Dabei enthalten modifizierte Empfehlungen im Vergleich zur Vorversion inhaltliche Änderungen, während bestätigte Empfehlungen nicht oder lediglich redaktionell geändert wurden.

Definition der Herzinsuffizienz mit reduzierter, geringgradig eingeschränkter und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion

Terminologie ab 2. Auflage, 2017

Ab der 2. Auflage der NVL ersetzt die an der LVEF orientierte Charakterisierung der Herzinsuffizienz die bisherigen Bezeichnungen „systolische/diastolische Herzinsuffizienz“ (Definition nach [12]):

Tabelle 2: Definition der Herzinsuffizienz mit reduzierter, geringgradig eingeschränkter sowie erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion

Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Heart Failure with reduced Ejection Fraction, HFrEF)	Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (heart failure with mid-range Ejection fraction, HFmrEF)	Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Heart Failure with preserved Ejection Fraction, HFpEF)
Symptome +/- Zeichen*	Symptome +/- Zeichen*	Symptome +/- Zeichen*
LVEF < 40%	LVEF 40-49%	LVEF ≥ 50%
	<ul style="list-style-type: none"> • erhöhte natriuretische Peptide (BNP > 35 pg/ml und/oder NT-proBNP > 125 pg/mL) • echokardiografisch objektivierte strukturelle oder funktionelle Störungen des linken Ventrikels 	

* nicht zwingend bei frühen Stadien und bei Patienten unter Diuretika-Therapie

Obwohl nahezu die Hälfte der Patienten an einer diastolischen Herzinsuffizienz (Herzinsuffizienz bei erhaltener systolischer Funktion) leiden, sind diese Patienten in Therapiestudien bisher unterrepräsentiert oder gar ausgeschlossen. Aus diesem Grund wird die bisher existierende Evidenz für Patienten mit diastolischer Dysfunktion (Herzinsuffizienz bei erhaltener systolischer Funktion) als unzureichend eingeschätzt.

Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF)

<p>6-22 neu 2017 Wenn bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion Komorbiditäten vorliegen, sollen diese gemäß der jeweiligen Leitlinie behandelt werden. Expertenkonsens</p>	
<p>6-23 neu 2017 Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion und Zeichen einer Flüssigkeitsretention sollen symptomorientiert Diuretika empfohlen werden. Quelleleitlinie [12]</p>	

Die Evidenzlage zur medikamentösen Therapie von Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF) ist unzureichend, da diese Patienten in den meisten großen randomisierten Studien zur chronischen Herzinsuffizienz ausgeschlossen wurden [185] und in keiner randomisierten Studie mit diesen Patienten bisher ein klarer Nutzen hinsichtlich Mortalität, Morbidität und verbesserter Symptomatik nachgewiesen werden konnte:

- ACE-Hemmer: PEP-CHF (Perindopril) [222]; Komposit-Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität und kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen nicht signifikant (35% vs. 37%, $p = 0,30$);
- ARB: CHARM-Preserved (Candesartan) [266]; Komposit-Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen nicht signifikant (22% vs. 24%, adjustierter $p = 0,051$); I-PRESERVE (Irbesartan) [267]: kombinierter Endpunkt Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen nicht signifikant (36% vs. 37%, $p = 0,35$);
- MRA: Aldo-DHF (Spironolacton)[268]; diastolische Funktion signifikant verbessert (E/e' MD -1,5; $p < 0,001$), keine signifikante Änderung der maximalen Belastungsfähigkeit (peak VO2 $p = 0,81$), Mortalität und Hospitalisierungen nicht berichtet; TOPCAT (Spironolacton) [269]: Komposit-Endpunkt kardiovaskulärer Tod, überlebter Herzstillstand oder Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen nicht signifikant (19% vs. 20%, $p = 0,14$);
- ARNI: PARAMOUNT (Sacubitril/Valsartan) [270]; signifikante Reduktion NT-proBNP (0,77, $p = 0,005$), Mortalität, Morbidität und Hospitalisierungen nicht berichtet;
- Digitalisglykoside: DIG-PEF (Digoxin) [271]: Komposit-Endpunkt Herzinsuffizienz-bedingte Mortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen nicht signifikant (21% vs 24%, $p = 0,14$);
- Phosphodiesterase-5-Hemmer: RELAX (Sildenafil) [272]: keine Veränderung der maximalen Belastungsfähigkeit (peak VO2 $p = 0,90$).

Aufgrund der unzureichenden Evidenzlage sprechen die Autoren keine Empfehlung zur spezifischen medikamentösen Therapie der HFpEF aus. Die Therapieempfehlungen für die HFpEF orientieren sich daher an der Behandlung prognostisch relevanter Komorbiditäten. Dabei spielt die arterielle Hypertonie die größte Rolle.

Für Patienten mit einer geringgradig eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF 40-49%) („heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF“) ist die Evidenzlage zur medikamentösen Therapie ähnlich unzureichend wie bei der HFpEF. Aus Sicht der Leitlinienautoren ist für diese Patienten, insbesondere wenn sie symptomatisch sind, eher die

Therapie wie bei einer HF_rEF geeignet (siehe Kapitel 1.2 Formen der chronischen Herzinsuffizienz).

185. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351(6):543-51.

222. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357(9266):1385-90.

266. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362(9386):777-81.

267. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2008.

268. Edelman F, Wachter R, Schmidt AG, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309(8):781-91. DOI: 10.1001/jama.2013.905.

269. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370(15):1383-92. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731.

270. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9851):1387-95. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6.

271. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;114(5):397-403. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628347.

272. Heart Failure Clinical Research Network (HFNC), Redfield MM, Chen HH, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(12):1268-77. DOI: 10.1001/jama.2013.2024.

Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HF_rEF)

Die Empfehlungen für Patienten mit HF_rEF sind aus Sicht der Leitlinienersteller auch auf Patienten mit geringgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF 40-49%) (HF_mrEF) anwendbar und werden daher im Folgenden dargestellt.

Im Mittelpunkt der medikamentösen Therapie der HF_rEF stehen Arzneimittel, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) beeinflussen, sowie Betarezeptorenblocker und Diuretika. Für einige Wirkstoffe wurde dabei eine Verbesserung der Prognose nachgewiesen, während andere lediglich symptomverbessernd wirken.

Tabelle 21: Medikamentöse Stufentherapie nach NYHA-Klassen bei Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF

		NYHA I (asymptomatische LV-Dysfunktion)	NYHA II	NYHA III	NYHA IV (nur in enger Kooperation mit Kardiologen)
prognoseverbessernd	ACE-Hemmer	indiziert	indiziert	indiziert	indiziert
	Angiotensinrezeptorblocker	bei ACE-Hemmer Intoleranz	bei ACE-Hemmer Intoleranz	bei ACE-Hemmer Intoleranz	bei ACE-Hemmer Intoleranz
	Betarezeptorenblocker	nach Myokardinfarkt oder bei Hypertonie	indiziert	indiziert	indiziert
	Mineralokortikoidrezeptorantagonisten		indiziert*	indiziert	indiziert
	Ivabradin		bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz $\geq 75/\text{min}$	bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz $\geq 75/\text{min}$	bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz $\geq 75/\text{min}$
	Sacubitril/Valsartan		als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik**	als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik**	als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik**
symptomverbessernd	Diuretika		bei Flüssigkeitsretention	indiziert	indiziert
	Digitalisglykoside			bei Sinusrhythmus als Reservemittel (mit niedrigem Zielserumspiegel)	bei Sinusrhythmus als Reservemittel (mit niedrigem Zielserumspiegel)
	bei nicht beherrschbarem tachyarrhythmischem Vorhofflimmern				

* bei persistierender Symptomatik unter leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern/ARB und Betarezeptorenblockern

** trotz leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmer/ARB, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten

Empfohlene Basismedikation

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-5 modifiziert 2017</p> <p>Allen symptomatischen sowie asymptomatischen Patienten mit einer nachgewiesenen reduzierten Ejektionsfraktion und fehlenden Kontraindikationen sollen ACE-Hemmer empfohlen werden.</p> <p>Quellleitlinien [12; 13], Literatur [186-190]</p>	

Internationale Leitlinien empfehlen übereinstimmend den Einsatz von ACE-Hemmern bei allen Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (HFrEF) [12; 13]. In RCTs [186; 187; 191; 192] und Metaanalysen [193; 194] wurde nachgewiesen, dass ACE-Hemmer bei Patienten mit leichter, mäßiger und schwerer HFrEF (NYHA II-IV) die Gesamtsterblichkeit senken, die Progression der Pumpfunktionsstörung verzögern, die Hospitalisierungsrate senken sowie die Symptomatik und Belastungstoleranz verbessern. Bei herzinsuffizienten Patienten nach Myokardinfarkt senken ACE-Hemmer darüber hinaus die Re-Infarktrate [187; 191; 192].

Obwohl nur Captopril, Enalapril, Lisinopril und Ramipril in mortalitätsbezogenen Outcomestudien getestet wurden, geht man von einem Klasseneffekt bei ACE-Hemmern aus. Ob ein ACE-Hemmer anderen überlegen ist, lässt sich aus den vorliegenden Daten nicht

ableiten. Der Nutzen von ACE-Hemmern hinsichtlich Mortalität und Morbidität steigt mit der Schwere der Herzinsuffizienz [195]. In Abhängigkeit vom Mortalitätsrisiko schwanken die Effektmaße in den ausgewerteten Studien deshalb erheblich:

- CONSENSUS 1987 [188]: NYHA IV, Follow-up 6 Monate, Enalapril vs. Placebo, Mortalität: ARR 15%, NNT 6 Monate = 7;
- SOLVD 1991 [189]: ~ 90% Patienten NYHA II oder III, Follow-up 3,5 Jahre, Enalapril vs. Placebo, Mortalität: ARR 4,5%, NNT 42 Monate = 22;
- SOLVD 1992 [190]: asymptomatische Patienten mit LVEF < 35-40%, NYHA I, Follow-up 40 Monate, Enalapril vs. Placebo, Progression der Erkrankung in NYHA II oder höher: ARR 9%, NNT 40 Monate = 11, NNT 1 Jahr = 37.

12. Ponikowski P, Anker SD, Voors AA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Developed with the special contribution Heart Failure Association (HFA) of the ESC. 2016 [cited: 2017-03-30].

13. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;62(16):e147-e239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747642>.

186. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. Lancet 2003;361(9372):1843-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12788569>.

187. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med 1992;327(10):669-77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1386652>.

188. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987;316(23):1429-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2883575>.

189. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991;325(5):293-302. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2057034>.

190. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med 1992;327(10):685-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1463530>.

191. Cleland JG, Erhardt L, Murray G, et al. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study Investigators. Eur Heart J 1997;18(1):41-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9049514>.

192. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med 1995;333(25):1670-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7477219>.

193. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. JAMA 1995;273(18):1450-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7654275>.

194. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. J Am Coll Cardiol 2003;41(9):1529-38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12742294>.

195. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet 2000;355(9215):1575-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821360>

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-7 bestätigt 2017</p> <p>Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), die ACE-Hemmer nicht tolerieren, sollen Angiotensinrezeptorblocker empfohlen werden.</p> <p>Quelleitlinien [12; 13], Literatur [202-204]</p>	

Die Ergebnisse der Primärstudien zu Angiotensinrezeptorblockern (ARB, auch: AT1-Rezeptorblocker, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten) bei HFrEF sind inkonsistent:

- ARB verbunden mit höherer Gesamtmortalität (nicht statistisch signifikant): zwei RCTs zu Candesartan (RE-SOLVD) bzw. Losartan (ELITE II) im Vergleich zu ACE-Hemmern (Enalapril bzw. Captopril) bei symptomatischen Herzinsuffizienzpatienten [202; 205];
- ARB vergleichbar effektiv bezüglich Gesamtmortalität: zwei RCTs zu Losartan (OPTIMAAL) bzw. Valsartan (VALIANT) im Vergleich zu Captopril bei Postinfarktpatienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und/oder Herzinsuffizienzzeichen [203; 206];
- ARB effektiver bezüglich des kombinierten Endpunktes kardiovaskuläre Mortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung: RCT zu Candesartan (CHARM) bei ACE-Hemmer-intoleranten Patienten mit symptomatischer HFREF im Vergleich zu Placebo [204] sowie Subgruppenanalysen der Val-HeFT Studie [207].

Während eine Metaanalyse einen knapp statistisch signifikanten Mortalitätsbenefit für ARB gegenüber Placebo zeigen konnte [208], ergaben zwei weitere Metaanalysen keinen Benefit bezüglich Mortalität und Hospitalisierungen, verglichen mit Placebo oder ACE-Hemmern [209; 210]. Aufgrund dieser Evidenzlage werden ARB als Mittel der zweiten Wahl bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit empfohlen.

202. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355(9215):1582-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821361>.

203. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349(20):1893-906. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14610160>.

204. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362(9386):772-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13678870>.

205. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999;100(10):1056-64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10477530>.

206. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002;360(9335):752-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241832>.

207. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345(23):1667-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11759645>.

208. Lee VC, Rhew DC, Dylan M, et al. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004;141(9):693-704. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520426>.

209. Jong P, Demers C, McKelvie RS, et al. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(3):463-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11823085>.

210. Heran BS, Musini VM, Bassett K, et al. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD003040. DOI: 10.1002/14651858.CD003040.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513909>.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-9 bestätigt 2017</p> <p>Allen klinisch-stabilen*, symptomatischen Patienten (NYHA II-IV) mit nachgewiesener Herzinsuffizienz und Fehlen von Kontraindikationen sollen Betarezeptorenblocker (Bisoprolol, Carvedilol oder Metoprololsuccinat) empfohlen werden, Patienten über 70 Jahren alternativ auch Nebivolol.</p> <p>Quelleleitlinien [12; 13], Literatur [213-217]</p>	

* Als „klinisch stabil“ sollen Patienten gelten, die unter Diuretikatherapie über 1-2 Wochen konstantes Körpergewicht haben und auch sonst keine Zeichen einer Dekompensation aufweisen.

Zum Nutzen von Betarezeptorenblockern bei chronischer Herzinsuffizienz liegen RCTs und Metaanalysen vor [194]. Für die Betarezeptorenblocker Bisoprolol, Carvedilol und Metoprololsuccinat konnte in diesen Studien die Senkung der Gesamtsterblichkeit für Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), die bereits ACE-Hemmer und Diuretika erhielten, gezeigt werden. Außerdem wurden die kardiovaskuläre Sterblichkeit, die Häufigkeit des

plötzlichen Herztods, die Herzinsuffizienzbedingte Mortalität sowie die Anzahl von Hospitalisierungen reduziert [213-215; 218]. Subgruppenanalysen der CIBIS II-Studie ergaben zudem keine unterschiedlichen Ergebnisse für ausgewertete Subgruppen (z. B. Alter, Geschlecht, NYHA-Stadium, EF) [219].

Für den Betarezeptorenblocker Nebivolol wurde bei älteren Herzinsuffizienzpatienten (> 70 Jahre) mit einer herzinsuffizienzbedingten Krankenhauseinweisung oder einer EF < 35% eine Reduktion des kombinierten Endpunktes aus Sterblichkeit und Krankenhauseinweisung nachgewiesen; die Gesamtsterblichkeit war unter Nebivolol jedoch nicht signifikant reduziert [217].

Einen Klasseneffekt gibt es bei Betarezeptorenblockern offenbar nicht, da bei anderen Betarezeptorenblockern keine Mortalitätsreduktion bzw. eine Erhöhung der Sterblichkeit beobachtet wurde [220; 221].

Der Nutzen von Betarezeptorenblockern hinsichtlich Mortalität und Morbidität steigt mit der Schwere der Herzinsuffizienz. In Abhängigkeit von dem Mortalitätsrisiko schwanken die Effektmaße in den ausgewerteten Studien deshalb erheblich:

- Bisoprolol (CIBIS-II 1999) [213]: NYHA III-IV, EF durchschnittlich 27,5%, Follow-up 1,3 Jahre, Bisoprolol vs. Kontrollen, Basistherapie ACE-Hemmer + Diuretika + Digoxin bei 1/2 der Patienten: ARR = 5,5%, NNT 16 Monate = 18
- Metoprololsuccinat (MERIT-HF 1999) [214]: NYHA II-IV, EF durchschnittlich 28%, Follow-up 12 Monate, Metoprolol vs. Kontrollen, Basistherapie ACE-Hemmer + Diuretika (+ Digoxin bei 2/3 der Pat.): ARR = 3,6%, NNT 12 Monate = 28
- Carvedilol (COPERNICUS 2001) [215]: NYHA III und IV: schwere HI (≥ 2 Monate Ruhedyspnoe oder bei minimaler Belastung, EF < 25%), EF durchschnittlich 19,9%, Follow-up 10,4 Mon., Carvedilol vs. Kontrollen, Basistherapie ACE-Hemmer oder ARB + Diuretika + Digoxin: ARR = 5,5%, NNT 10,4 Monate = 18
- Carvedilol (US Carvedilol HF 1996) [216]: NYHA II-III, EF durchschnittlich 23%, Follow-up 6,5 Monate, Carvedilol, Basistherapie ACE-Hemmer + Diuretika + Digoxin: ARR = 4,6%, NNT 6,5 Monate = 22; für den kombinierten Endpunkt Tod oder Hospitalisierung: ARR = 8,8%, NNT 6,5 Monate = 11
- Nebivolol (SENIORS) [217]: HI Einweisung oder EF < 35%, NYHA I-IV (NYHA I ~ 3%, NYHA IV ~ 2%), EF durchschnittlich 36%, Follow-up durchschnittlich 21 Monate, Nebivolol vs. Placebo, Basistherapie ACE-Hemmer oder ARB + MRA + Diuretika + Digoxin: für den kombinierten Endpunkt Tod oder Hospitalisierung: ARR = 4,2%, NNT 21 Monate = 24 [223].

Ob die Behandlung zuerst mit ACE-Hemmern oder Betarezeptorenblocker oder mit beiden gleichzeitig begonnen wird, ist individuell zu entscheiden [225].

194. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(9):1529-38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12742294>.

213. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9146):9-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023943>.

214. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283(10):1295-302. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10714728>.

215. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344(22):1651-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11386263>.

216. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334(21):1349-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8614419>.

217. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26(3):215-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15642700>.

218. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, et al. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *JAMA* 2003;289(6):712-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12585949>.

219. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, et al. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3(4):469-79. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11511434>.

220. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344(22):1659-67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11386264>.

221. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9377):7-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853193>.

222. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357(9266):1385-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11356434>.

223. Kaiser T, Jennen E, Sawicki PT. Entscheidungsgrundlage zur evidenzbasierten Diagnostik und Therapie bei Disease Management Programmen für Herzinsuffizienz bei systolischer linksventrikulärer Dysfunktion. 2., überarbeitete Version. Köln: DieM; 2003.

224. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384(9961):2235-43. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61373-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25193873>.

225. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112(16):2426-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16143696>.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-12 modifiziert 2017</p> <p>Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion, die trotz leitlinien-gerechter Therapie mit einem ACE-Hemmer und einem Betarezeptorenblocker symptomatisch sind, sollen zusätzlich Mineralokortikoidrezeptorantagonisten empfohlen werden.</p> <p>Quelleleitlinie [12], Literatur [230-233]</p>	
<p>6-13 neu 2017</p> <p>Auch Patienten mit Diabetes, eingeschränkter Nierenfunktion oder grenzwertiger Hyperkaliämie sollten Mineralokortikoidrezeptorantagonisten erhalten, wenn Nutzen und Schaden kritisch abgewogen werden</p> <p>Expertenkonsens, basierend auf [230-232]</p>	

Der Nutzen von Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA, auch: Aldosteronantagonisten) bei chronischer Herzinsuffizienz wurde in mehreren randomisierten Studien belegt:

- Spironolacton 12,5-50 mg/Tag (RALES) [230]: NYHA III/IV, LVEF \leq 35%, n = 1 663; Follow-up 24 Monate; Gesamtsterblichkeit signifikant reduziert (ARR 11%, NNT = 9); Rate der Krankenhauseinweisungen aufgrund der Herzinsuffizienz signifikant reduziert (ARR 29%, NNT = 4);
- Eplerenon 25-50 mg/Tag (EPHESUS) [231]: Patienten 3-14 Tage nach akutem Myokardinfarkt, LVEF \leq 40%, mit Herzinsuffizienzsymptomen oder Diabetes mellitus, n = 6 632; Gesamtmortalität signifikant gesenkt (ARR 2,3%, NNT = 43); Komposit-Endpunkt Risiko kardiovaskuläre Sterblichkeit und Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse signifikant reduziert (ARR 3%, NNT = 34);
- Spironolacton [233]: NYHA I/II, LVEF \leq 40%, Follow-up 6 Monate, n = 168; LVEF signifikant erhöht ($p < 0,001$), positive Effekte auf Remodeling und diastolische Funktion;
- Eplerenon (EMPHASIS-HF) [232]: NYHA II, EF \leq 30% (\leq 35% bei QRS $>$ 130ms), Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen $<$ 6 Monate oder erhöhte BNP-Werte, Follow-

up 21 Monate, n = 2 737; Komposit-Endpunkt Risiko kardiovaskuläre Mortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung signifikant reduziert (ARR 7,7%, NNT = 13), Gesamtmortalität reduziert (ARR 3%, NNT = 33);

- Metaanalyse NYHA I/III, n = 3 929 [234]: Gesamtmortalität reduziert (RR 0,79 (95% KI 0,66; 0,95)), Rehospitalisierungen aus kardialen Gründen reduziert (RR 0,62 (95% KI 0,52; 0,74)).

In den genannten Studien wurde eine Verbesserung der Prognose durch MRA bei Einschluss von Patienten mit initialen Serum-Kreatininwerten $\leq 2,5$ mg/dl und Serum-Kaliumspiegeln $\leq 5,0$ mmol/l gesehen. Vor dem Hintergrund einer potenziellen MRA-Unterversorgung von Patienten mit Diabetes mellitus und/oder eingeschränkter Nierenfunktion sehen die Autoren der Leitlinie keine Hinweise, dass diese Patienten nicht von MRA profitieren können und empfehlen deshalb die gründliche Prüfung der Indikation.

Bei der Auswahl des MRA ist der jeweilige Zulassungsstatus zu beachten (CAVE: Off-Label-Use, siehe Hinweis Kapitel 6.1 Allgemeine Empfehlungen zur medikamentösen Therapie). So besitzt Eplerenon die Zulassung bei Patienten ohne Myokardinfarkt nur für NYHA-Klasse II, und Spironolacton ist nicht explizit für die Behandlung von Herzinsuffizienz zugelassen, sondern nur indirekt (bei Ödemen infolge eines sekundären Hyperaldosteronismus).

230. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341(10):709-17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10471456>.

231. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348(14):1309-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12668699>.

232. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364(1):11-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1009492. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21073363>.

233. Vizzardi E, D'Aloia A, Giubbini R, et al. Effect of spironolactone on left ventricular ejection fraction and volumes in patients with class I or II heart failure. *Am J Cardiol* 2010;106(9):1292-6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.06.052. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21029826>.

234. Hu LJ, Chen YQ, Deng SB, et al. Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75(5):1202-12. DOI: 10.1111/bcp.12012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23088367>.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-15 bestätigt 2017</p> <p>Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion, die Zeichen einer Flüssigkeitsretention aufweisen, sollen Diuretika empfohlen werden.</p> <p>Quelleleitlinie [12]</p>	<p>↑↑↑</p>

Diuretika stellen die wichtigste medikamentöse Therapieoption zur Kontrolle des Volumenhaushalts dar. Dennoch wird ihr Stellenwert häufig unterschätzt: zum einen, weil sie sich nicht in das gängige pathophysiologische Modell der Herzinsuffizienz einfügen, das die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie der sympathischen Stimulation als wesentliche therapeutische Elemente beinhaltet; zum anderen, weil für Diuretika keine Studien identifiziert werden können, die eine Reduktion der Mortalität nachweisen. Allerdings basiert ein Großteil der Studien, die eine Verbesserung der Langzeitprognose durch ACE-Hemmer, Betarezeptorenblocker, MRA und ARB zeigten, auf einer diuretischen Basisedikation. Unter dieser Prämisse und aufgrund ihrer symptomverbessernden Eigenschaften sind Diuretika zur symptomatischen Therapie der Herzinsuffizienz aus Sicht der Leitlinienautoren unverzichtbar.

Die Dosierung der Schleifendiuretika orientiert sich an der Symptomatik und der Nierenfunktion. Zur Durchbrechung einer Diuretika-Resistenz eignet sich eine Kombinationsbehandlung mit Thiazid und Schleifendiuretikum (sequenzielle

Nephronblockade). Da diese jedoch zu starken Kalium- und Magnesiumverlusten führen kann, ist insbesondere die Indikation für eine dauerhafte Nephronblockade streng zu prüfen. Die engmaschige Kontrolle der Elektrolytwerte im Verlauf ist wichtig.

Kaliumsparende Diuretika (Amilorid, Triamteren) erhöhen das Hyperkaliämie-Risiko und sind bei gleichzeitiger Therapie mit ACE-Hemmern, ARB oder MRA nicht empfehlenswert und im Einzelfall nur unter engmaschigen Kontrollen der Kalium-Serumkonzentration einzusetzen.

Ponikowski P et al., 2016 [11].

The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Members of this Task Force were selected by the ESC to represent professionals involved with the medical care of patients with this pathology.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: erhebliche finanzielle Abhängigkeiten. Diese wurden in Stollberger et al. [12] untersucht und kritisiert: „Of the 21 authors only 2 (10%) indicated no COI in the years 2014–2015. Among the authors, the chairperson of the task force had the second most COIs (33) and the co-chairperson the fourth most COIs (21). Among the 87 reviewers only 18 (21%) were without COIs.”
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: Selected experts in the field undertook a comprehensive review of the published evidence for management (including diagnosis, treatment, prevention and rehabilitation) of a given condition according to ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) policy.
- Konsensusprozesse dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine Angabe

LoE

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

GoR

Classes of recommendations	Definition	Suggested wording to use
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended/is indicated
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
<i>Class IIa</i>	<i>Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.</i>	Should be considered
<i>Class IIb</i>	<i>Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.</i>	May be considered
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective; and in some cases may be harmful.	Is not recommended

Sonstige methodische Hinweise

- Keine Angabe zu systematischer Recherche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Konsensusprozess wurde durchgeführt, es liegen aber keine Angaben zu Vorgehen und Formalisierung vor.
- Kein externes Begutachtungsverfahren beschrieben.
- Keine Angaben zur Überprüfung der Aktualität und Gültigkeitsdauer der LL.

Definition of heart failure with preserved (HFpEF), mid-range (HFmrEF) and reduced ejection fraction (HFrEF)

Table 3.1 Definition of heart failure with preserved (HFpEF), mid-range (HFmrEF) and reduced ejection fraction (HFrEF)

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
	2	LVEF <40%	LVEF 40–49%
	3	–	1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).

BNP = B-type natriuretic peptide; HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LAE = left atrial enlargement; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVH = left ventricular hypertrophy; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide.

^aSigns may not be present in the early stages of HF (especially in HFpEF) and in patients treated with diuretics.

^bBNP > 35 pg/ml and/or NT-proBNP > 125 pg/mL.

Treatment of heart failure with preserved ejection fraction

Patients with HFmrEF have generally been included in trials of HFpEF. Accordingly, the guidance in this section applies to patients with both HFmrEF and HFpEF. As new data and analyses become available, it might be possible to make recommendations for each phenotype separately.

No treatment has yet been shown, convincingly, to reduce morbidity or mortality in patients with HFpEF or HFmrEF. However, since these patients are often elderly and highly symptomatic, and often have a poor quality of life,³⁰⁷ an important aim of therapy may be to alleviate symptoms and improve well-being.³⁰⁸

Recommendations for treatment of patients with heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with mid-range ejection fraction

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
it is recommended to screen patients with HFpEF or HFmrEF for both cardiovascular and non-cardiovascular comorbidities, which, if present, should be treated provided safe and effective interventions exist to improve symptoms, well-being and/or prognosis.	I	C	
Diuretics are recommended in congested patients with HFpEF or HFmrEF in order to alleviate symptoms and signs.	I	B	178, 179

HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

Effect of treatment on symptoms in heart failure with preserved ejection fraction

Diuretics will usually improve congestion, if present, thereby improving symptoms and signs of HF. The evidence that diuretics improve symptoms is similar across the spectrum of LVEF.^{178,179} Evidence that beta-blockers and MRAs improve symptoms in these patients is lacking. There is inconsistent evidence for an improvement in symptoms in those treated with ARBs (only for candesartan was there an improvement in NYHA class)^{309,310} and ACEIs.³¹¹

Effect of treatment on hospitalization for heart failure in heart failure with preserved ejection fraction

For patients in sinus rhythm, there is some evidence that nebivolol,^{173,312,313} digoxin,³¹⁴ spironolactone³⁰¹ and candesartan³¹⁰ might reduce HF hospitalizations. For patients in AF, beta-blockers do not appear to be effective and digoxin has not been studied. The evidence in support of either ARBs³¹⁵ or ACEIs³¹¹ is inconclusive.

Effect of treatment on mortality in heart failure with preserved ejection fraction

Trials of ACEIs, ARBs, beta-blockers and MRAs have all failed to reduce mortality in patients with HFpEF or HFmrEF. However, in older patients with HFrEF, HFpEF or HFmrEF, nebivolol reduced the combined endpoint of death or cardiovascular hospitalization,^{173,312} with no significant interaction between treatment effect and baseline LVEF.³¹³

Other considerations

Patients in AF should receive an anticoagulant to reduce the risk of thromboembolic events (for details, see the ESC guidelines of AF³¹⁶). Antiplatelet agents are ineffective for this purpose. Renal dysfunction, which is common in this population, may contraindicate or increase the risk of haemorrhage with NOACs.

The optimal ventricular rate in patients with HFmrEF/HFpEF and AF is uncertain, and aggressive rate control might be deleterious. Whether digoxin, beta-blockers or rate-limiting CCBs, or a combination of these, should be preferred is unknown. Verapamil or diltiazem should not be combined with a beta-blocker. There are insufficient data to recommend ablation strategies (either pulmonary venous or AV node) for HFpEF and HFmrEF. Circumstantial evidence suggests that treating hypertension, often predominantly systolic, is important in HFmrEF/HFpEF.^{127,317}

Diuretics, ACEIs, ARBs and MRAs all appear appropriate agents, but beta-blockers may be less effective in reducing SBP. A recent study suggests that patients with hypertension and HFpEF or HFmrEF should not receive an ARB (olmesartan) if they are receiving ACEIs and beta-blockers.³¹⁸

The first-line oral hypoglycaemic drug for patients with HFpEF and HFmrEF should be metformin³¹⁹ Recently, a trial of empagliflozin showed a reduction in blood pressure and body weight, probably by inducing glycosuria and osmotic diuresis. Its use was associated with a reduction in hospitalization for HF and in cardiovascular mortality.¹³⁰ However, aggressive management of dysglycaemia may be harmful.^{153,320}

Myocardial ischaemia may contribute to symptoms, morbidity and mortality and should be considered when assessing patients. However, there is only anecdotal evidence that revascularization improves symptoms or outcome. Patients with angina should follow the same management route as patients with HFrEF.¹¹² Patients with HFpEF and HFmrEF have impaired exercise tolerance, commonly accompanied by an augmented blood pressure response to exercise and chronotropic incompetence. Combined endurance/resistance training appears safe for patients with HFpEF and HFmrEF and improves exercise capacity (as reflected by an increase in peak oxygen consumption), physical functioning score and diastolic function.^{307,321}

112. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541–2619.

127. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–1898.

153. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:356–366.

173. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–225.

178. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003838.

179. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149–158.

301. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383–1392.

307. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23:78–85.

308. Lewis EF, Lamas GA, O'Meara E, Granger CB, Dunlap ME, McKelvie RS, Probstfield JL, Young JB, Michelson EL, Halling K, Carlsson J, Olofsson B, McMurray JJV, Yusuf S, Swedberg K, Pfeffer MA. Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *Eur J Heart Fail* 2007;9:83–91.

309. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359: 2456–2467.

310. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ V, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777–781.

311. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338–2345.

312. Mulder BA, van Veldhuisen DJ, Crijns HJGM, Bo`hm M, Cohen-Solal A, Babalis D, Roughton M, Flather MD, Coats AJS, Van Gelder IC. Effect of nebivolol on outcome in elderly patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from SENIORS. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1171–1178.
313. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bo`hm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, Coats AJS, Poole-Wilson PA, Flather MD. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2150–2158.
314. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF, Gheorghiadu M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;114:397–403.
315. McMurray JJ V, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767–771.
316. Kirchof P, Benussi S et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210. Forthcoming.
317. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–2219.
318. Sakata Y, Shiba N, Takahashi J, Miyata S, Nochioka K, Miura M, et al. Clinical impacts of additive use of olmesartan in hypertensive patients with chronic heart failure: the supplemental benefit of an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial. *Eur Heart J* 2015;36:915–923.
319. Ryde`n L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013;34:3035–3087.
320. Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet* 2015;385:2107–2117.
321. Edelmann F, Gelbrich G, Du`nngen H-D, Fro`hling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, To`pper A, Lashki DJ, Schwarz S, Herrmann-Lingen C, Lo`ffler M, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B. Exercise training improves exercise capacity

Web Table 9.1 Phase II and III clinical trials performed in patients with heart failure with mid-range ejection fraction and heart failure with preserved ejection fraction

Trial	Intervention	Major inclusion criteria	Mean follow-up	Primary endpoints
PEP-CHF ³²⁰	Perindopril vs placebo.	LV wall motion index ≥ 1.4 (corresponding to LVEF $\geq 40\%$), symptomatic HF treated with diuretic, diastolic dysfunction in echocardiography, age ≥ 70 y.	2.1 y	No difference in combined all-cause mortality or cardiovascular hospitalization (36% vs 37%, $P=0.35$).
I-PRESERVE ³¹⁸	Irbesartan vs placebo.	LVEF $\geq 45\%$, NYHA III–IV with corroborative evidence, or NYHA II with HF hospitalization in recent 6 months, age ≥ 60 y.	4.1 y	No difference in combined all-cause mortality or HF hospitalization (24% vs 25%, $P=0.54$).
CHARM-Preserved ³¹⁹	Candesartan vs placebo.	LVEF $>40\%$, NYHA II–IV, history of cardiac hospitalization.	3.0 y	Trend towards a reduction in combined cardiovascular mortality or HF hospitalization by 11% (22% vs 24%, unadjusted $P=0.12$, adjusted $P=0.051$).
Aldo-DHF ³²⁰	Spironolactone vs placebo.	LVEF $\geq 50\%$, NYHA II–III, peak $VO_2 \leq 25$ mL/min/kg, diastolic dysfunction on echocardiography or atrial fibrillation, age ≥ 50 y.	1.0 y	Reduction in E/e' by -1.5 ($P < 0.001$) No change in peak VO_2 ($P=0.81$).
TOPCAT ³¹⁰	Spironolactone vs placebo.	LVEF $\geq 45\%$, ≥ 1 HF sign, ≥ 1 HF symptom, HF hospitalization within recent 12 months, or BNP ≥ 100 pg/mL or NT-proBNP ≥ 360 pg/mL, age ≥ 50 y.	3.3 y	No difference in combined cardiovascular death, aborted cardiac arrest, or HF hospitalization (19% vs 20%, $P=0.14$).
SENIORS ¹⁷³	Nebivolol vs placebo.	HF confirmed as HF hospitalization in recent 12 months and/or LVEF $\leq 35\%$ in recent 6 months, age ≥ 70 y, 36% with LVEF $>35\%$.	1.8 y	Reduction in combined all-cause mortality or cardiovascular hospitalization by 14% (31% vs 35%, $P=0.04$).
DIG-PEF ³²³	Digoxin vs placebo.	HF with LVEF $>45\%$, sinus rhythm.	3.1 y	No difference in combined HF mortality or HF hospitalization (21% vs 24%, $P=0.14$).
PARAMOUNT ³⁰⁹	Sacubitril/valsartan vs valsartan.	HF with LVEF $\geq 45\%$, NYHA II–III, NT-proBNP >400 pg/mL.	12 w	Reduction in NT-proBNP: ratio of change sacubitril/valsartan 0.77, 95% CI 0.64–0.92 ($P=0.005$).
RELAX ³¹¹	Sildenafil vs placebo.	HF with LVEF $\geq 45\%$, NYHA II–IV, peak $VO_2 < 60\%$ of reference values, NT-proBNP >400 pg/mL or high LV filling pressures.	24 w	No change in peak VO_2 ($P=0.90$).

Aldo-DHF = Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure; BNP = B-type natriuretic peptide; CHARM-Preserved = Candesartan Cilexetil in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality; DIG-PEF = ancillary Digitalis Investigation Group trial; HF = heart failure; I-PRESERVE = Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study; LAVI = left atrial volume index; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVMI = left ventricular mass index; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; PARAMOUNT = LCZ696 Compared to Valsartan in Patients With Chronic Heart Failure and Preserved Left-ventricular Ejection Fraction; Peak VO_2 = peak oxygen uptake; PEP-CHF = Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure; RELAX = Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure; SENIORS = Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisations in Seniors with Heart Failure; TOPCAT = Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist; w = week; y = year.

National Guideline Centre and National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [10].

Developed by the National Guideline Centre, hosted by the Royal College of Physicians

Chronic Heart Failure in Adults: Diagnosis and Management.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- 2009 – Dezember 2017

LoE

- The evidence for outcomes from the included RCTs and, where appropriate, non-randomised intervention studies, were evaluated and presented using an adaptation of the ‘Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) toolbox’ developed by the international GRADE working group (<http://www.gradeworkinggroup.org/>). The software (GRADEpro138) developed by the GRADE working group was used to assess the quality of each outcome, taking into account individual study quality and the meta-analysis results.

GoR

Overall quality of outcome evidence in GRADE

Level	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

Overall level of confidence for a review finding in GRADE-CERQual

Level	Description
High confidence	It is highly likely that the review finding is a reasonable representation of the phenomenon of interest.
Moderate confidence	It is likely that the review finding is a reasonable representation of the phenomenon of interest.
Low confidence	It is possible that the review finding is a reasonable representation of the phenomenon of interest.
Very low confidence	It is not clear whether the review finding is a reasonable representation of the phenomenon of interest.

Definitions

The Guideline Development Group (GDG) agreed on the following definitions:

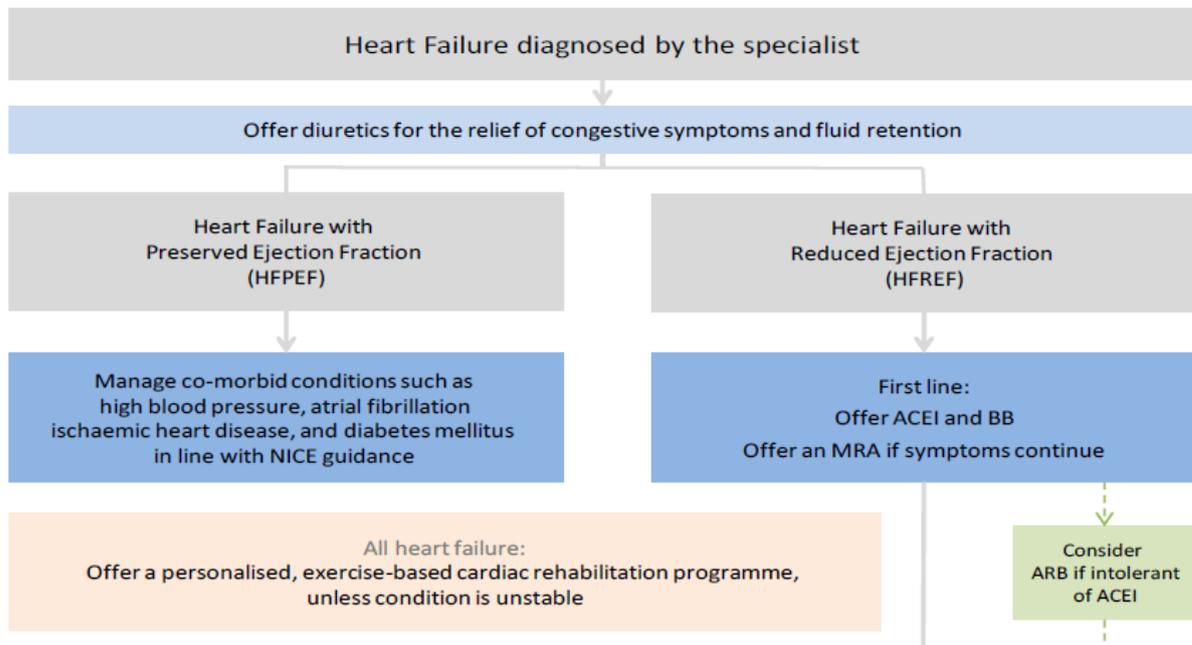
- Heart failure with reduced ejection fraction (HFREF)
 - This group of patients is characterised by heart failure with a left ventricular ejection fraction by echocardiography of less than 40%.
- Heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF)
 - This group of patients with heart failure have a left ventricular ejection fraction greater than 50%,
 - no alternative cause for the syndrome,
 - the presence of a non-dilated left ventricle; evidence of structural remodelling (left ventricular hypertrophy or dilated left atrium); or diastolic dysfunction through imaging
 - and have abnormal biomarkers.

The GDG recognises that the two terms HFREF and HFPEF have several limitations. These include the variability of the left ventricular ejection fraction measured by different imaging modalities, and the lack of universal agreement on the threshold of ejection fraction at which these are defined or the exact definition of HFPEF. The GDG also recognised the proposal of another class as heart failure with mid-range ejection fraction (HFMREF). This proposal has not been fully clinically validated and remains the topic of further research^{150, 354}

150. Hsu JJ, Ziaeeian B, Fonarow GC. Heart Failure With Mid-Range (Borderline) Ejection Fraction: Clinical Implications and Future Directions. *JACC Heart Fail.* 2017; 5(11):763-771

354. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT et al. Significance of Ischemic Heart Disease in Patients With Heart Failure and Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction: A Nationwide Cohort Study. *Circulation: Heart Failure.* 2017; 10(6)

Therapeutic algorithm



Diuretics

People who have heart failure with preserved ejection fraction should usually be offered a low to medium dose of loop diuretics (for example, less than 80 mg furosemide per day). People whose heart failure does not respond to this treatment will need further specialist advice. [2003, amended 2018]

Mineralocorticoid Receptor Antagonists in HFPEF

Keine Empfehlung für Mineralocorticoid Rezeptor Antagonisten bei Patienten mit HFPEF

A search was conducted for randomised controlled trials comparing the effectiveness of mineralocorticoid receptor antagonists with placebo in people with heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF) on current standard first line treatment. Two studies (reported in 11 publications) were included in the review: Treatment Of Preserved Cardiac function heart failure with an Aldosterone antagonist Trial (TOPCAT)^{94, 199, 259, 265, 306-310} and Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure (Aldo-DHF).^{108, 109}

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
Aldo-DHF Edelmann 2013 ^{108, 109}	Intervention: Spironolactone (25 mg / day) Comparison: Placebo	n=422 People aged ≥ 50 years with chronic NYHA class II or III heart failure, preserved LVEF ≥ 50%, and evidence of diastolic dysfunction/atrial fibrillation. 72% on BB, 77% on ACEI or ARB.	<ul style="list-style-type: none"> •Mortality •Quality of life (SF-36 Physical Functioning, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) •Hospitalisation •Adverse events (gynaecomastia, hyperkalaemia, renal function) •NYHA class 	Length of follow up: 1 year. SF-36 global self-assessment, Patient Health Questionnaire – depression scale, and Hospital Anxiety and Depression Scale were also reported in study but have not been extracted as validated quality of life measures were also reported.
TOPCAT Pitt 2014 ^{94, 199, 259, 265, 306-310}	Intervention: Spironolactone (15 – 45 mg / day) Comparison: Placebo	n=3445 People aged ≥ 50 years with symptomatic heart failure and LVEF ≥ 45%. 78% on BB, 84% on ACEI or ARB.	<ul style="list-style-type: none"> •Mortality •Quality of life (EQ5D-VAS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) •Hospitalisation •Adverse events (gynaecomastia, hyperkalaemia, renal function) 	Length of follow up: 3.3 years. McMaster Overall Treatment Evaluation instrument was also used to assess quality of life but was not been extracted as validated quality of life measures were also reported.

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is associated with myocardial stiffness and reduced ventricular filling. The mechanism for this is incompletely understood but cell hypertrophy and interstitial fibrosis can be found in myocardial biopsies of patients with HFpEF.

A number of drugs affecting parts of the renin-angiotensin pathway have been developed and shown to be effective in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction (HFREF). Many have also been investigated in HFpEF but have not shown similar benefits so currently none of these drugs are recommended for treatment of patients with HFpEF. The mineralocorticoid aldosterone, the neurohormone produced as the final product of the renin-angiotensin system is known to promote myocyte hypertrophy and fibrosis. Inhibition through mineralocorticoid receptor antagonism has been hypothesised to counteract the underlying pathological process causing HFpEF. Spironolactone and eplerenone are mineralocorticoid receptors antagonists (MRAs) licensed for treatment of people with HFREF. New studies have investigated the role of MRAs in patients with HFpEF. The aim of this review was to examine the clinical and cost-effectiveness of MRAs in people with HFpEF.

There was moderate quality evidence estimating 13 fewer deaths per 1000 patients and high quality evidence estimating 12 fewer hospitalisations per 1000 patients per year in people taking mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs). The committee noted that although the confidence intervals were mostly indicating benefit there was also indication of increased mortality and hospitalisation. There was also moderate quality evidence (from a smaller study that did not report number of events) that suggested an increase in the number of patients hospitalised for any cause in the intervention group compared to the placebo group, though this evidence was imprecise. Based on the body of evidence, the committee concluded that it

was unclear whether MRAs have a clinical benefit, a clinical harm, or no effect on mortality and hospitalisation in this population.

The committee discussed the clinically important harm of MRAs on renal function (estimate of 77 more patients experiencing worsening renal function per 1000 in the intervention group) and hyperkalaemia (estimate of 87 more per 1000). They also noted the increased risk of gynaecomastia in patients taking spironolactone (estimate of 17 more per 1000), and that all of these effect estimates were subject to a high risk of bias likely to underestimate the effect. The committee also acknowledged that the use of MRAs had no clinically important impact on quality of life or NYHA class.

The committee was aware that post hoc analyses of the principle trial (TOPCAT) suggested a considerable degree of heterogeneity within the population recruited and that MRAs might have differential effects in the different groups. Due to the uncertainties around any possible benefit of MRAs on mortality and hospitalisations in this population, a lack of alternative treatments and the clinically important risk of deteriorating renal function and hyperkalaemia, the committee was uncertain about the effect of MRAs in HFPEF but aware they were used in clinical practice. Therefore it was decided not to make a clinical recommendation on the use of MRAs in this population pending further evidence.

94. Desai AS, Lewis EF, Li R, Solomon SD, Assmann SF, Boineau R et al. Rationale and design of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial: a randomized, controlled study of spironolactone in patients with symptomatic heart failure and preserved ejection fraction. *American Heart Journal*. 2011; 162(6):966-972.e10

108. Edelmann F, Schmidt AG, Gelbrich G, Binder L, Herrmann-Lingen C, Halle M et al. Rationale and design of the 'aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure' trial: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to determine the effects of spironolactone on exercise capacity and diastolic function in patients with symptomatic diastolic heart failure (Aldo-DHF). *European Journal of Heart Failure*. 2010; 12(8):874-82

109. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: The Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA*. 2013; 309(8):781-791

199. Lewis EF, Kim HY, Claggett B, Spertus J, Heitner JF, Assmann SF et al. Impact of spironolactone on longitudinal changes in health-related quality of life in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial. *Circulation: Heart Failure*. 2016; 9(3):e001937

259. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015; 131(1):34-42

265. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370(15):1383-92

306. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, Liu L et al. Prognostic importance of impaired systolic function in heart failure with preserved ejection fraction and the impact of spironolactone. *Circulation*. 2015; 132(5):402-14

307. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, O'Meara E et al. Cardiac structure and function and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. *Circulation: Heart Failure*. 2014; 7(5):740-51

308. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Deswal A, Anand IS et al. Prognostic importance of changes in cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction and the impact of spironolactone. *Circulation: Heart Failure*. 2015; 8(6):1052-8

309. Shah AM, Shah SJ, Anand IS, Sweitzer NK, O'Meara E, Heitner JF et al. Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: baseline findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist trial. *Circulation: Heart Failure*. 2014; 7(1):104-15

310. Shah SJ, Heitner JF, Sweitzer NK, Anand IS, Kim HY, Harty B et al. Baseline characteristics of patients in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial. *Circulation: Heart Failure*. 2013; 6(2):184-92

Yancy CW et al., 2017 [14].

American College of Cardiology, American Heart Association, Heart Failure Society of America. Developed in Collaboration with the American Academy of Family Physicians, American College of Chest Physicians, and International Society for Heart and Lung Transplantation

ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America

Siehe auch: Yancy CW et al., 2013 [15]. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.

Fragestellung

The scope of the focused update includes revision to the sections on biomarkers; new therapies indicated for stage C HF with reduced ejection fraction (HFrEF); updates on HF with preserved ejection fraction (HFpEF); new data on important comorbidities, including sleep apnea, anemia, and hypertension; and new insights into the prevention of HF.

MethodikGrundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- To identify key data that influence guideline recommendations, the Task Force and members of the 2013 HF guideline writing committee reviewed clinical trials that were presented at the annual scientific meetings of the ACC, AHA, and European Society of Cardiology and other scientific meetings and that were published in peer-reviewed format from April 2013 through November 2016.
- Externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

LoE

LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE‡	
LEVEL A	
<ul style="list-style-type: none"> High-quality evidence‡ from more than 1 RCT Meta-analyses of high-quality RCTs One or more RCTs corroborated by high-quality registry studies 	
LEVEL B-R	(Randomized)
<ul style="list-style-type: none"> Moderate-quality evidence‡ from 1 or more RCTs Meta-analyses of moderate-quality RCTs 	
LEVEL B-NR	(Nonrandomized)
<ul style="list-style-type: none"> Moderate-quality evidence‡ from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies Meta-analyses of such studies 	
LEVEL C-LD	(Limited Data)
<ul style="list-style-type: none"> Randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution Meta-analyses of such studies Physiological or mechanistic studies in human subjects 	
LEVEL C-EO	(Expert Opinion)
Consensus of expert opinion based on clinical experience	

CoR (Class of Recommendation)

CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION		CLASS IIb (WEAK)	Benefit ≥ Risk
CLASS I (STRONG)	Benefit >>> Risk	Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> May/might be reasonable May/might be considered Usefulness/ effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established 	
Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> Is recommended Is indicated/useful/effective/beneficial Should be performed/administered/other Comparative-Effectiveness Phrases‡: <ul style="list-style-type: none"> Treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B Treatment A should be chosen over treatment B 		CLASS III: No Benefit (MODERATE)	Benefit = Risk
		<i>(Generally, LOE A or B use only)</i>	
		Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> Is not recommended Is not indicated/useful/effective/beneficial Should not be performed/administered/other 	
CLASS IIa (MODERATE)	Benefit >> Risk	CLASS III: Harm (STRONG)	Risk > Benefit
Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> Is reasonable Can be useful/effective/beneficial Comparative-Effectiveness Phrases‡: <ul style="list-style-type: none"> Treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B It is reasonable to choose treatment A over treatment B 		Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> Potentially harmful Causes harm Associated with excess morbidity/mortality Should not be performed/administered/other 	

Sonstige methodische Hinweise

- Keine systematische Suche.
- Auswahl und Bewertung der Evidenz nicht dargelegt.
- Konsensusprozess nicht dargelegt.

Definitions of HFrEF and HFpEF

Classification	EF (%)	Description
I. Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)	≤40	Also referred to as systolic HF. Randomized controlled trials have mainly enrolled patients with HFrEF, and it is only in these patients that efficacious therapies have been demonstrated to date.
II. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)	≥50	Also referred to as diastolic HF. Several different criteria have been used to further define HFpEF. The diagnosis of HFpEF is challenging because it is largely one of excluding other potential noncardiac causes of symptoms suggestive of HF. To date, efficacious therapies have not been identified.
a. HFpEF, borderline	41 to 49	These patients fall into a borderline or intermediate group. Their characteristics, treatment patterns, and outcomes appear similar to those of patients with HFpEF.
b. HFpEF, improved	>40	It has been recognized that a subset of patients with HFpEF previously had HFrEF. These patients with improvement or recovery in EF may be clinically distinct from those with persistently preserved or reduced EF. Further research is needed to better characterize these patients.

EF indicates ejection fraction; HF, heart failure; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; and HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction.

Pharmacological Treatment for Stage C HFpEF

Recommendations for Stage C HFpEF

COR	LOE	Recommendations	Comment/Rationale
I	B	Systolic and diastolic blood pressure should be controlled in patients with HFpEF in accordance with published clinical practice guidelines to prevent morbidity (164,165).	2013 recommendation remains current.
I	C	Diuretics should be used for relief of symptoms due to volume overload in patients with HFpEF.	2013 recommendation remains current.
IIa	C	Coronary revascularization is reasonable in patients with CAD in whom symptoms (angina) or demonstrable myocardial ischemia is judged to be having an adverse effect on symptomatic HFpEF despite GDMT.	2013 recommendation remains current.
IIa	C	Management of AF according to published clinical practice guidelines in patients with HFpEF is reasonable to improve symptomatic HF.	2013 recommendation remains current (Section 9.1 in the 2013 HF guideline).
IIa	C	The use of beta-blocking agents, ACE inhibitors, and ARBs in patients with hypertension is reasonable to control blood pressure in patients with HFpEF.	2013 recommendation remains current.
IIIb See Online Data Supplement C .	B-R	In appropriately selected patients with HFpEF (with EF ≥45%, elevated BNP levels or HF admission within 1 year, estimated glomerular filtration rate >30 mL/min, creatinine <2.5 mg/dL, potassium <5.0 mEq/L), aldosterone receptor antagonists might be considered to decrease hospitalizations (83,166,167).	NEW: Current recommendation reflects new RCT data.

Mechanistic studies have suggested that mineralocorticoid receptor antagonists can improve measures of diastolic function in patients with HFpEF, possibly by a similar effect on remodeling (83,168).

The TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist) trial (166) investigated the effects of spironolactone on a combined endpoint of death, aborted cardiac death, and HF hospitalization in patients with HFpEF. A small reduction (HR=0.89) in this composite endpoint did not reach statistical significance, although HF hospitalization was reduced (HR=0.83); known side effects of hyperkalemia and rising creatinine were seen more commonly in the treatment group (166). An unusual amount of regional variation was seen in this trial, prompting a post-hoc analysis (167) that showed that rates of the primary endpoint were 4-fold lower in Russia/Georgia than in North America and South America (the Americas). Rates in the Americas were comparable to those in other HFpEF trials (169,170). The post-hoc analysis showed efficacy in the Americas (HR=0.83) but not in Russia/Georgia (HR=1.10). Moreover, a sample of the Russia/Georgia population, despite having been in the active treatment arm, had nondetectable levels of the metabolite of spironolactone. These post-hoc analyses have significant limitations, but they suggest that in appropriately selected patients with symptomatic HFpEF (with ejection fraction [EF] ≥45%, elevated BNP level or HF admission within 1 year, estimated glomerular filtration rate >30 mL/min creatinine <2.5 mg/dL, and potassium <5.0 mEq/L), particularly in those with elevated

BNP levels, use of spironolactone might be considered with close monitoring of potassium and renal function. Confirmatory studies are required.

With regard to the use of mineralocorticoid receptor antagonists, creatinine should be <2.5 mg/dL in men or <2.0 mg/dL in women (or estimated glomerular filtration rate >30 mL/min) and potassium should be <5.0 mEq/L. Careful monitoring of potassium, renal function, and diuretic dosing represents best practices at initiation and during follow-up thereafter to minimize risk of hyperkalemia and worsening renal function.

IIb	B	The use of ARBs might be considered to decrease hospitalizations for patients with HFpEF (169).	2013 recommendation remains current.
III: No Benefit See Online Data Supplement C.	B-R	Routine use of nitrates or phosphodiesterase-5 inhibitors to increase activity or QoL in patients with HFpEF is ineffective (171,172).	NEW: Current recommendation reflects new data from RCTs.

Nitrate therapy can reduce pulmonary congestion and improve exercise tolerance in patients with HFrEF. However, the NEAT-HFpEF (Nitrate's Effect on Activity Tolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction) trial (171) randomized 110 patients with EF ≥50% on stable HF therapy, not including nitrates, and with activity limited by dyspnea, fatigue, or chest pain, to either isosorbide mononitrate or placebo and found no beneficial effects on activity levels, QoL, exercise tolerance, or NT-proBNP levels. On the basis of this trial, routine use of nitrates in patients with HFpEF is not recommended. This recommendation does not apply to patients with HFpEF and symptomatic CAD for whom nitrates may provide symptomatic relief. Phosphodiesterase-5 inhibition augments the nitric oxide system by upregulating cGMP activity. The RELAX (Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) trial (172) randomized 216 patients with EF ≥50% on stable HF therapy and with reduced exercise tolerance (peak observed Vo₂ <60% of predicted) to phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil or placebo. This study did not show improvement in oxygen consumption or exercise tolerance.

164. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206–52.

165. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557–62.

166. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383–92.

167. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation* 2015;131:34–42.

168. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:781–91.

169. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777–81.

170. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456–67.

171. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, et al. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2015;373:2314–24.

172. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1268–77.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 5 of 12, May 2019)
am 15.05.2019

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees
2	((cardiac OR heart OR myocardial) NEAR/3 (failure* OR decompensat*)):ti
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from May 2014 to May 2019, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 15.05.2019

#	Suchfrage
1	"heart failure/therapy"[MeSH Major Topic]
2	((cardiac[Title] OR heart[Title] OR myocardial[Title]) AND (failure*[Title] OR decompensat*[Title]))
3	(treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw] AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])) OR

	Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
6	(#5) AND ("2014/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 15.05.2019

#	Suchfrage
1	heart failure[MeSH Major Topic]
2	((cardiac[Title] OR heart[Title] OR myocardial[Title]) AND (failure*[Title] OR decompensat*[Title]))
3	(#1 OR #2)
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR guideline*[ti] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2014/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. **Bavishi C, Chatterjee S, Ather S, Patel D, Messerli FH.** Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2015;20(2):193-201.
2. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz, Langfassung, 2. Auflage, Version 3 [online]. AWMF-Register-Nr.: nvl-006. Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin; 2017. [Zugriff: 16.05.2019]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/herzinsuffizienz/herzinsuffizienz-2aufl-vers3-lang.pdf>.
3. **Emdin CA, Callender T, Cao J, McMurray JJ, Rahimi K.** Meta-analysis of large-scale randomized trials to determine the effectiveness of inhibition of the renin-angiotensin aldosterone system in heart failure. *Am J Cardiol* 2015;116(1):155-161.
4. **Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N.** The effect of beta-blockers on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies. *Int J Cardiol* 2017;228:4-10.
5. **Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N.** Effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies. *Heart Fail Rev* 2017;22(6):775-782.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Drucks mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III (MM-pul-art-Druck-Herzinsuff); zuletzt geändert am 21. Februar 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 17.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1812/Erp-RL_MM-pul-art-Druck-Herzinsuff_2019-02-21_iK-2019-05-04.pdf.
7. **Kawano H, Fujiwara A, Kai H, Kumagai E, Okamoto R, Shibata R, et al.** Effects of blood pressure lowering in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res* 2019;42(4):504-513.
8. **Khan MS, Fonarow GC, Khan H, Greene SJ, Anker SD, Gheorghiade M, et al.** Renin-angiotensin blockade in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2017;4(4):402-408.
9. **Martin N, Manoharan K, Thomas J, Davies C, Lumbers RT.** Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(6):Cd012721. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012721.pub2>.
10. **National Guideline Centre, National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Chronic heart failure in adults: Diagnosis and management [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 16.05.2019]. (NICE Guideline; Band 106). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng106/evidence/full-guideline-pdf-6538850029>.
11. **Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al.** 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016;69(12):1167.

12. **Stollberger C, Schneider B.** Concerns about the ESC heart failure guidelines. *Int J Cardiol* 2017;228:707-708.
13. **Xiang Y, Shi W, Li Z, Yang Y, Wang SY, Xiang R, et al.** Efficacy and safety of spironolactone in the heart failure with mid-range ejection fraction and heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(13):e14967.
14. **Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr., Colvin MM, et al.** 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail* 2017;23(8):628-651.
15. **Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr., Drazner MH, et al.** 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(16):e147-239.
16. **Zhang Q, Chen Y, Liu Q, Shan Q.** Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on mortality, hospitalization, and diastolic function in patients with HFpEF. A meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Herz* 2016;41(1):76-86.
17. **Zheng SL, Chan FT, Nabeebaccus AA, Shah AM, McDonagh T, Okonko DO, et al.** Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2018;104(5):407-415.