

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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 3	
2.1.1	Zugelassenes neues Anwendungsgebiet von Dapagliflozin (Forxiga) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	14
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	15
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	15
2.4	Therapiekosten	15
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	18

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 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. Mai 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 3. Dezember 2020 hat Forxiga die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 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, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 30. November 2020, 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 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Dapagliflozin mit dem neuen Anwendungsgebiet (chronische Herzinsuffizienz) eingereicht. Der G-BA hat das

IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2021 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 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 vorgetragenen 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 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 neues Anwendungsgebiet von Dapagliflozin (Forxiga) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.05.2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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),

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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 Herzinsuffizienz sind grundsätzlich folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffe aus folgenden Wirkstoffklassen zugelassen:

- Angiotensin-converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer): Captopril, Cilazapril, Enalapril, Lisinopril, Perindopril und Ramipril
- AT1-Rezeptorblocker (ARB): Candesartan, Losartan und Valsartan
- Betablocker: Bisoprolol, Carvedilol, Metoprololsuccinat und Nebivolol
- Digitalisglykoside
- Diuretika: z. B. Thiazide (Hydrochlorothiazid)
- Aldosteron-Antagonisten (MRA): z. B. Spironolacton, Eplerenon
- Ivabradin
- Sacubitril/Valsartan

Dabei gelten folgende Einschränkungen: AT1-Rezeptorenblocker sind nur zugelassen zur Behandlung der Herzinsuffizienz, wenn Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer nicht vertragen werden oder ggf. als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern. Betablocker sind zugelassen zur Behandlung der stabilen chronischen gering bis mäßig ausgeprägten Herzinsuffizienz bei eingeschränkter systolischer Ventrikelfunktion (Ejektionsfraktion $\leq 40\%$), zusätzlich zur üblichen Standardtherapie mit ACE-Hemmern und/oder Diuretika und ggf. Digitalisglykosiden. Digitalisglykoside sind lediglich für die Behandlung der manifesten chronischen Herzinsuffizienz (aufgrund einer systolischen Dysfunktion) zugelassen. Diuretika sind bei der Behandlung der Herzinsuffizienz nur indiziert, sofern Ödeme aufgrund einer Herzinsuffizienz auftreten oder, wie beispielsweise der Wirkstoff Hydrochlorothiazid, als adjuvante symptomatische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu ACE-Hemmern.

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

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

Richtlinie des G-BA zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL)

- Es liegen Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz vor (https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2416/DMP-A-RL_2020-11-20_iK-2021-02-25.pdf).

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

- Sacubitril/Valsartan (Beschluss vom 16. Juni 2016)

- 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.

Vorliegend wird davon ausgegangen, dass Dapagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion eingesetzt wird.

In den Leitlinien werden sowohl ACE-Hemmer als auch Betablocker für Patienten mit Herzinsuffizienz aller NYHA-Klassen empfohlen. AT1-Rezeptorenblocker (ARB) werden entsprechend der Zulassung bei ACE-Hemmer Intoleranz empfohlen. Gemäß Leitlinien wird der Einsatz von Diuretika bei NYHA-Klasse II - additiv zur Standardtherapie - nur empfohlen, sofern auch Anzeichen einer Flüssigkeitsretention vorliegen. Aldosteron-Antagonisten (Mineralkortikoid-Rezeptorantagonist, MRA) werden bei Patienten der NYHA-Klasse II-IV, die trotz Therapie mit einem ACE-Hemmer und Betablocker symptomatisch bleiben sowie bei Patienten der NYHA-Klasse II nach Myokardinfarkt empfohlen. Digitalisglykoside werden aufgrund des eingeschränkten Sicherheitsprofils vorwiegend in der Zweitlinie empfohlen, sofern eine Standardtherapie nicht ausreichend ansprechen sollte. Diese Wirkstoffklasse kommt daher im vorliegenden Anwendungsgebiet ebenfalls nicht regelhaft als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Gleiches trifft auf Ivabradin zu, da es nur bei Betablocker-Intoleranz oder nur additiv bei Patienten mit Herzfrequenz $\geq 75/\text{min}$ empfohlen wird. Gemäß Leitlinienempfehlungen² sollte den Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, Betablockern und MRA symptomatisch sind, ein Wechsel von ACE-Hemmern auf Sacubitril/Valsartan empfohlen werden. Aufgrund der derzeit bestehenden Unsicherheiten bei Sacubitril/Valsartan bezüglich der Schwierigkeiten in der Umstellungsphase und des Nebenwirkungsprofils ist jedoch bei diesen Patienten besonders auf Kontraindikationen und Unverträglichkeiten zu achten.

Vor diesem Hintergrund wird für Dapagliflozin zur Behandlung von Erwachsenen mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Da die Gabe von Dapagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie erfolgt, 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 oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt. Die adäquate Behandlung der Grunderkrankung sollte dabei im Dossier

² <https://www.leitlinien.de/nvl/html/nvl-chronische-herzinsuffizienz/3-auflage/kapitel-6#section-1>

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.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dapagliflozin wie folgt bewertet:

Für Dapagliflozin zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bei Erwachsenen liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin liegt die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie DAPA-HF vor. Es wurden 4744 Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV mit reduzierter Ejektionsfraktion, definiert als linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 40\%$ eingeschlossen, die mindestens 4 Wochen vor Studieneinschluss mit einer unveränderten, optimierten Standardtherapie für Herzinsuffizienz behandelt wurden. Diese Standardtherapie sollte - sofern nicht kontraindiziert - ACE-Hemmer, ARB³ oder Sacubitril/Valsartan in Kombination mit einem Betablocker und gegebenenfalls einem MRA⁴ umfassen.

Es erfolgte eine 1:1 Randomisierung auf die beiden Studienarme (Dapagliflozin bzw. Placebo), wobei eine Stratifizierung nach dem gleichzeitigen Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 erfolgte. In der Studie erhielten die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen sowohl eine individuell angepasste Therapie der Herzinsuffizienz als auch anderer Komorbiditäten wie z. B. Diabetes mellitus Typ 2.

Der primäre Endpunkt der Studie DAPA-HF ist der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz. Die Studie war dabei ereignisgesteuert und sollte

3 ARB: Angiotensin II Rezeptorblocker

4 MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist

nach 844 Ereignissen des primären Endpunkts beendet und alle Endpunkte bis zu 6 Wochen nachbeobachtet werden. Patientinnen und Patienten, welche die Studienmedikation nach Randomisierung vorzeitig abbrechen, wurden ebenso bis zu 6 Wochen nach Studienende nachbeobachtet. Insgesamt sind die Behandlungsdauer mit knapp 18 Monaten und auch die Beobachtungszeiträume für die einzelnen Endpunkte in beiden Studienarmen vergleichbar.

Die Patientencharakteristika sind ebenso zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar: Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten in der Studie DAPA-HF 66 Jahre alt, mehrheitlich männlich (77 %) und wiesen überwiegend eine europäische Herkunft auf. Bei 42 % der Patientinnen und Patienten lag bei Studieneinschluss die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 vor. Ein Großteil der Patientinnen und Patienten wies leichte Leistungseinschränkungen durch ihre Erkrankung (NYHA-Klasse II), ca. 32 % starke Leistungseinschränkungen (NYHA-Klasse III) und etwa 1 % auch Einschränkungen in Ruhe (NYHA-Klasse IV) auf. Im Mittel hatten die Patientinnen und Patienten eine LVEF von 31 %.

Insgesamt wird das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie DAPA-HF als niedrig eingestuft.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vorliegend eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome bestimmt. Insgesamt ist die adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DAPA-HF mit Unsicherheiten behaftet, die nachfolgend beschrieben werden.

In der Studie sollten die Patientinnen und Patienten eine patientenindividuelle Therapie gemäß lokal anerkannten Leitlinien sowohl für die Behandlung der Herzinsuffizienz als auch weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten erhalten. Laut Studienprotokoll waren Therapieanpassungen im Studienverlauf jederzeit möglich, jedoch sollte die Therapie ≥ 4 Wochen vor Studieneinschluss optimiert sein und möglichst stabil gehalten werden.

In der Studie bekamen 83 % der Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARB, ca. 96 % erhielten Betablocker und ca. 71 % zusätzlich MRAs, wobei etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine Anpassung der Herzinsuffizienz-Therapie erhielten: 47 % der Patientinnen und Patienten im Dapagliflozin- und 50 % im Kontrollarm erhielten eine Dosissteigerung oder Neuintiierung einer Therapie, jedoch liegen keine detaillierten Informationen über die Art der Anpassungen vor, wie z. B. welche konkreten Wirkstoffwechsel erfolgten oder bei wie vielen Patientinnen und Patienten Dosisanpassungen bei einzelnen Wirkstoffen vorgenommen wurde. Zwar werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Gründe für die Nichtbehandlung oder Nichterreichen der in der Leitlinie empfohlenen Zieldosis für die einzelnen Wirkstoffe dargelegt, jedoch haben z. B. knapp 30 % der Patientinnen und Patienten in der Studie keine MRAs erhalten und bei der Hälfte dieser Patienten bleiben die Gründe für die Nichtbehandlung unklar.

Insgesamt bleibt damit unklar, ob bei den Patientinnen und Patienten in der Studie DAPA-HF noch weitere Anpassungen ihrer Therapie erforderlich gewesen wären, um eine optimale Therapie zu gewährleisten.

Des Weiteren soll gemäß Nationaler Versorgungsleitlinie⁵ den Patientinnen und Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern oder ARBs, Betablockern und MRAs Symptome zeigen, ein Wechsel auf Sacubitril/Valsartan (Angiotensinrezeptor-Nepriylsin-Inhibitor, ARNI) empfohlen werden. Vor dem Hintergrund der derzeit bestehenden Unsicherheiten bei Sacubitril/Valsartan bezüglich des Nebenwirkungsprofils und der daraus resultierenden Schwierigkeiten insbesondere in der Umstellungsphase von einer Vortherapie mit einem ACE-Hemmer oder ARB auf Sacubitril/Valsartan, ist jedoch bei diesen Patienten besonders auf Kontraindikationen und Unverträglichkeiten zu achten. Vor Studieneinschluss der Studie DAPA-HF erhielten ca. 11 % der Patientinnen und Patienten Sacubitril/Valsartan; im gesamten Studienverlauf wurden ca. 16 % mit Sacubitril/Valsartan behandelt. Laut Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wird als Hauptgrund für eine nicht durchgeführte Behandlung mit ARNI die Behandlung mit ACE-Hemmern (ca. 53 %) oder mit ARBs (ca. 25 %) angegeben. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der Fachgesellschaften vorgebracht, dass die Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan u.a. aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils und der deshalb erforderlichen engmaschigen Kontrollen insbesondere in der Umstellungsphase nicht für alle Patientinnen bzw. Patienten in Frage kommt, auch wenn diese noch Symptome aufweisen. Aus Sicht der Fachgesellschaften würde die Studie DAPA-HF hinsichtlich des Einsatzes von Sacubitril/Valsartan die Versorgungsrealität widerspiegeln.

Insgesamt verbleiben dennoch Unsicherheiten, ob noch weitere Patientinnen und Patienten in der Studie DAPA-HF, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern oder ARBs, Betablockern und MRAs Symptome zeigen, einen Therapiewechsel auf Sacubitril/Valsartan erhalten hätten können.

Zusammengenommen wird trotz der beschriebenen Unsicherheiten davon ausgegangen, dass eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie DAPA-HF erfolgte.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie DAPA-HF verstarben statistisch signifikant weniger Patientinnen und Patienten im Dapagliflozin- im Vergleich zum Kontrollarm (11,6 % vs. 13,9 %). Dabei zeigt sich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Schweregrades der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klasse: bei Patienten mit NYHA-Klasse II traten statistisch signifikant weniger Todesfälle im Dapagliflozin-Arm auf (7,8 % vs. 12,0 %). Bei Patienten mit NYHA-Klasse III/IV hingegen traten mehr Todesfälle im Dapagliflozin- im Vergleich zum Kontrollarm auf (19,7 % vs. 17,7 %), aber es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Kardiovaskuläre Mortalität

Hinsichtlich der ergänzend dargestellten kardiovaskulären Mortalität traten statistisch signifikant weniger Todesfälle im Dapagliflozin- im Vergleich zum Kontrollarm auf (9,6 % vs. 11,5 %). Es zeigt sich dabei ebenso eine Effektmodifikation hinsichtlich des Schweregrades der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klasse: bei Patienten mit NYHA-Klasse II traten statistisch

5 Nationale Versorgungsleitlinie zur chronischen Herzinsuffizienz (3. Auflage, 2019, Version 2): <https://www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz>

signifikant weniger Todesfälle im Dapagliflozin-Arm auf und bei Patienten mit NYHA-Klasse III/IV ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

kombinierter Endpunkt zur kardiovaskulären Morbidität

Der primäre kombinierte Endpunkt zur kardiovaskulären Morbidität enthält die Einzelkomponenten kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz. Diese Operationalisierung bildet die kardiovaskuläre Morbidität nur eingeschränkt ab, da relevante kardiovaskuläre Endpunkte wie z. B. nicht tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle nicht erfasst werden. Entsprechend wird der primäre kombinierte Endpunkt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Gesamthospitalisierung

Beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ trat in der Studie DAPA-HF statistisch signifikant weniger Hospitalisierungen im Dapagliflozin- im Vergleich zum Kontrollarm auf.

Myokardinfarkt

Sowohl für den kombinierten Endpunkt, bestehend aus nicht tödlichen und tödlichen Myokardinfarkten, als auch für die beiden Einzelkomponenten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schlaganfall

Für den kombinierten Endpunkt Schlaganfälle (nicht tödliche und tödliche Schlaganfälle), sowie für die beiden Einzelkomponenten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Renale Morbidität

Die renale Morbidität wurde über einen kombinierten Endpunkt erfasst, welcher sich aus den Einzelendpunkten anhaltende eGFR⁶-Abnahme um 50 %, Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) und renaler Tod zusammensetzt. Insgesamt traten nur wenige Ereignisse in den Studienarmen auf und es zeigt sich sowohl beim kombinierten Endpunkt als auch bei den Einzelkomponenten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand

EQ-5D VAS (visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions)

Für die Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes liegen die Ergebnisse des Instrumentes EQ-5D VAS auf einer Skala von 1 bis 100 vor. Höhere Werte zeigen dabei einen besseren Gesundheitszustand an. Es zeigt sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Dapagliflozin im Vergleich zum Kontrollarm, jedoch liegt das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 und es kann nicht abgeleitet werden, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

6 eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

PGIC (Patient Global Impression of Change) und PGIS (Patient Global Impression of Severity)

Beim PGIC⁷ geben die Patientinnen und Patienten eine Selbsteinschätzung zur Verbesserung oder Verschlechterung ihrer Symptome auf einer siebenstufigen Skala von „viel besser“ bis „viel schlechter“ und beim PGIS⁸ über die Schwere ihrer Symptome anhand einer sechsstufigen Skala von 1 (keine Symptome) bis 6 (sehr schwere Symptome) an.

Hinsichtlich des PGIC wiesen 93,5 % der Patientinnen und Patienten im Dapagliflozin- und 92,9 % im Kontrollarm keine Verschlechterung im PGIC auf, es ergibt sich damit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Beim PGIS wiesen 78,0 % der Patientinnen und Patienten im Dapagliflozin- und 74,9 % im Kontrollarm keine Verschlechterung im PGIS auf. Dieser Effekt ist statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen.

Zwischenfazit Morbidität

Hinsichtlich der Morbidität liegen in der Studie DAPA-HF statistisch signifikant positive Ergebnisse beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ zugunsten von Dapagliflozin vor. Hinsichtlich des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS sowie PGIS) zeigen sich statistisch signifikante Vorteile durch Dapagliflozin, jedoch lassen sich beim EQ-5D VAS keine klinisch relevanten Unterschiede ableiten. Für den PGIC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand sind somit inkonsistent. Ein Vorteil für Dapagliflozin wird für diesen Endpunkt nicht abgeleitet.

Für die weiteren Morbiditätsendpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen die Ergebnisse des Fragebogens KCCQ vor.

Der KCCQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Kardiomyopathie, der durch die betroffenen Patienten selbst ausgefüllt wird. Es werden 6 Domänen abgefragt: Körperliche Einschränkungen, Symptome (Symptomhäufigkeit 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.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier sowohl die Ergebnisse zu Mittelwertsdifferenzen als auch Responderanalysen (Verbesserung bzw. Verschlechterung um 5 Punkte) des KCCQ-OSS (Overall Summary Score), bestehend aus den Domänen körperliche Einschränkungen, Symptome, soziale Beeinträchtigung und Lebensqualität und den KCCQ-Symptomscore vor. Für die übrigen 3 validen Domänen des KCCQ (körperliche

7 PGIC: Overall, how would you rate the change in your heart failure symptoms since starting this study?

Much better / Moderately better / A little better / About the same / A little worse / Moderately worse / Much worse

8 PGIS: Overall, how would you rate the severity of your heart failure symptoms today? No symptoms / Very mild / Mild / Moderate / Severe / Very Severe

Einschränkung, soziale Einschränkung und psychische Lebensqualität) legt der pharmazeutische Unternehmer keine Responderanalysen vor.

Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei *post hoc* durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden.

In der schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen mit einer Verbesserung um 15 Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite) vor. Sowohl für die Responderanalysen mit einer Verbesserung um 5 als auch um 15 Punkte zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Dapagliflozin im Vergleich zur Kontrolle.

Nebenwirkungen

In der Studie DAPA-HF erfolgte keine systematische Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UE) unabhängig vom Schweregrad. Es wurden ausschließlich nicht schwerwiegende UE erhoben, welche zum Therapieabbruch oder einer Dosisanpassung führten oder zu einer vom pharmazeutischen Unternehmer prädefinierten Auswahl von UE gehörten. Dieses Vorgehen kann dazu führen, dass häufige, patientenrelevante nicht schwerwiegende UE in der Studie nicht systematisch identifiziert werden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

In der Studie DAPA-HF traten statistisch signifikant weniger SUE im Dapagliflozin- im Vergleich zum Kontrollarm auf (27,8 % vs. 30,7 %).

Abbruch wegen UEs

In der Studie brachen 111 (4,7 %) Patientinnen und Patienten im Dapagliflozin- und 116 (4,9 %) im Kontrollarm aufgrund von UE die Therapie ab. Die Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UEs

Harnwegsinfektion, Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Diabetische Ketoacidose

Im Detail zeigten sich bei den spezifischen UE Harnwegsinfektion (PT⁹) und Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC¹⁰) traten jeweils nur bei wenigen Patientinnen und Patienten auf ($\leq 2,0$ %). Diabetische Ketoacidosen (PT) traten nur bei 3 (0,1 %) Patientinnen und Patienten im Dapagliflozin-Arm auf. Für diese Endpunkte zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Bei dem SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch Ereignisse umfasst sind, die potenziell auf die Symptomatik der Grunderkrankung zurückzuführen sind (z. B. Dyspnoe). In der Studien DAPA-HF traten bei 57 (2,4 %) Patientinnen und Patienten im Dapagliflozin- und bei 88 (3,7 %) im Kontrollarm

9 PT: bevorzugter Begriff
10 SOC: Systemorganklasse

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums auf. Die Ergebnisse sind statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Dapagliflozin.

Zwischenfazit Nebenwirkungen

Bei dem Endpunkt Nebenwirkungen ist zu beachten, dass in der Studie DAPA-HF keine systematische Erhebung der UE unabhängig vom Schweregrad erfolgte. Es wurden ausschließlich nicht schwerwiegende UE erhoben, welche zum Therapieabbruch oder einer Dosisanpassung führten oder zu einer vom pharmazeutischen Unternehmer prädefinierten Auswahl von UE gehörten.

Es liegen in der Studie DAPA-HF statistisch signifikant positive Ergebnisse beim Endpunkt „SUE“ und im Detail bei dem spezifischen UE „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ zugunsten von Dapagliflozin vor. Für die weiteren Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegt die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie DAPA-HF vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo (jeweils zusätzlich zu einer optimalen Standardtherapie der Herzinsuffizienz) über ca. 18 Monate bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV mit reduzierter Ejektionsfraktion untersuchte.

Für die Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich sowohl für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ als auch für die ergänzend dargestellte „kardiovaskuläre Mortalität“ jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil durch Dapagliflozin im Vergleich zur Kontrolle. Für beide Endpunkte ergibt sich dabei eine Effektmodifikation hinsichtlich des Schweregrades der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klasse: bei Patienten mit NYHA-Klasse II traten statistisch signifikant weniger Todesfälle unter Dapagliflozin auf. Bei Patienten mit NYHA-Klasse III/IV gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der Morbidität liegen in der Studie DAPA-HF statistisch signifikant positive Ergebnisse beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ zugunsten von Dapagliflozin vor. Hinsichtlich des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS sowie PGIS) zeigen sich zwar statistisch signifikante Vorteile durch Dapagliflozin, jedoch lassen sich beim EQ-5D VAS keine klinisch relevanten Unterschiede ableiten. Für den PGIC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand sind somit inkonsistent. Ein Vorteil für Dapagliflozin wird für diesen Endpunkt nicht abgeleitet. Für die weiteren Morbiditätsendpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Lebensqualität (KCCQ-OSS) zeigen sich sowohl für die Responderanalysen mit einer Verbesserung um 5 als auch um 15 Punkte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Dapagliflozin.

Bei dem Endpunkt Nebenwirkungen ist zu beachten, dass in der Studie DAPA-HF keine systematische Erhebung der UE unabhängig vom Schweregrad erfolgte. Es wurden ausschließlich nicht schwerwiegende UE erhoben, welche zum Therapieabbruch oder einer Dosisanpassung führten oder zu einer vom pharmazeutischen Unternehmer prädefinierten Auswahl von UE gehörten. Insgesamt liegen in der Studie DAPA-HF beim Endpunkt „SUE“ und im Detail beim spezifischen UE „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ statistisch signifikant positive Ergebnisse zugunsten von Dapagliflozin

vor. Für die weiteren Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie DAPA-HF ergeben sich für Dapagliflozin statistisch signifikante positive Effekte in allen Endpunktkategorien: Mortalität (Gesamt mortalität sowie ergänzend dargestellt kardiovaskuläre Mortalität, jedoch jeweils nur bei Patienten mit NYHA-Klasse II), Morbidität (Gesamthospitalisierung), gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des KCCQ-OSS) sowie Nebenwirkungen (SUE sowie im Detail bei einem spezifischen UE). Hinsichtlich der Ergebnisse der Gesamt mortalität und auch der kardiovaskulären Mortalität ist zu beachten, dass nur bei Patientinnen und Patienten mit NYHA-Klasse II, d. h. mit leichten Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit, ein Vorteil unter Dapagliflozin zu verzeichnen war. Bei Patientinnen und Patienten mit NYHA-Klasse III/IV zeigte sich kein Vorteil bei der Mortalität. Die NYHA-Klassifikation stellt zwar eine im klinischen Alltag etablierte Einteilung der Patienten hinsichtlich des Schweregrades der Herzinsuffizienz dar, jedoch ist die Abgrenzung der Stadien zum Teil unscharf bzw. kann sich auch patientenindividuell unterscheiden. Insbesondere erscheint eine klare Abgrenzung zwischen NYHA-Klasse II (Beschwerden bei *alltäglicher* körperlicher Belastung) und NYHA-Klasse III (Beschwerden bei *geringer* körperlicher Belastung) nicht möglich, um darauf basierend für die Nutzenbewertung eine Unterscheidung in verschiedene Patientenpopulationen vorzunehmen. Dessen unbenommen legen die Ergebnisse der Studie DAPA-HF nahe, dass Patientinnen und Patienten mit einer schwereren Ausprägung der Herzinsuffizienz nicht von Dapagliflozin hinsichtlich der Mortalität profitieren.

Dennoch stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation von Dapagliflozin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Studie weist Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken

Auf Basis der Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation bei der Gesamt mortalität und auch bei der ergänzend herangezogenen kardiovaskulären Mortalität lässt sich nicht ausschließen, dass Patientinnen und Patienten mit einer schwerer ausgeprägten Herzinsuffizienz nicht von Dapagliflozin hinsichtlich der Mortalität profitieren. Des Weiteren ist die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Unsicherheiten behaftet, die insbesondere daraus resultieren, dass zwar ca. die Hälfte aller Patientinnen und Patienten in der Studie eine Dosissteigerung oder Neuintiierung ihrer Therapie erhielten, jedoch keine detaillierten Informationen über die Art der Anpassungen vorliegen, wie z. B. welche konkreten Wirkstoffwechsel erfolgten oder bei wie vielen Patientinnen und Patienten Dosisanpassungen bei einzelnen Wirkstoffen vorgenommen wurde. Zwar werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Gründe für die Nichtbehandlung oder das Nichterreichen der in der Leitlinie empfohlenen Zieldosis für die einzelnen Wirkstoffe dargelegt, insgesamt bleibt jedoch unklar, ob bei den Patientinnen und Patienten in der Studie DAPA-HF noch weitere Anpassungen ihrer Therapie erforderlich gewesen wären, um eine optimale Therapie ihrer Herzinsuffizienz zu gewährleisten. Trotz der von den Fachgesellschaften plausibel vorgetragenen Erläuterungen, warum die in den Leitlinien bei weiterbestehender Symptomatik empfohlene Umstellung von einem ACE-Hemmer oder ARB auf Sacubitril/Valsartan in der Versorgungsrealität auf Probleme stößt, verbleiben Unsicherheiten, ob noch weitere Patientinnen und Patienten in der Studie DAPA-HF, die trotz

leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern oder ARBs, Betablockern und MRAs Symptome zeigen, einen Therapiewechsel auf Sacubitril/Valsartan erhalten hätten können.

Des Weiteren können aufgrund der fehlenden systematischen Erhebung der UE unabhängig vom Schweregrad die Nebenwirkungen nicht vollständig beurteilt werden. Es fehlen Angaben zu nicht schwerwiegenden UEs, da ausschließlich nicht schwerwiegende UE erhoben wurden, welche zum Therapieabbruch oder einer Dosisanpassung führten oder zu einer vom pharmazeutischen Unternehmer prädefinierten Auswahl von UE gehörten.

Vor dem Hintergrund dieser Unsicherheiten wird daher die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Dapagliflozin. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet „Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde „eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome“ vom G-BA bestimmt.

Für die Nutzenbewertung lag die Studie DAPA-HF vor, die Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo (jeweils zusätzlich zu einer optimalen Standardtherapie) bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV mit reduzierter Ejektionsfraktion untersuchte.

Für die Gesamt- und ergänzend herangezogene kardiovaskuläre Mortalität liegt jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin vor. Es ergibt sich jeweils eine Effektmodifikation hinsichtlich des Schweregrades der Herzinsuffizienz: bei Patienten mit NYHA-Klasse II traten statistisch signifikant weniger Todesfälle unter Dapagliflozin auf; mit NYHA-Klasse III/IV ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich Morbidität (Gesamthospitalisierung) und Lebensqualität (KCCQ-OSS) liegen jeweils statistisch signifikant positive Ergebnisse zugunsten von Dapagliflozin vor.

Bei den Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Dapagliflozin bei den SUE und im Detail bei spezifischen UE vor. Für weitere Morbiditäts- und Nebenwirkungsendpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken. Aufgrund der Effektmodifikation hinsichtlich des Schweregrades der Herzinsuffizienz bei der Mortalität ist unsicher, ob alle Patienten im Anwendungsgebiet gleichermaßen von einer Behandlung mit Dapagliflozin profitieren. Des Weiteren ist unklar, ob bei den Patienten noch weitere Anpassungen ihrer Therapie erforderlich gewesen wären, um eine optimale Therapie ihrer Herzinsuffizienz zu gewährleisten. Darüber hinaus erfolgte in der Studie keine systematische Erhebung der UE unabhängig vom Schweregrad, sodass die Nebenwirkungen nicht vollständig beurteilt werden können.

In der Gesamtschau der positiven Effekte in allen Endpunktkategorien der Studie DAPA-HF unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten, stellt der G-BA einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

2.2 Anzahl der 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.

Den Angaben werden die Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer hergeleitete Patientenzahl von ca. 2.061.700 bis 2.273.000 Patientinnen und Patienten mit Unsicherheiten behaftet, wird jedoch als weitgehend plausible Größenordnung eingeschätzt.

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) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. April 2021):

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2021).

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.

Die empfohlene Dosis von Dapagliflozin ist 10 mg einmal täglich.

Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome“ sind viele und in ihrer Art sehr unterschiedliche Behandlungsoptionen umfasst. Die Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz erfolgt insbesondere mit Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer, Angiotensin II Rezeptorblocker (ARB), Betablocker, 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 optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen sowohl im Rahmen

des zu bewertenden Arzneimittels Dapagliflozin als auch im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstage	Behandlungstage/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				
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 (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dapagliflozin	98 FTA	158,48 €	1,77 €	0,00 €	156,71 €
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021

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.

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 12. Juli 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Mai 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 30. November 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. November 2020 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 beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. Februar 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. April 2021 statt.

Mit Schreiben vom 7. April 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. April 2021 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 11. Mai 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Mai 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juli 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. Mai 2020	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. März 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	6. April 2021 7. April 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. April 2021 5. Mai 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Mai 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Mai 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken