



Zusammenfassende Dokumentation

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

Dapagliflozin

Vom 20. Mai 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	17
4.	Verfahrensablauf.....	17
5.	Beschluss	20
6.	Anhang	29
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	29
B.	Bewertungsverfahren	35
1.	Bewertungsgrundlagen	35
2.	Bewertungsentscheidung.....	35
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
2.2	Nutzenbewertung	35
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	36
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	37
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	41
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	42
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	42
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	44

5.1	Stellungnahme: AstraZeneca GmbH	44
5.2	Stellungnahme: MSD Sharp and Dohme GmbH	105
5.3	Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH.....	107
5.4	Stellungnahme: Bayer Vital GmbH.....	112
5.5	Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH	124
5.6	Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	130
5.7	Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	137
5.8	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	160
5.9	Stellungnahme: DGK, DDG, DGIM, DGPR.....	164
D.	Anlagen.....	182
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	182
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	200

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 folgenden Angaben enthalten müssen:

zugelassene Anwendungsgebiete,

1. medizinischer Nutzen,
2. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
3. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
4. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
5. 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 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 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), 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.

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

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 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

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

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 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-

3 ARB: Angiotensin II Rezeptorblocker

4 MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist

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

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

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 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.

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.

⁶ eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

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

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 (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.

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 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 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

9 PT: bevorzugter Begriff

10 SOC: Systemorganklasse

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 (Gesamtmortalität 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 Gesamtmortalität 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 Gesamtmortalität und auch bei der ergänzend herangezogenen kardiovaskulären Mortalität lässt sich nicht ausschließen, dass Patientinnen und Patienten mit einer schweren 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 Neuinitiierung 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-Steuer (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/ Behandlungstag	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

5. Beschluss

Vom 20. Mai 2021

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

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

Dapagliflozin

Beschluss vom: 20. Mai 2021

In Kraft getreten am: 20. Mai 2021

BAnz AT 25.08.2021 B3

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

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

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

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹¹

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil bei Gesamtmortalität sowie bei der ergänzend dargestellten kardiovaskulären Mortalität. Bei beiden Endpunkten ergibt sich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Schweregrades der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klasse: für die Patienten mit NYHA-Klasse II zeigt sich ein Vorteil bei Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Mortalität während sich für die Patienten mit NYHA-Klasse III/IV kein Vorteil zeigt.

¹¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-113) und dem Addendum (A21-44) sofern nicht anders indiziert.

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Morbidität	↑	Vorteile bei Gesamthospitalisierung.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KCCQ-OSS).
Nebenwirkungen	↑	Vorteil bei SUE sowie im Detail bei spezifischen UE.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie DAPA-HF: Dapagliflozin vs. Placebo (jeweils zusätzlich zur optimierten Standardtherapie¹²)

Mortalität

Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ⁱ
Gesamt-mortalität	2373	276 (11,6)	2371	329 (13,9)	0,83 [0,71; 0,97]; 0,022 AD = 2,3 %
NYHA II	1606	125 (7,8)	1597	192 (12,0)	0,64 [0,51; 0,80]; < 0,001
NYHA III/IV	767	151 (19,7)	774	137 (17,7)	1,12 [0,89; 1,42] 0,326
<i>Gesamt</i>			<i>Interaktion: p < 0,001</i>		

¹²patientenindividuell optimierte Standardtherapie der Herzinsuffizienz nach lokal anerkannten Leitlinien (ACE-Hemmer, Angiotensin II Rezeptorblocker (ARB), Sacubitril/Valsartan, Betablocker, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA), Diuretika).

Kardio- vaskuläre Mortalität ^v (ergänzend dargestellt)	2373	227 (9,6)	2371	273 (11,5)	0,82 [0,69; 0,98]; 0,029 ^b AD = 2,9 %
---	------	-----------	------	------------	---

Morbidität

Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ⁱ
Gesamt- hospitali- sierung	2373	785 (33,1)	2371	886 (37,4)	0,88 [0,82; 0,95]; 0,002 ^h AD = 4,3 %
Myokard- infarkte ^f	2373	46 (1,9)	2371	41 (1,7)	1,11 [0,73; 1,69]; 0,625
nicht tödlich	2373	38 (1,6)	2371	33 (1,4)	1,14 [0,71; 1,82]; 0,583
tödlich	2373	8 (0,3)	2371	8 (0,3)	0,99 [0,37; 2,63]; 0,982
Schlag- anfälle ^g	2373	42 (1,8)	2371	46 (1,9)	0,90 [0,59; 1,37]; 0,629
nicht tödlich	2373	36 (1,5)	2371	37 (1,6)	0,96 [0,61; 1,52]; 0,865
tödlich	2373	8 (0,3)	2371	9 (0,4)	0,88 [0,34; 2,28]; 0,791
renale Morbidität ^c	2373	28 (1,2)	2371	39 (1,6)	0,71 [0,44; 1,16]; 0,168 ^d
anhaltende eGFR- Abnahme um 50 %	2373	14 (0,6)	2371	23 (1,0)	0,60 [0,31; 1,16]; 0,126 ^d
ESRD	2373	16 (0,7)	2371	16 (0,7)	1,00 [0,50; 1,99]; 0,995 ^d
renaler Tod	2372	0 (0)	2371	1 (0)	– ^e

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		HR [95 %-KI] p-Wert ^a
KCCQ-OSS							
Verbesserung um 15 Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite)							
KCCQ-OSS	2234	958 (42,9)		2209	863 (39,1)		1,10 [1,03; 1,18]; 0,006 ^t AD = 3,8 %

Domänen (ergänzend dargestellt)					
körperliche Einschränkung	k. A.				
Symptome _u	2234	1192 (53,4)	2209	1070 (48,4)	1,11 [1,05; 1,18]
soziale Einschränkungen	k. A.				
psychische Lebensqualität	k. A.				
Verbesserung um 5 Punkte					
KCCQ-OSS	2234	1129 (50,5)	2209	1010 (45,7)	1,08 [1,02; 1,14]; 0,009 ^t AD = 4,8 %
Domänen (ergänzend dargestellt)					
körperliche Einschränkung	k. A.				
Symptome _u	2234	1245 (55,7)	2209	1119 (50,7)	1,08 [1,03; 1,14]
soziale Einschränkungen	k. A.				
psychische Lebensqualität	k. A.				

Nebenwirkungen

Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ⁱ Absolute Differenz (AD) ⁱ
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
Endpunkt nicht erhoben ^k					
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE^l)					
	2368	659 (27,8)	2368	728 (30,7)	0,90 [0,83; 0,99]; 0,025 AD = 2,9 %

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	2368	111 (4,7)	2368	116 (4,9)	0,96 [0,74; 1,23]; 0,733
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Harnwegs- infektion (PT, UEs)	2368	44 (1,9)	2368	47 (2,0)	0,94 [0,62; 1,41]; 0,750
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse (SOC, UEs)	2368	33 (1,4)	2368	33 (1,4)	1,00 [0,62; 1,62]; 0,999
Diabetische Ketoacidose (PT, UEs)	2368	3 (0,1)	2368	0 (0)	7,00 [0,36; 135,44]; 0,097 ^m
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Medias- tinums (SOC, SUEs)	2368	57 (2,4)	2368	88 (3,7)	0,65 [0,47; 0,90]; 0,010 AD = 1,3 %

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

Verwendete Abkürzungen:

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

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

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

ca. 2.061.700 bis 2.273.000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

4. Therapiekosten

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Jahrestherapiekosten:

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 25. August 2021
BAnz AT 25.08.2021 B3
Seite 1 von 6

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)
Dapagliflozin
(neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz)**

Vom 20. Mai 2021

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

I.

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

Dapagliflozin

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

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

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

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



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

Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil bei Gesamtmortalität sowie bei der ergänzend dargestellten kardiovaskulären Mortalität. Bei beiden Endpunkten ergibt sich eine Effektmofifikation hinsichtlich des Schweregrades der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klasse: für die Patienten mit NYHA-Klasse II zeigt sich ein Vorteil bei Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Mortalität, während sich für die Patienten mit NYHA-Klasse III/IV kein Vorteil zeigt.
Morbidität	↑	Vorteile bei Gesamthospitalisierung.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KCCQ-OSS).
Nebenwirkungen	↑	Vorteil bei SUE sowie im Detail bei spezifischen UE.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

Mortalität

Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ⁱ
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtmortalität	2373	276 (11,6)	2371	329 (13,9)	0,83 [0,71; 0,97]; 0,022 AD = 2,3 %
NYHA II	1606	125 (7,8)	1597	192 (12,0)	0,64 [0,51; 0,80]; < 0,001
NYHA III/IV	767	151 (19,7)	774	137 (17,7)	1,12 [0,89; 1,42] 0,326
<i>Gesamt</i>					<i>Interaktion: p < 0,001</i>
Kardiovaskuläre Mortalität ^v (ergänzend dargestellt)	2373	227 (9,6)	2371	273 (11,5)	0,82 [0,69; 0,98]; 0,029 ^b AD = 2,9 %

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

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



Morbidity

Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^j
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamthospitalisierung	2373	785 (33,1)	2371	886 (37,4)	0,88 [0,82; 0,95]; 0,002 ^h AD = 4,3 %
Myokardinfarkte ^f	2373	46 (1,9)	2371	41 (1,7)	1,11 [0,73; 1,69]; 0,625
nicht tödlich	2373	38 (1,6)	2371	33 (1,4)	1,14 [0,71; 1,82]; 0,583
tödlich	2373	8 (0,3)	2371	8 (0,3)	0,99 [0,37; 2,63]; 0,982
Schlaganfälle ^g	2373	42 (1,8)	2371	46 (1,9)	0,90 [0,59; 1,37]; 0,629
nicht tödlich	2373	36 (1,5)	2371	37 (1,6)	0,96 [0,61; 1,52]; 0,865
tödlich	2373	8 (0,3)	2371	9 (0,4)	0,88 [0,34; 2,28]; 0,791
renale Morbidität ^c	2373	28 (1,2)	2371	39 (1,6)	0,71 [0,44; 1,16]; 0,168 ^d
anhaltende eGFR-Abnahme um 50 %	2373	14 (0,6)	2371	23 (1,0)	0,60 [0,31; 1,16]; 0,126 ^d
ESRD	2373	16 (0,7)	2371	16 (0,7)	1,00 [0,50; 1,99]; 0,995 ^d
renaler Tod	2372	0 (0)	2371	1 (0)	- ^e
Gesundheitszustand					
PGIC					
keine Verschlechterung im PGIC ⁿ	2165	2024 (93,5)	2141	1990 (92,9)	1,01 [0,99; 1,02]; 0,506 ^o
PGIS					
keine Verschlechterung im PGIS ⁿ	2237	1745 (78,0)	2211	1655 (74,9)	1,04 [1,01; 1,08]; 0,013 ^p AD = 3,1 %



Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ⁱ		
	N ^q	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- ende MW ^r (SE)	N ^q	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- ende MW ^r (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^t

EQ-5D VAS^s

	2069	67,93 (17,53)	1,98 (0,27)	2064	68,20 (17,18)	1,15 (0,27)	0,83 [0,08; 1,58]; 0,029 Hedges' g: 0,07 [0,01; 0,13]
--	------	------------------	----------------	------	------------------	----------------	---

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a

KCCQ-OSS

Verbesserung um 15 Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite)

KCCQ-OSS	2234	958 (42,9)	2209	863 (39,1)	1,10 [1,03; 1,18]; 0,006 ^t AD = 3,8 %
----------	------	------------	------	------------	---

Domänen (ergänzend dargestellt)

körperliche Einschränkung	k. A.				
Symptome ^u	2234	1192 (53,4)	2209	1070 (48,4)	1,11 [1,05; 1,18]
soziale Einschränkungen	k. A.				
psychische Lebensqualität	k. A.				

Verbesserung um 5 Punkte

KCCQ-OSS	2234	1129 (50,5)	2209	1010 (45,7)	1,08 [1,02; 1,14]; 0,009 ^t AD = 4,8 %
----------	------	-------------	------	-------------	---

Domänen (ergänzend dargestellt)

körperliche Einschränkung	k. A.				
Symptome ^u	2234	1245 (55,7)	2209	1119 (50,7)	1,08 [1,03; 1,14]
soziale Einschränkungen	k. A.				
psychische Lebensqualität	k. A.				



Nebenwirkungen

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

- a Wenn nicht anders angegeben: Cox-Proportional-Hazards-Modell (Score-Test), stratifiziert nach Diabetes-mellitus-Typ-2-Status zu Randomisierung
- b Cox-Proportional-Hazards-Modell (Score-Test), stratifiziert nach Diabetes-mellitus-Typ-2-Status zu Randomisierung, adjustiert nach früherer Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz
- c Der kombinierte Endpunkt umfasst anhaltende eGFR-Abnahme um ≥ 50 %, ESRD und renaler Tod.
- d Cox-Proportional-Hazards-Modell (Score-Test), stratifiziert nach Diabetes-mellitus-Typ-2-Status zu Randomisierung, adjustiert nach eGFR zu Studieneinschluss
- e Da in einem Studienarm keine Todesfälle auftraten, kann das HR nicht sinnvoll geschätzt werden.
- f Der kombinierte Endpunkt umfasst nicht tödliche und tödliche Myokardinfarkte.
- g Der kombinierte Endpunkt umfasst nicht tödliche und tödliche Schlaganfälle.
- h Logistische Regression mit log-Link und Behandlungsarm und Diabetes-mellitus-Typ-2-Status zu Studienbeginn als Kovariablen
- i Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- j logistische Regression mit log-Link, adjustiert nach Diabetes-mellitus-Typ-2-Status zu Studieneinschluss
- k Es wurden nur nicht schwerwiegende UEs erhoben, welche zum Therapieabbruch oder einer Dosisanpassung führten oder zu einer vom pU prädefinierten Auswahl von UEs gehörten.
- l ohne Ereignisse, die zu dem primären kardiovaskulären Endpunkt, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder zu den sekundären und explorativen renalen Endpunkten adjudiziert wurden
- m Berechnung des IQWiG von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994)
- n keine Verschlechterung auf einer 7-stufigen (PGIC; „viel besser“ bis „viel schlechter“) bzw. 6-stufigen Skala (PGIS; „keine Symptome“ bis „sehr schwere Symptome“)
- o Logistische Regression mit log-Link und Behandlungsarm und Diabetes-mellitus-Typ-2-Status zu Studienbeginn als Kovariablen
- p Berechnung aus Vierfeldertafel
- q Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.



- r MMRM adjustiert nach Behandlungsarm, Wert zu Studienbeginn, Visite und Interaktion zwischen Behandlungsarm und Visite
- s Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand / bessere Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention
- t Logistische Regression mit log-Link und Behandlungsarm, KCCQ-Wert zu Studienbeginn und Diabetes-mellitus-Typ-2-Status zu Studienbeginn als Kovariablen
- u in Modul 4 A des Dossiers als KCCQ-TSS bezeichnet
- v Für den ergänzend dargestellten Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität zeigt sich eine Effektmodifikation aufgrund der NYHA-Klasse (HR [95 %-KI]): NYHA II: 0,63 [0,49; 0,81]; NYHA III/IV 1,09 [0,85; 1,41]. Siehe Seite 192 im Modul 4A des pharmazeutischen Unternehmers.

Verwendete Abkürzungen:

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

- 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
Ca. 2 061 700 bis 2 273 000 Patienten
- 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Forxiga (Wirkstoff: Dapagliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. April 2021):
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_de.pdf

- 4. Therapiekosten
Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
Jahrestherapiekosten:

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

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021)
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Mai 2021 in Kraft.
Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. November 2020 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. März 2021 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 30. April 2021 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz) - Gen



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-12-01-D-613)

Modul 1

(PDF 831.57 kB)

Modul 2

(PDF 688.20 kB)

Modul 3

(PDF 2.51 MB)

Modul 4

(PDF 4.18 MB)

Modul 4 – Anhang 4-G

(PDF 2.97 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 9.32 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Dapagliflozin (Forxiga®)

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

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/615/>

01.03.2021 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz) - Gen 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

Stand der Information: Mai 2020

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 Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1005,18 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2021
 - Mündliche Anhörung: 06.04.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.03.2021 **per E-Mail** 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:

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

(Word 155,50 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 Ärztesellschaften 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 **22.03.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Dapagliflozin - 2020-12-01-D-613*). 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 wird am 06.04.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.03.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/615/>

01.03.2021 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz) - Gen
Verfahren vom 01.01.2018 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]
Verfahren vom 01.05.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.07.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als **RSS-Feed**

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.04.2021 um 15:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

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	22.03.2021
MSD Sharp and Dohme GmbH	02.03.2021
Novo Nordisk Pharma GmbH	15.03.2021
Bayer Vital GmbH	18.03.2021
Novartis Pharma GmbH	18.03.2021
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	22.03.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.03.2021
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	22.03.2021
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislauf- forschung 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)	22.03.2021

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						
Büchner, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hinterding, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Rohwedder, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schulze, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Knerr-Rupp, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schwedler, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bayer Vital GmbH						
Kaup, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
von der Osten, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH						
Groves, Hr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Klebs, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer						

Mühlbauer, Hr. Dr. Prof.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rauch, Hr. Dr. Prof.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Urbisch, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schepers, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislauf-forschung 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-Kreislaferkrankungen e.V. (DGPR)						
Gallwitz, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Müller-Wieland, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Böhm, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	nein
Marx, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Ertl, Hr. Prof. Dr.		Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	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: AstraZeneca GmbH

Datum	22.03.2021
Stellungnahme zu	Dapagliflozin/Forxiga® IQWiG-Bericht – Nr. 1065 Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Auftrag A20-113 Version 1.0 Stand: 25.02.2021
IQWiG-Bericht – Nr. 1065	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 01.03.2021 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Dapagliflozin (Forxiga®) Stellung. AstraZeneca ist als zuständiger pharmazeutischer Unternehmer für das Arzneimittel Forxiga® direkt betroffen.</p> <p>Dapagliflozin wurde im Jahr 2012 als erster selektiver Natrium-Glukose-Cotransporter 2-(SGLT-2)-Inhibitor zur Behandlung von erwachsenen PatientInnen mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) eingeführt. Im Jahr 2019 wurde die Zulassung um die Behandlung von erwachsenen PatientInnen mit Typ-1-Diabetes erweitert. Am 03.11.2020 wurde Dapagliflozin in einer weiteren Indikationserweiterung für die Behandlung von erwachsenen PatientInnen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zugelassen.</p> <p>Die vom G-BA vergebene zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Anwendungsgebiet ist eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome.</p> <p>In die Nutzenbewertung wurde die direkt vergleichende Studie DAPA-HF (D1699C00001, NCT03036124) eingeschlossen. Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie. Die Teilnehmer der Studie waren erwachsene Männer und Frauen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion,</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>definiert als linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 40\%$. Es wurden 4744 PatientInnen im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Behandlung erfolgte mit 10 mg Dapagliflozin oder Placebo, jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie gemäß relevanten Leitlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten sowie bei Bedarf des T2DM (SoC).</p> <p>Das IQWiG spricht in seiner Nutzenbewertung Dapagliflozin im Anwendungsgebiet symptomatische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zu. Das Institut führt aus, dass sich in der Gesamtschau ausschließlich positive Effekte von Dapagliflozin im Vergleich zur optimierten Standardtherapie ergeben. Nach Ansicht des IQWiG ergeben sich verschiedene Aspekte welche die Aussagesicherheit der vorliegenden Studie DAPA-HF für die Nutzenbewertung einschränken. Daher schätzt das Institut den Zusatznutzen als nicht quantifizierbar ein und stuft die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf einen Anhaltspunkt herab.</p> <p>AstraZeneca geht in der vorliegenden Stellungnahme auf die vom IQWiG genannten Aspekte ein und begründet im Einzelnen, dass der Zusatznutzen quantifizierbar und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Beleg einzustufen ist. In der Gesamtschau ergibt sich daraus für Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), einer optimierten Standardtherapie, ein Beleg für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen in der Gesamtpopulation. Für PatientInnen mit NYHA II-Klassifizierung ist der Zusatznutzen von Dapagliflozin auf Basis der Reduktion der Gesamtmortalität als erheblich (Beleg) einzustufen.</p> <p>AstraZeneca nimmt zu den folgenden spezifischen Aspekten Stellung:</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ol style="list-style-type: none">1. Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) und Ableitung eines quantifizierbaren Zusatznutzens2. Subgruppeninteraktion nach NYHA-Klasse beim Endpunkt Gesamtmortalität3. Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten (PRO)4. Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UE)5. Nichtberücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte6. Ableitung eines Belegs für den Zusatznutzen7. Anteil der PatientInnen mit reduzierter Ejektionsfraktion8. Berechnung der Therapiekosten für Dapagliflozin	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

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. 16, Z. 5 ff	<p>1. Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) und Ableitung eines quantifizierbaren Zusatznutzens</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„Die Vergleichstherapie der eingeschlossenen Studie DAPA-HF ist nur mit Einschränkungen eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Maßgebliche Einschränkung in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist dabei, dass möglicherweise bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten nicht alle therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft wurden. [...]</i></p> <p><i>Inwieweit in der Studie eine Optimierung der Standardtherapie gewährleistet war, bleibt jedoch weitestgehend unklar. [...]</i></p> <p><i>Der von der Nationalen VersorgungsLeitlinie empfohlene Therapiewechsel von ACE-Hemmern / ARBs auf Sacubitril/Valsartan wurde aber nur bei wenigen Patientinnen und Patienten durchgeführt: ca. 11 % der Patientinnen und Patienten waren zu Studieneinschluss mit Sacubitril/Valsartan vorbehandelt und ca. 16 % wurden im gesamten Studienverlauf mit Sacubitril/Valsartan behandelt.“</i></p>	<p><i>zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DAPA-HF</i></p> <p>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.</p> <p>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,</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. 25 Z. 18	<p><i>Insgesamt können aufgrund dieser Einschränkungen für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Zusätzlich ist unklar, inwiefern sich der möglicherweise zu geringe Anteil an Patientinnen und Patienten, die auf eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan umgestellt wurden, auf die Effekte zu den patientenrelevanten Endpunkten in der Studie DAPA-HF auswirkt. Daher lassen sich die Effekte zu den einzelnen Endpunkten nicht quantifizieren.“</i></p> <p>Position von AstraZeneca:</p> <p>Anpassung der Herzinsuffizienz-Begleittherapie</p> <p>Während der Studie DAPA-HF wurde in beiden Studienarmen die Behandlung der Herzinsuffizienz und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren patientenindividuell und auf Basis relevanter Leitlinienempfehlungen angepasst (siehe Tabelle 3). Die Anpassung konnte sowohl durch Dosissteigerungen sowie durch Neuintiierung von empfohlenen Herzinsuffizienz-Standardmedikamenten wie ACE-Hemmer, ARB, ARNI, Betablocker, Schleifendiuretika, MRA und anderen Diuretika erfolgen.</p>	<p>jedoch sollte die Therapie ≥ 4 Wochen vor Studieneinschluss optimiert sein und möglichst stabil gehalten werden.</p> <p>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.</p> <p>Insgesamt bleibt damit unklar, ob bei den Patientinnen 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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 25 Z. 9 ff	<p>Analysen der Studie DAPA-HF zeigen die Anpassungen der Hintergrundmedikationen über den Studienverlauf (siehe Tabelle 3): Eine Dosissteigerung von Herzinsuffizienz-Standardmedikamenten erhielten insgesamt 624 der PatientInnen (26,3%) im Dapagliflozin+SoC-Arm und 694 PatientInnen (29,3%) im Placebo+SoC-Arm. Eine Steigerung der Dosis von ACE-Hemmern erfolgte bei 95 (7,3%) der Dapagliflozin+SoC-PatientInnen vs. 106 (8,1%) der Placebo+SoC-PatientInnen, die ARB-Dosen wurden bei 43 (6,5%) bzw. 54 (8,7%) PatientInnen erhöht, die Dosis von Betablockern wurde bei 263 (11,8%) der Dapagliflozin+SoC-PatientInnen bzw. 279 (12,4%) der Placebo+SoC-PatientInnen erhöht, bei Schleifendiuretika wurde bei 244 (13,8%) bzw. 316 PatientInnen (17,8%) und bei MRA bei 95 (5,7%) bzw. 128 (7,7%) der PatientInnen eine Dosiserhöhung vorgenommen (jeweils bezogen auf die Population mit der jeweiligen Medikation zu Baseline).</p> <p>Auch die Neuinitiierung von Herzinsuffizienz-Medikamenten wurde während der Studie patientenindividuell umgesetzt. Dabei ist auf die bereits hohen Anteile der empfohlenen Herzinsuffizienz-Standardmedikamente wie ACE-Hemmer, ARB, Betablocker, Schleifendiuretika, MRA und anderen Diuretika zu Studienbeginn hinzuweisen (McMurray et al., 2019; AstraZeneca GmbH, 2021b). Zu Baseline erhielten bereits je 56,1% der PatientInnen im Dapagliflozin+SoC</p>	<p>Patienten in der Studie DAPA-HF noch weitere Anpassungen ihrer Therapie erforderlich gewesen wären, um eine optimale Therapie zu gewährleisten.</p> <p>Des Weiteren soll gemäß Nationaler Versorgungsleitlinie¹³ den Patientinnen und Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern oder ARBs, Betablockern und MRAs Symptome zeigen, ein Wechsel auf Sacubitril/Valsartan (Angiotensinrezeptor-Nepriylisin-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</p>

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

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 Placebo+SoC-Arm eine Therapie mit ACE-Hemmern, 28,4% bzw. 26,7% der PatientInnen erhielten ARB, 96,0% bzw. 96,2% der PatientInnen erhielten Betablocker, 93,4% bzw. 93,5% der PatientInnen erhielten Diuretika, 71,5% bzw. 70,6% der PatientInnen erhielten MRA, und 10,5% bzw. 10,9% erhielten ARNI.</p> <p>Zusätzliche Therapien bzw. Therapieumstellungen mit neuen Herzinsuffizienz-Standardmedikamenten wurden bei Bedarf von den Prüfarzten umgesetzt: im Studienverlauf wurde bei 483 PatientInnen (20,4%) im Dapagliflozin+SoC-Arm und bei 537 PatientInnen (22,6%) im Placebo+SoC-Arm eine neue HF-Medikation initiiert. ACE-Hemmer wurden bei 53 PatientInnen (5,0%) im Dapagliflozin+SoC bzw. bei 51 PatientInnen (4,8%) im Placebo+SoC-Arm neu initiiert, ARB wurde bei 66 PatientInnen (3,9%) bzw. 78 PatientInnen (4,5%), Betablocker bei 27 (22,3%) bzw. 31 (27,2%), MRA bei 105 (15,0%) bzw. 117 (16,3%) der PatientInnen, und Schleifendiuretika bei 88 (15,3%) bzw. 130 (23,9%) der PatientInnen neu initiiert (jeweils bezogen auf die Population ohne die jeweilige Medikation zu Baseline). Die hohen, leitlinienkonformen Behandlungsraten in der Studie DAPA-HF mit Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems (ACE-Hemmer/ARB/ARNI), Betablockern und MRA entsprechen den im European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT) berichteten Anteilen für PatientInnen mit chronischer Herzinsuffizienz (Crespo-Leiro et al., 2016). Die DAPA-HF-PatientInnen erhielten bereits zu Baseline eine intensiviertere Therapie,</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Zusammengenommen wird trotz der beschriebenen Unsicherheiten davon ausgegangen, dass eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie DAPA-HF erfolgte.</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>deren weitere Steigerung nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiken möglich war und umgesetzt wurde.</p> <p>Ebenso wurde die Therapie mit ARNI während der Studie DAPA-HF bei Bedarf angepasst oder neu initiiert: Der Anteil an PatientInnen mit ARNI zu Studienbeginn mit späterer Dosiserhöhung betrug dabei 8,9% im Dapagliflozin+SoC- bzw. 9,8% im Placebo+SoC-Arm. Der Anteil an PatientInnen mit Neuintiierung von ARNI während der Studie lag bei 5,0% (107 PatientInnen) bzw. 6,4% (135 PatientInnen) in den Behandlungsarmen (jeweils bezogen auf die Population ohne die jeweilige Medikation zu Baseline).</p> <p>Die Analysen zur Hintergrundmedikation zeigen, dass in der Studie DAPA-HF die patientenindividuell optimierte Therapie der Herzinsuffizienz im Einklang mit den Leitlinienvorgaben angepasst wurde. Die berichteten Anpassungsraten der Hintergrundmedikation stehen im Einklang mit den Leitlinienempfehlungen, und sind insbesondere auch vor dem Hintergrund der bereits zu Studienbeginn intensivierten Therapie als adäquat zu bewerten. Bei der DAPA-HF-Population handelt es sich um eine vulnerable Herzinsuffizienz-Population. Bei diesen PatientInnen sollte in der Regel eine kontinuierliche Therapie angestrebt werden und Anpassungen der Medikation nur nach sorgfältiger Abwägung der individuellen Bedürfnisse der PatientInnen erfolgen.</p> <p>Bei der Anpassung der HF-Medikation ist dabei auch stets auf die Verträglichkeit und potenzielle Gegenanzeigen zu achten und unter</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>sorgfältiger Abwägung eine Therapieumstellung und/oder Dosisanpassung vorzunehmen, insofern diese angezeigt ist, insbesondere wenn PatientInnen weiterhin symptomatisch sind oder bestimmte Medikationen nicht tolerieren. Bestimmte Medikamente können aufgrund von Kontraindikationen und Unverträglichkeiten bei einigen PatientInnen nicht indiziert sein (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).</p> <p>Beispielsweise sollte bei einem niedrigen Blutdruck keine Auftitrierung von RAAS-Hemmern erfolgen, da diese Substanzen den Blutdruck weiter senken können (AbZ-Pharma GmbH, 2020). Auch bei einer Therapieinitiierung mit Sacubitril/Valsartan (ARNI) sollte aufgrund der derzeit bestehenden Unsicherheiten bei Sacubitril/Valsartan bezüglich der Langzeitverträglichkeit und des Nebenwirkungsprofils besonders auf Kontraindikationen und Unverträglichkeiten geachtet werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019; G-BA, 2020). Bei PatientInnen mit niedrigem Blutdruck, sowie bei PatientInnen mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte eine Therapie mit ARNI sorgfältig abgewogen werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).</p> <p>Generell sollte beachtet werden, dass es sich bei den in den Leitlinien genannten Herzinsuffizienz-Standard-Medikamenten und -Zieldosen in der Regel um die zugelassenen Maximaldosen handelt. Bei allen Herzinsuffizienz-PatientInnen sollte eine individuelle Abwägung hinsichtlich der Gabe bestimmter Medikamente sowie auch der Dosierung dieser Medikamente so weit in Richtung Zieldosis</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>vorgenommen werden, dass das Verhältnis zwischen Nebenwirkungen und zusätzlichem Nutzen für die PatientInnen optimal ausbalanciert ist. Die auf diese Weise erreichte optimierte Dosis der HF-Medikation kann dabei auch deutlich unterhalb der zugelassenen Maximaldosis, d.h. der Zieldosis, liegen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).</p> <p>Generell ist darauf hinzuweisen, dass viele relevante Herzinsuffizienzleitlinien sich aktuell in der Überarbeitung befinden und hinsichtlich des aktuellen Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse angepasst werden. Gemäß den aktuelleren Therapieempfehlungen und Konsensuspapieren zur Behandlung der Herzinsuffizienz (Rosano et al., 2020; Seferovic et al., 2020; Maddox et al., 2021; McMurray & Packer, 2021) besteht keine Notwendigkeit vor einer Therapieinitiierung mit Dapagliflozin zunächst alle empfohlenen medikamentösen Maßnahmen (inklusive ARNI) auszuschöpfen, wenn PatientInnen weiterhin symptomatisch bleiben. Aktuelle Therapieempfehlungen empfehlen den Einsatz von Dapagliflozin zusätzlich zur bestehenden HF-Medikation, wenn PatientInnen weiterhin symptomatisch sind, entlang des gesamten Therapiespektrums der Herzinsuffizienz (Rosano et al., 2020; Maddox et al., 2021; McMurray & Packer, 2021).</p> <p>Das bestätigt sich auch durch die Ergebnisse der DAPA-HF-Studie, in der gezeigt wurde, dass Dapagliflozin einen positiven additiven Effekt als zusätzliche Medikation hat, der unabhängig von der Vortherapie der Herzinsuffizienz zu Studienbeginn besteht (vgl. hierzu Modul 4, Abschnitt</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>4.3.1). Dies ist medizinisch eindeutig durch den unterschiedlichen Wirkmechanismus, im Vergleich zu den anderen HF Medikamenten, zu erklären.</p> <p>Dapagliflozin zeigt in der gesamten HF-Population einschließlich besonders vulnerabler älterer PatientInnen und bei PatientInnen mit beeinträchtigter Nierenfunktion, bei denen die Auftitrierung bzw. Anpassung anderer HF-Medikation nicht immer angezeigt ist, einen positiven Effekt hinsichtlich der Reduktion der Gesamtmortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit (Seferovic et al., 2020).</p> <p>Fazit: Die Anforderungen an eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz, insbesondere die Umsetzung einer optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz, erfolgte in der DAPA-HF Studie im Einklang mit den jüngsten wissenschaftlichen Erkenntnissen und bestehenden Therapieempfehlungen, sowie unter Berücksichtigung von potenziellen Unverträglichkeiten und Kontraindikationen der behandelten PatientInnen.</p> <p><i>ARNI als Teil der Hintergrundtherapie / Therapiewechsel auf ARNI</i></p> <p>Entgegen der vom IQWiG hervorgebrachten Unsicherheit hinsichtlich des Anteils an PatientInnen, die auf eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan umgestellt wurden, zeigen Analysen der DAPA-HF Studie, dass bei allen</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>patientenrelevanten Endpunkten mit statistisch signifikanten Unterschieden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit die positiven Effekte zugunsten von Dapagliflozin+SoC auch unabhängig von der Vortherapie mit ARNI als Teil der Hintergrundtherapie vorliegen. Für die bereits im Rahmen des Dossiers eingereichten Analysen zeigt sich lediglich bei einem einzigen Endpunkt (KCCQ: Domäne Symptom-Häufigkeit) von insgesamt 88 betrachteten Wirksamkeits- sowie Sicherheitsanalysen eine Effektmodifikation (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.2).</p> <p><i>Subgruppenanalysen nach Vortherapie mit ARNI</i></p> <p>Für die Subgruppenanalysen für das Merkmal ARNI zeigten sich für keine der patientenrelevanten Endpunkte mit statistisch signifikanten Unterschieden zugunsten von Dapagliflozin+SoC Effektmodifikationen.</p> <p>Auch für die Gesamtmortalität, den kardiovaskulären Tod, die Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz, der Verbesserung des KCCQ-OSS um 5 Punkte sowie die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigen sich konsistente Effekte unabhängig von der Vortherapie mit ARNI (siehe Abbildung 1, Abbildung 2 und Tabelle 1). Die Effektschätzer waren für beide Subgruppen jeweils gleichgerichtet zugunsten von Dapagliflozin+SoC.</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>Auf Basis der vorliegenden, konsistenten Effekte über alle Endpunkte hinweg sind die für die gesamte Studienpopulation beobachteten Ergebnisse auch für PatientInnen unabhängig von der Vortherapie mit ARNI gültig. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit den jüngsten wissenschaftlichen Erkenntnissen und Therapieempfehlungen, die Dapagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie, unabhängig vom Vorliegen einer Therapie mit ARNI, zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion empfehlen (Maddox et al., 2021; McMurray & Packer, 2021).</p> <p><i>ARNI im deutschen Versorgungsalltag</i></p> <p>Auswertungen zum Versorgungskontext von Herzinsuffizienz-PatientInnen in Deutschland zeigen, dass die in der DAPA-HF Studie beobachteten Anteile von Sacubitril/Valsartan vergleichbar sind mit den tatsächlichen Verordnungen in Deutschland: Eine Analyse des Wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) zeigt, dass bei GKV-PatientInnen mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) der Anteil an PatientInnen, die mit Sacubitril/Valsartan behandelt wurden, für das Jahr 2017 bei 2,0%, für 2018 bei 3,2% und für das Jahr 2019 bei 5,0% lag (WIG2 GmbH, 2021).</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>Diese Ergebnisse werden bestätigt durch eine aktuelle Analyse von Verordnungsdaten (IMS® Disease Analyzer) von IQVIA (IQVIA, 2020). Hier zeigt sich ein Anstieg des Anteils an Herzinsuffizienz-PatientInnen (mit und ohne Diabetes), die neben anderen medikamentösen Therapieoptionen der Herzinsuffizienz auch mit ARNI therapiert werden, von 2,3% im Januar 2019 auf 5,3% im Dezember 2020. Für PatientInnen mit Herzinsuffizienz (ohne Diabetes) lag der Anteil von ARNI als Teil der medikamentösen Therapieoptionen der Herzinsuffizienz bei 2,5% im Januar 2019 und 5,9% im Dezember 2020. Diese Zahlen sind vergleichbar mit den Analyseergebnissen des WIG2.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Umsetzung der optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz in der DAPA-HF Studie entspricht den aktuellen Therapieempfehlungen und Leitlinienvorgaben zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Zudem zeigen sich anhand von Daten aus dem deutschen Versorgungskontext vergleichbare Anteile für den Einsatz von Sacubitril/Valsartan (ARNI) im Vergleich zur DAPA-HF Studie. Insgesamt zeigten sich in der DAPA-HF Studie konsistente Effekte unabhängig von der Vortherapie mit ARNI. Die PatientInnen der DAPA-HF Studie wurden unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Disposition, im Einklang mit den aktuellen</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>Therapieempfehlungen, und unter Berücksichtigung von Kontraindikationen und Unverträglichkeiten, optimal therapiert. Die Umsetzung der zVT in der DAPA-HF Studie ist damit adäquat. Für das Zusatznutzenausmaß kann sowohl auf Endpunktebene als auch auf Gesamtstudienebene eine Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgen (siehe hierzu u.a. Abschnitt 2 und 5 der Stellungnahme).</p>	
S. 34 Z. 3 ff	<p>2. Subgruppeninteraktion nach NYHA-Klasse beim Endpunkt Gesamtmortalität</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion durch das Merkmal Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klasse.</i></p> <p><i>Für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klasse II zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klasse II ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.“</i></p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie DAPA-HF ergeben sich für Dapagliflozin statistisch signifikante positive Effekte in allen Endpunktkategorien: Mortalität (Gesamtmortalität 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 Gesamtmortalität und auch der kardiovaskulären Mortalität ist zu beachten, dass nur bei Patientinnen und Patienten mit NYHA-Klasse II, d. h. mit leichten Einschränkungen der</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>Position von AstraZeneca:</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtmortalität leitet das IQWiG für PatientInnen der NYHA-Klasse II einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dapagliflozin+SoC ab. Für PatientInnen der NYHA-Klassen III/IV sieht das IQWiG für den Endpunkt Gesamtmortalität keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin+SoC.</p> <p>Auf Basis der unter Punkt 1 beschriebenen, adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann sowohl auf Endpunktebene als auch auf Gesamtstudienebene eine Quantifizierung des Zusatznutzen von Dapagliflozin erfolgen. Für den Endpunkt Gesamtmortalität ergibt sich bei getrennter Betrachtung der Populationen nach dem NYHA-Status zu Studienbeginn für PatientInnen mit NYHA-Klasse II ein deutlich positiver Effekt, der vom Zusatznutzenausmaß als erheblich zu bewerten ist (HR [95% KI]: 0,64 [0,51; 0,80]; p-Wert: <0,0001).</p> <p>Generell ist bei den meisten PatientInnen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz im Versorgungsalltag eine NYHA II-Klassifizierung zu beobachten (Crespo-Leiro et al., 2016; Chioncel et al., 2017; Fröhlich et al., 2019). In der DAPA-HF Studie hatten zu Studienbeginn 67,7% der PatientInnen der Dapagliflozin+SoC-Gruppe bzw. 67,4% der Placebo+SoC-Gruppe zu Studienbeginn eine NYHA II-Klassifizierung.</p>	<p>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 <i>alltäglicher</i> körperlicher Belastung) und NYHA-Klasse III (Beschwerden bei <i>geringer</i> 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.</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>Das Therapieziel besteht darin PatientInnen von Herzinsuffizienzbedingten Symptomen zu befreien bzw. diese abzumildern und PatientInnen so in den Bereich NYHA I oder II zu bekommen. Insgesamt waren 86,5% der PatientInnen in Dapa-HF zu zumindest einem Zeitpunkt der NYHA Klasse II zugeordnet. Der in DAPA-HF gezeigte Mortalitätsvorteil (36%ige relative Risikoreduktion) ist bei Betrachtung der PatientInnen, die zu Baseline als NYHA II eingestuft wurden, als erheblich zu bewerten.</p> <p>Gleichzeitig zeigen sich auch für eine Reihe von zusätzlichen Endpunkten bei den PatientInnen der Dapa-HF Studie ausschließlich patientenrelevante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin für die Gesamtpopulation in den Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit. Für weitere Endpunkte besteht in der Gesamtbetrachtung auf Gesamtpopulationsebene ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen, der insbesondere auf Basis der statistisch signifikanten Reduktion der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (erheblicher Zusatznutzen), der notfallmäßigen Arztkontakte (beträchtlicher Zusatznutzen), der Lebensqualitätsverbesserung (KCCQ-OSS) (beträchtlicher Zusatznutzen) und der bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere der statistisch signifikanten Reduktion von schwerwiegenden und schweren UE, sowie der UESI zu</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>schwerwiegenden und schweren renalen Ereignisse (Zusatznutzenausmaß jeweils beträchtlich) beruht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die Gesamtmortalität zeigt sich bei PatientInnen mit NYHA-Klasse II ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%KI]: 0,64 [0,51; 0,80]). Dies entspricht einer 36%igen relativen Risikoreduktion zusätzlich zu einer bereits gemäß Leitlinien patientenindividuell optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz. Dies stellt eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer und somit eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.</p> <p>Für die weiteren Endpunkte der DAPA-HF Studie wird auf Basis der Gesamtpopulation ein Beleg für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet. Dies begründet sich insbesondere auf den ausschließlich positiven Effekten zugunsten von Dapagliflozin bei den folgenden Endpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none">- Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (HR: 0,70 [0,59; 0,83]; p<0,0001);- Notfallmäßige Arztkontakte aufgrund von Herzinsuffizienz (HR: 0,43 [0,20; 0,90]; p=0,0213);	

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"> - Verschlechterung der HF-Symptomatik mit anhaltender Therapieintensivierung (HR: 0,74 [0,63; 0,87]; p=0,0003); - Renale Morbidität (Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels) (HR: 0,55 [0,38; 0,80]; p=0,0014); - Gesamthospitalisierungen (RR: 0,88 [0,82; 0,95]; p=0,0015); - Neudiagnose von Typ 2-Diabetes (RR: 0,69 [0,51; 0,94]; p=0,0200); - Patientenberichtete, gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> o KCCQ-OSS Verbesserung um >5 Punkte: RR: 1,08 [1,02; 1,14]; p=0,0092; o KCCQ-OSS Verschlechterung um >5 Punkte: RR: 0,83 [0,76; 0,92]; p=0,0004; o KCCQ-OSS Verbesserung um >10 Punkte: RR: 1,13 [1,06; 1,21]; p=0,0005; o KCCQ-OSS Verschlechterung um >10 Punkte: RR: 0,85 [0,75; 0,96]; p=0,0110; o KCCQ-OSS Verbesserung um >15 Punkte: RR: 1,10 [1,03; 1,18]; p=0,0061; 	

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"> ○ KCCQ-OSS Verschlechterung um >15 Punkte: RR: 0,91 [0,78; 1,06]; p=0,2116; - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (unter Ausschluss von Krankheits-Folgekomplikationen) (RR: 0,90 [0,83; 0,99]; p=0,0252); - Schwere unerwünschte Ereignisse (unter Ausschluss von Krankheits-Folgekomplikationen) (RR:0,86 [0,76; 0,99]; p=0,0327); - Schwerwiegende renale Ereignisse (RR: 0,59 [0,39; 0,87]; p=0,0080), sowie schwere renale Ereignisse (RR: 0,57 [0,36; 0,91]; p=0,0172); - SUE nach SOC und PT: <ul style="list-style-type: none"> ○ SOC Herzerkrankungen (RR: 0,82 [0,74; 0,91]; p<0,0001), PT: Herzinsuffizienz (RR: 0,75 [0,64; 0,87]; p=0,0001) und PT: Tachykardie ventrikulär (RR: 0,63 [0,41; 0,96]; p=0,0334); ○ SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (RR: 0,65 [0,47; 0,90]; p=0,0096); ○ SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (RR: 0,66 [0,47; 0,92]; p=0,0155), PT: Akute Nierenschädigung (RR: 0,50 [0,30; 0,82]; p=0,0063). 	

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>Für alle der zuvor genannten patientenrelevanten Endpunkte zeigen sich ausschließlich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin in der Gesamtpopulation der DAPA-HF Studie. In der Gesamtschau ergibt sich für Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), einer optimierten Standardtherapie, ein Beleg für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen in der Gesamtpopulation. Für PatientInnen mit NYHA II-Klassifizierung ist der Zusatznutzen von Dapagliflozin auf Basis der Reduktion der Gesamtmortalität sogar als erheblich (Beleg) einzustufen.</p>	
<p>S. 23 Z. 12 ff</p>	<p>3. Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten (PRO)</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„Der pU legt für die Endpunktkategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität Ergebnisse der Instrumente EQ-5D VAS, PGIC, PGIS und KCCQ vor. Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten sind nicht verwertbar, da sich für diese Endpunkte nicht erklärte Diskrepanzen hinsichtlich der in die Auswertung eingehenden Patientinnen und Patienten zeigen. [...]</i></p> <p><i>Der pU erklärt die Diskrepanz zwischen den Rückläufen zu Monat 24 und Patientinnen und Patienten unter Risiko zu Monat 24 in Modul 4 A nicht.</i></p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)</i></p> <p>Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen die Ergebnisse des Fragebogens KCCQ vor.</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><i>Die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten sind daher nicht verwertbar.“</i></p> <p>Position von AstraZeneca:</p> <p>Die Studie Dapa-HF war ereignisgetrieben. Das Studienende wurde eingeleitet, nachdem die vorher festgelegte Anzahl an Ereignissen hinsichtlich des primären Endpunktes erreicht worden war. Alle randomisierten PatientInnen sollten danach sobald wie möglich, jedoch nicht später als 6 Wochen zur Studienabschlussvisite erscheinen. Um zu gewährleisten, dass die erfassten Daten der Studienabschlussvisite einer Visite zugeordnet werden konnten, wurde das Zeitfenster, in dem die Visite samt Rücklauf des Fragebogens erfolgen konnte, gemäß Studienprotokoll breit definiert.</p> <table border="1" data-bbox="293 1086 1167 1353"> <thead> <tr> <th>Visite</th> <th>Möglicher Zeitraum</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Visite 2 (Randomisierung)</td> <td>≤Tag 1</td> </tr> <tr> <td>Visite 5 (4 Monate)</td> <td>Tag 2-180</td> </tr> <tr> <td>Visite 6 (8 Monate)</td> <td>Tag 181-300</td> </tr> <tr> <td>Visite 7 (12 Monate)</td> <td>Tag 301-420</td> </tr> </tbody> </table>	Visite	Möglicher Zeitraum	Visite 2 (Randomisierung)	≤Tag 1	Visite 5 (4 Monate)	Tag 2-180	Visite 6 (8 Monate)	Tag 181-300	Visite 7 (12 Monate)	Tag 301-420	<p>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 (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.</p> <p>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 Einschränkung, soziale Einschränkung und psychische Lebensqualität) legt der pharmazeutische Unternehmer keine Responderanalysen vor.</p> <p>Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine</p>
Visite	Möglicher Zeitraum											
Visite 2 (Randomisierung)	≤Tag 1											
Visite 5 (4 Monate)	Tag 2-180											
Visite 6 (8 Monate)	Tag 181-300											
Visite 7 (12 Monate)	Tag 301-420											

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)		
	<table border="1" data-bbox="291 531 1167 580"> <tr> <td data-bbox="291 531 728 580">Visite 10 (24 Monate)</td> <td data-bbox="728 531 1167 580">Tag 421-780</td> </tr> </table> <p data-bbox="291 598 1243 774">Von 3089 PatientInnen, die für den KCCQ einen gültigen Wert für den Visite-10-Zeitraum aufwiesen, hatten 2742 PatientInnen (88,8%) in diesem Zeitraum ihre Studienabschlussvisite (AstraZeneca GmbH, 2021b). Die herangezogene Visite für die Analysen lag dementsprechend meist vor dem tatsächlichen Tag 720 (Monat 24).</p> <p data-bbox="291 790 1243 965">Ereignisse und Zensierungen hinsichtlich der Ereigniszeitanalysen wurden dagegen mit dem genauen Tag erfasst. Unterschiede zwischen der Rücklaufquote und den PatientInnen unter Risiko sind somit erklärbar und haben keinen Einfluss auf die Validität und das Verzerrungspotenzial der patientenberichteten Endpunkte.</p> <p data-bbox="291 981 1243 1157">Für das MMRM wurden alle PatientInnen berücksichtigt, die einen Wert zu Studienbeginn sowie mindestens einen Wert zu einem weiteren beliebigen Zeitpunkt aufwiesen. Dies sind für den KCCQ 89,5% der PatientInnen im Dapagliflozin+SoC-Arm, bzw. 88,2% im Placebo+SoC-Arm und für den EQ-VAS 88,3% bzw. 87,1%.</p> <p data-bbox="291 1173 1243 1380">In die Responderanalysen gehen alle PatientInnen ein, die einen vorhandenen Wert zu Studienbeginn hatten (bzw. zu einem beliebigen Zeitpunkt hinsichtlich des PGIC). Dies sind für den KCCQ 94,1% der PatientInnen im Dapagliflozin+SoC-Arm, bzw. 93,2% im Placebo+SoC-Arm, für den PGIC 91,2% bzw. 90,3% und für den PGIS 94,3% bzw. 93,3%. Sowohl für Lebende als auch für Verstorbene wurde der zuletzt erhobene</p>	Visite 10 (24 Monate)	Tag 421-780	<p data-bbox="1276 531 2072 707">Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei <i>post hoc</i> durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden.</p> <p data-bbox="1276 722 2072 965">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.</p>
Visite 10 (24 Monate)	Tag 421-780			

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>Wert berücksichtigt (LOCF). Dieses Vorgehen wurde vom G-BA auch in der Bewertung zu Sacubitril/Valsartan anerkannt (G-BA, 2016).</p> <p>Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC hinsichtlich KCCQ-OSS und KCCQ-TSS zeigt sich neben der im Dossier betrachteten, und generell validierten Relevanzschwelle für eine Veränderung von ≥ 5 Punkten auch bei Betrachtung der Responderschwellen ≥ 10 Punkte sowie ≥ 15 Punkte (siehe Tabelle 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • KCCQ-OSS (Anteil an PatientInnen mit einer Verbesserung um 10 Punkte): RR [95%-KI]: 1,13 [1,06; 1,21]; p-Wert: 0,0005. • KCCQ-OSS (Anteil an PatientInnen mit einer Verbesserung um 15 Punkte): RR [95%-KI]: 1,10 [1,03; 1,18] ; p-Wert: 0,0061. • KCCQ-TSS (Anteil an PatientInnen mit einer Verbesserung um 10 Punkte): RR [95%-KI]: 1,11 [1,05; 1,18] ; p-Wert: 0,0003. • KCCQ-TSS (Anteil an PatientInnen mit einer Verbesserung um 15 Punkte): RR [95%-KI]: 1,11 [1,05; 1,18] ; p-Wert: 0,0002. • KCCQ-OSS (Anteil an PatientInnen mit einer Verschlechterung um 10 Punkte): RR [95%-KI]: 0,85 [0,75; 0,96] ; p-Wert: 0,0110. • KCCQ-OSS (Anteil an PatientInnen mit einer Verschlechterung um 15 Punkte): RR [95%-KI]: 0,91 [0,78; 1,06] ; p-Wert: 0,2116. 	

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">• KCCQ-TSS (Anteil an PatientInnen mit einer Verschlechterung um 10 Punkte): RR [95%-KI]: 0,85 [0,76; 0,96] ; p-Wert: 0,0088.• KCCQ-TSS (Anteil an PatientInnen mit einer Verschlechterung um 15 Punkte): RR [95%-KI]: 0,82 [0,70; 0,95] ; p-Wert: 0,0086. <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkte können vollumfänglich zur Ableitung des Zusatznutzen von Dapagliflozin herangezogen werden.</p> <p>Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC hinsichtlich des KCCQ-OSS und KCCQ-TSS zeigt sich neben der im Dossier betrachteten und generell validierten Relevanzschwelle für eine Veränderung von ≥ 5 Punkten ebenfalls bei Betrachtung der Responderschwellen ≥ 10 Punkte sowie ≥ 15 Punkte. Dies stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens für PatientInnen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz dar. Für die patientenberichtete, gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt auf Basis der Ergebnisse des KCCQ ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin+SoC.</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)
	Für den Anteil an PatientInnen ohne Verschlechterung im PGIS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 1,04 [1,01; 1,08]). Dies stellt eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen und damit eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen.	
S. 23 Z. 32 ff	<p>4. Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UE)</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„UEs (unabhängig vom Schweregrad) wurden in der Studie DAPA-HF nicht systematisch erhoben. Es wurden nur nicht schwerwiegende UEs erhoben, welche zum Therapieabbruch oder einer Dosisanpassung führten 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>	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.
S. 25	<i>Des Weiteren können die Nebenwirkungen nicht vollständig beurteilt werden, weil Angaben zu UEs unabhängig vom Schweregrad fehlen.</i>	

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)
Z. 15 ff	<p><i>Insgesamt können aufgrund dieser Einschränkungen für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.</i></p> <p>Position von AstraZeneca:</p> <p>Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse in der Studie Dapa-HF umfasste SUE, Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE, sowie eine Reihe von UE von besonderem Interesse (Volumenmangel, renale Ereignisse, schwere Hypoglykämien, Knochenbrüche, diabetische Ketoazidosen, UE, die zur Amputation führen, UE, die mit der Gefahr der Amputation einer unteren Extremität einhergehen, Fournier-Gangrän) und Ereignisse, die potenziell auch als Wirksamkeitsendpunkt erfasst wurden oder die zu einer Unterbrechung der Studienmedikation oder zu einer Dosisreduktion führten.</p> <p>Das Sicherheitsprofil von Dapagliflozin ist in früheren Studien umfassend bewertet worden. Die Erfassung der UE im Rahmen der DAPA-HF Studie wurde in enger Abstimmung mit den Zulassungsbehörden als ausreichend bewertet.</p>	<p>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 %).</p> <p>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.</p> <p>Spezifische UEs <i>Harnwegsinfektion, Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Diabetische Ketoacidose</i> Im Detail zeigten sich bei den spezifischen UE Harnwegsinfektion (PT¹⁴) und Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC¹⁵) traten jeweils nur bei wenigen Patientinnen und Patienten auf (≤ 2,0 %).</p>

14 PT: bevorzugter Begriff
15 SOC: Systemorganklasse

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>Aus den Daten der Studie Dapa-HF ergeben sich ebenfalls keine neuen Sicherheitssignale. Insbesondere das SUE-Sicherheitsprofil unterscheidet sich in keinerlei substanzieller Weise bei PatientInnen mit und ohne Diabetes (EMA, 2020). Im Rahmen der Sicherheitsanalysen der DAPA-HF Studie konnten für Dapagliflozin hinsichtlich der statistisch signifikanten Effekte ausschließlich positive Effekte, insbesondere die Reduktion von SUE, schweren UE, schwerwiegenden und schweren renalen UE, sowie einer Reihe von SUE nach SOC/PT zugunsten von Dapagliflozin gezeigt werden (vgl. hierzu Abschnitt 2 und 5 der vorliegenden Stellungnahme).</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 Dapa-HF erhobenen UE die Zulassung für Herzinsuffizienz empfohlen und keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt (EMA, 2020).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Erfassung der UE im Rahmen der DAPA-HF Studie stellt eine ausreichende Dokumentation der Sicherheit dar. Infolgedessen hat auch die EMA auf Basis der in der Studie Dapa-HF erhobenen UE die Zulassung für Herzinsuffizienz empfohlen (EMA, 2020).</p> <p>Im Übrigen zeigen sich im Rahmen von Sicherheitsanalysen der DAPA-HF Studie hinsichtlich der statistisch signifikanten Effekte ausschließlich</p>	<p>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.</p> <p><i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i></p> <p>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 Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums auf. Die Ergebnisse sind statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Dapagliflozin.</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>positive Effekte zugunsten von Dapagliflozin, insbesondere die Reduktion von SUE, schweren UE, schwerwiegenden und schweren renalen UE, sowie einer Reihe von SUE nach SOC/PT.</p> <p>Für die Gesamtrate der schwerwiegenden UE (RR: 0,90 [0,83; 0,99]; p=0,0252), sowie der schweren UE (RR [95%-KI]: 0,86 [0,76; 0,99]) unter Ausschluss von Krankheits-Folgekomplikationen zeigen sich jeweils statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC. Dies stellt eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Es ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Bei den vollständig erfassten schwerwiegenden (RR [95%-KI]: 0,59 [0,39; 0,87]) und schweren renalen Ereignissen (RR [95%-KI]: 0,57 [0,36; 0,91]) zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC. Der Behandlungsvorteil hinsichtlich der renalen Ereignisse zeigt sich zudem durch die Beobachtung, dass auch die Hospitalisierungen aufgrund der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (2,1% vs. 3,3%) und auch für die SUE PT akute Nierenschädigung (1,0% vs. 1,9%) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin gezeigt werden konnten. Für die schwerwiegenden SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (RR [95%-KI]: 0,66 [0,47; 0,92]) sowie PT Akute Nierenschädigung (RR [95%-KI]: 0,50 [0,30; 0,82]) zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile</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>zugunsten von Dapagliflozin+SoC. Diese positiven Effekte auf renale Parameter zeigen sich auch für den Effektivitätseindpunkt Zeit bis zur Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels in der DAPA-HF-Studie sowie auch in anderen Studien zu Dapagliflozin, wie z. B. den Studien DECLARE-TIMI-58 (Wiviott et al., 2019) und DAPA-CKD (Heerspink et al., 2020). In der Studie DAPA-CKD zeigte sich eine deutliche Reduktion des primären kombinierten Endpunkts aus Verringerung der eGFR um $\geq 50\%$, Nierenerkrankung im Endstadium und renalem oder kardiovaskulärem Tod (39%ige relative Risikoreduktion). Die Studie DAPA-CKD wurde frühzeitig aufgrund überwältigender Effektivität beendet.</p> <p>Die im Rahmen von DAPA-HF gezeigte Reduktion renaler unerwünschter Ereignisse stellt eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für die schwerwiegenden sowie schweren renalen Ereignisse ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Des Weiteren zeigen sich auch für die SUE nach SOC/PT der SOC Herzerkrankungen (RR: 0,82 [0,74; 0,91]; $<0,0001$), sowie für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (RR: 0,65 [0,47; 0,90]; 0,0096) jeweils beträchtliche Zusatznutzen von Dapagliflozin+SoC.</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. 21 Z. 5 ff	<p>5. Nichtberücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte</p> <p>Position des IQWiG: <i>„In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen: [...] Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.“</i></p> <p>Position von AstraZeneca: Das IQWiG berücksichtigt die folgenden, weiteren Endpunkte, die im Rahmen der DAPA-HF Studie erfasst wurden, nicht in seiner Nutzenbewertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten notfallmäßigen Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz • Renale Morbidität (Zeit bis zur Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels) • Anteil an PatientInnen mit Hospitalisierung aus jeglichem Grund 	<p><i>zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten notfallmäßigen Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz“</i></p> <p>Der Endpunkt wird nicht <i>per se</i> als patientenrelevant erachtet. Patientenrelevante Endpunkte, die sich aus diesem Endpunkt ergeben sind z. B. Symptome einer Herzinsuffizienz oder Hospitalisierung.</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)
	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil an PatientInnen mit einer Neudiagnose von Typ-2-Diabetes bei PatientInnen ohne Typ-2-Diabetes zu Studienbeginn • UESI: Renale Ereignisse; SUE SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege; PT: Akute Nierenschädigung • SUE SOC Herzerkrankungen, PT Herzinsuffizienz, sowie PT Tachykardie <p>Zeit bis zum ersten notfallmäßigen Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz</p> <p>Ambulante Notfallbehandlungen aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik gehen mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko einher (Okumura et al., 2016). Daher schlagen die Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative (SCTI) und die Food and Drug Administration (FDA) vor, auch notfallmäßige Arztkontakte aufgrund von Herzinsuffizienz in klinischen Studien zu erfassen (Hicks et al., 2018). Der Endpunkt wurde in der Studie DAPA--HF gemäß den CDISC-Kriterien (Hicks et al., 2018) erhoben. Diese Kriterien waren hinsichtlich der Symptomatik für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und für notfallmäßigen Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz identisch. Der Patient musste unter neuen oder</p>	<p><i>zum Endpunkt „Renale Morbidität“</i></p> <p>Die renale Morbidität wurde über einen kombinierten Endpunkt erfasst, welcher sich aus den Einzelendpunkten anhaltende eGFR¹⁶-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.</p> <p><i>zum Endpunkt „Gesamthospitalisierung“</i></p> <p>Beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ trat in der Studie DAPA-HF statistisch signifikant weniger Hospitalisierungen im Dapagliflozin- im Vergleich zum Kontrollarm auf.</p> <p><i>zum Endpunkt „Anteil an PatientInnen mit einer Neudiagnose von Typ-2-Diabetes bei PatientInnen ohne Typ-2-Diabetes zu Studienbeginn“</i></p> <p>Der Endpunkt wird nicht <i>per se</i> als patientenrelevant erachtet.</p>

16 eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

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>verschlechterten Symptomen leiden, die Verschlechterung musste mindestens durch zwei körperliche Untersuchungen oder durch eine körperliche Untersuchung und einen Laborbefund objektiv nachgewiesen sein, und es musste eine Behandlung der sich verschlechternden Herzinsuffizienz-Symptomatik erforderlich sein, die über eine ausschließliche Erhöhung der Dosis oraler Diuretika hinausgeht (AstraZeneca GmbH, 2017). Die Schwere der Ereignisse ist aufgrund der zugrundeliegenden Symptomatik vergleichbar mit den Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz und daher gleichermaßen patientenrelevant.</p> <p>Für die Zeit bis zum ersten notfallmäßigen Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,43 [0,20; 0,90]). Dies stellt eine 56%ige relative Risikoreduktion auf Basis der Gesamtpopulation dar und ist als Abschwächung schwerwiegender Symptome und damit einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens zu bewerten. Es ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Hospitalisierung aus jeglichem Grund</p> <p>Ein stationärer Krankenhausaufenthalt stellt für die PatientInnen eine einschneidende Maßnahme dar und macht eine Teilnahme an</p>	<p>Zu Unerwünschten Ereignissen siehe Ausführungen zum vorherigen Punkt.</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>Alltagsaktivitäten und dem sozialen Leben unmöglich. Dazu kommt, dass der Grund für eine Hospitalisierung in aller Regel eine deutliche Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ist. Das IQWiG hat diesen Endpunkt in bisherigen Nutzenbewertungen bereits als patientenrelevant eingestuft (IQWiG, 2012), ebenso wie der G-BA, der die Verminderung von Krankenhausaufenthalten als patientenrelevant betrachtet (G-BA, 2017; G-BA, 2018).</p> <p>Für den Anteil an PatientInnen mit Hospitalisierung aus jeglichem Grund zeigt sich in der DAPA-HF Studie ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,88 [0,82; 0,95]). Im Dapagliflozin+SoC-Arm traten insgesamt 1.636 und im Placebo+SoC-Arm 1.991 Hospitalisierungen auf. Die kumulierte Hospitalisierungsdauer über alle PatientInnen betrug im Dapagliflozin+SoC-Arm 20.471 Tage und im Placebo+SoC-Arm 24.116 Tage.</p> <p>Der durch Dapagliflozin gezeigte Vorteil hinsichtlich der Hospitalisierungen stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Renale Morbidität</p> <p>Die chronische Niereninsuffizienz ist mit einem erhöhten Risiko für Hospitalisierungen, kognitive Beeinträchtigungen, frühzeitigen</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>kardiovaskulär bedingten Tod und/oder einer verringerten Lebensqualität assoziiert (Hill et al., 2016). Hinzu kommt, dass einige der gegen Herzinsuffizienz eingesetzten Medikamente, wie ACE--Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker oder Diuretika die Nierenfunktion beeinträchtigen können (Ponikowski et al., 2016). Daher ist es von größter Wichtigkeit, einem Fortschreiten der Niereninsuffizienz entgegenzuwirken.</p> <p>Für die Zeit bis zur Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,55 [0,38; 0,80]). Das Serum-Kreatinin ist ein laboranalytischer Parameter der Nierenfunktion. Die Verdopplung des Serum-Kreatinin steht für eine deutliche Verschlechterung der Nierenfunktion.</p> <p>Dieser positiven Effekt auf renale Parameter zeigt sich auch für die SUE SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege und PT Akute Nierenschädigung in der DAPA-HF-Studie sowie auch in anderen Studien zu Dapagliflozin, wie z. B. den Studien DECLARE-TIMI-58 (Wiviott et al., 2019) und DAPA-CKD (Heerspink et al., 2020).</p> <p>Der unter Dapagliflozin in der DAPA-HF Studie gezeigte Effekt auf renale Parameter stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Die Vorteile hinsichtlich der Nierenfunktion werden auch anhand der vorliegenden Sicherheitsanalysen bestätigt (vgl. Seite 81). Es ergibt sich somit 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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Neudiagnose von Typ-2-Diabetes</p> <p>Etwa 80% der PatientInnen mit T2DM entwickeln im Laufe der Erkrankung mikro- und makrovaskuläre Komplikationen, wie chronische Herzinsuffizienz, KHK, arterielle Verschlusskrankheit, Herzinfarkt, Schlaganfall, diabetische Nephropathie bis hin zum Nierenversagen, Neuropathie oder Retinopathie mit drohender Erblindung (Häussler et al., 2010; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Savarese & Lund, 2017). Diese Folgeerkrankungen führen zu einer deutlichen Verminderung der Lebenserwartung (Manuel & Schultz, 2004). Bei T2DM-PatientInnen mit Herzinsuffizienz ist darüber hinaus auch das Risiko einer Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz deutlich höher und die Lebensqualität vermindert (Domanski et al., 2003; Cavender et al., 2015; Rawshani et al., 2018; Seferovic et al., 2018). Auch die Mortalität ist bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz und T2DM erhöht (Domanski et al., 2003; Seferovic et al., 2018). Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, insbesondere bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes unbedingt zu vermeiden.</p> <p>Für den Anteil an PatientInnen mit einer Neudiagnose von Typ-2-Diabetes bei PatientInnen ohne Typ-2-Diabetes zu Studienbeginn zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,69 [0,51; 0,94]). Dies stellt eine bisher nicht erreichte</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>deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>SUE nach SOC und PT</p> <p>Auch für die Ereignisse der SOC Herzerkrankungen (RR [95%-KI]: 0,82 [0,74; 0,91];p-Wert: <0,0001), für das PT Herzinsuffizienz (RR [95%-KI]: 0,75 [0,64; 0,87];p-Wert: 0,0001), und das PT Tachykardie ventrikulär (RR [95%-KI]: 0,63 [0,41; 0,96]), sowie die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (RR [95%-KI]: 0,66 [0,47; 0,92]; p-Wert: 0,0155) und das PT akute Nierenschädigung (RR [95%-KI]: 0,50 [0,30; 0,82]; p-Wert: 0,0063), zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC. Das Ausmaß des abgeleiteten Zusatznutzens ist hierbei in vielen Fällen als mindestens beträchtlich, für das PT Herzinsuffizienz sogar als erheblich einzustufen.</p> <p>UESI</p> <p>Wie oben beim Endpunkt renale Morbidität beschrieben ist es insbesondere bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz von größter Wichtigkeit, einem Fortschreiten der Niereninsuffizienz entgegenzuwirken.</p> <p>Bei den schwerwiegenden (RR [95%-KI]: 0,59 [0,39; 0,87]) sowie schweren renalen Ereignissen (RR [95%-KI]: 0,57 [0,36; 0,91]) zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC.</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>Diese positiven Effekte auf renale Parameter zeigen sich auch für den Effektivitätspunkt Zeit bis zur Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels in der DAPA-HF-Studie sowie auch in anderen Studien zu Dapagliflozin, wie z. B. den Studien DECLARE-TIMI-58 (Wiviott et al., 2019) und DAPA-CKD (Heerspink et al., 2020). In der Studie DAPA-CKD zeigte sich eine deutliche Reduktion des primären kombinierten Endpunkts aus Verringerung der eGFR um $\geq 50\%$, Nierenerkrankung im Endstadium und renalem oder kardiovaskulärem Tod (39%ige relative Risikoreduktion). Die Studie DAPA-CKD wurde frühzeitig aufgrund überwältigender Effektivität beendet.</p> <p>Die in der DAPA-HF Studie gezeigten, positiven Effekte auf die Niere stellen eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens dar. Für die schwerwiegenden sowie schweren renalen Ereignisse ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die folgenden Endpunkte werden neben den bereits vom IQWiG berücksichtigten Endpunkten zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen:</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">- Zeit bis zum ersten notfallmäßigen Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen- Zeit bis zur Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen- Anteil an PatientInnen mit Hospitalisierung aus jeglichem Grund: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen- Anteil an PatientInnen mit einer Neudiagnose von Typ-2-Diabetes: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen- Schwerwiegende sowie schwere renale Ereignisse: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen- SUE SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, sowie PT Akute Nierenschädigung: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen- SOC Herzerkrankungen: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen- PT Herzinsuffizienz: Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen- PT Tachykardie ventrikulär: Beleg für einen geringen Zusatznutzen <p style="text-align: center;">A.</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>Gesamtfazit</p> <p>Für alle der zuvor genannten patientenrelevanten Endpunkte zeigen sich ausschließlich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin in der Gesamtpopulation der DAPA-HF Studie. In der Gesamtschau ergibt sich für Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), einer optimierten Standardtherapie, ein Beleg für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen in der Gesamtpopulation auf Basis der Reduktion von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz, notfallmäßigen Arztkontakten, der Lebensqualitätsverbesserung (KCCQ), sowie der Reduktion von SUE und schweren UE (Gesamtraten, renale UE, sowie SOC/PT Herzerkrankungen, Erkrankungen der Nieren und Harnwege, sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums). Für PatientInnen mit NYHA II-Klassifizierung ist der Zusatznutzen von Dapagliflozin auf Basis der Reduktion der Gesamtmortalität sogar als erheblich (Beleg) einzustufen.</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. 25 Z. 18 ff	<p>6. Ableitung eines Belegs für den Zusatznutzen</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„Insgesamt können aufgrund dieser Einschränkungen für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. [...]</i></p> <p><i>Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber der optimierten Standardtherapie ableitet. Er begründet die Ableitung eines Belegs damit, dass die Studie DAPA-HF die in den Allgemeinen Methoden Version 6.0 zur Ableitung eines Belegs auf Grundlage 1 Studie beschrieben Anforderungen erfülle. [...]</i></p> <p><i>Für die Studie DAPA-HF ist unklar, ob alle Kriterien erfüllt sind. Der pU legt zum einen keine hinreichenden Daten vor, welche die Konsistenz der Effektschätzer für verschiedene Teilpopulationen für alle relevanten Endpunkte ausreichend begründet. Zum anderen sind Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten (EQ-5D VAS, PGIC, PGIS, KCCQ) nicht verwertbar. Daher können grundsätzlich in der vorliegenden Situation für</i></p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>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.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich sowohl für den Endpunkt „Gesamt mortalität“ 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.</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><i>diese Endpunkte keine Aussagen zur Konsistenz der Ergebnisse getroffen werden.“</i></p> <p>Position von AstraZeneca:</p> <p>Bei der Studie DAPA-HF handelt es sich um eine multizentrische (410 Zentren mit über 4.700 PatientInnen), randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. 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: HR: 0,74 [0,65; 0,85]; p-Wert:<0,0001 • Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz: HR: 0,70 [0,59; 0,83]; p-Wert: <0,0001 • Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz: HR: 0,75 [0,66; 0,85]; p-Wert: <0,0001 	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</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)
	<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz: HR: 0,75 [0,65; 0,85]; p-Wert: <0,0001 • Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz: HR: 0,75 [0,66; 0,85]; p-Wert: <0,0001 • Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik, die eine anhaltende Therapieintensivierung zur Folge hat: HR: 0,74 [0,63; 0,87]; p-Wert: 0,0003 • KCCQ-OSS: MWD: 1,87 [1,08; 2,66]; p-Wert: <0,0001 • KCCQ-TSS: MWD: 2,09 [1,27; 2,91]; p-Wert: <0,0001 • SOC: Herzerkrankungen (SUE): RR: 0,82 [0,74; 0,91]; p-Wert: <0,0001 • PT: Herzinsuffizienz (SUE): RR: 0,75 [0,64; 0,87]; p-Wert: 0,0001 <p>Bei vielen weiteren Endpunkten der Studie zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC mit einem p-Wert <0,01.</p> <p>Diese Effekte zeigen sich auch konsistent über die dargestellten Subgruppen.</p>	<p>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.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie DAPA-HF ergeben sich für Dapagliflozin statistisch signifikante positive Effekte in allen Endpunktkategorien: Mortalität (Gesamtmortalität 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 Gesamtmortalität 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</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>Unsicherheiten bezüglich der patientenberichteten Endpunkte konnten ebenfalls vollständig ausgeräumt werden (siehe Punkt 3).</p> <p>Für die multizentrische Studie DAPA-HF können aufgrund der hohen Patientenzahl (N=4744), der statistisch signifikanten und deutlich gleichgerichteten Ergebnisse, Aussagen abgeleitet werden, die gemäß IQWiG-Methodik auf Endpunktebene, sowie auf Gesamtstudienebene als Beleg zu werten sind (IQWiG, 2020).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die vorliegende Studie DAPA-HF erfüllt die Anforderungen der Allgemeinen Methoden Version 6.0 des IQWiG (IQWiG, 2020) vollständig. Die Studie DAPA-HF kann daher als Einzelstudie zur Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen auf Endpunktebene, sowie auf Gesamtstudienebene herangezogen werden.</p>	<p>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 <i>alltäglicher</i> körperlicher Belastung) und NYHA-Klasse III (Beschwerden bei <i>geringer</i> 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.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></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>Die Studie weist Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken</p> <p>Auf Basis der Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation bei der Gesamtmortalität und auch bei der ergänzend herangezogenen kardiovaskulären Mortalität lässt sich nicht ausschließen, dass Patientinnen und Patienten mit einer schweren 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</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>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.</p> <p>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.</p> <p>Vor dem Hintergrund dieser Unsicherheiten wird daher 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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 45 Z. 5	<p>7. Anteil der PatientInnen mit reduzierter Ejektionsfraktion</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„Der pU stellt 7 Publikationen mit Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion dar und geht schließlich auf Basis von 2 ausgewählten Publikationen davon aus, dass bei rund 68 % der Patientinnen und Patienten eine reduzierte Ejektionsfraktion vorliegt. Allerdings beinhaltet nur eine der beiden ausgewählten Publikationen Angaben zu deutschen Patientinnen und Patienten und diese stellen insgesamt mit 23 % nur einen verhältnismäßig kleinen Teil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dar. Die andere Publikation bezieht sich auf Daten aus Frankreich und Österreich. Da den vom pU dargestellten Publikationen aus anderen europäischen Ländern auch geringere Anteilswerte entnommen werden können (z. B. 56 % mit Bezug auf Schweden)], besteht Unsicherheit hinsichtlich des Anteils der</i></p>	<p>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.</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><i>Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion in Deutschland.“</i></p> <p>Position von AstraZeneca:</p> <p>AstraZeneca hält die Daten des repräsentativen europäischen Langzeitregister der ESC für Westeuropa (Chioncel et al., 2017), das mit Frankreich und Österreich zwei direkte Nachbarländer Deutschlands mit vergleichbaren Gesundheitssystemen einschloss, sowie aus der westeuropäischen Dreiländerregister-Analyse von Fröhlich et al. (Fröhlich et al., 2019), die ein deutsches Register einschloss, für am besten auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die dort ermittelten Anteile der HFrEF (ca. 68%) sind vergleichbar mit den Angaben einer niederländischen Studie, in der die HFrEF mit 66% angegeben wird (Brouwers et al., 2013). Alle drei schwedischen Studien (Koh et al., 2017; Savarese & Lund, 2017; Johansson et al., 2018) weisen einen etwas niedrigeren Anteil an HFrEF auf. Dies deutet darauf hin, dass sich Schweden in dieser Hinsicht von mitteleuropäischen Ländern unterscheidet und dass die Ergebnisse aus Schweden daher weniger gut auf Deutschland übertragbar sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</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)												
	Die ausgewählten Publikationen repräsentieren am besten den deutschen Versorgungskontext. Die verbleibende Restunsicherheit hinsichtlich des Anteils der PatientInnen mit HFrEF ist daher gering.													
S. 46 Z. 29	<p>8. Berechnung der Therapiekosten für Dapagliflozin</p> <p>Position des IQWiG: <i>„Der pU gibt als Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe den 01.10.2020 an. Die Angaben des pU zu den Kosten von Dapagliflozin stimmen jedoch für diesen Stand der Lauer-Taxe nicht vollständig mit den Angaben in der Lauer-Taxe überein: Der pU berücksichtigt einen Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V, dieser fällt allerdings zu diesem Stand der Lauer-Taxe nicht an..“</i></p> <p>Position von AstraZeneca: AstraZeneca hat die Angaben der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels sowie die Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels überprüft und ohne Berücksichtigung des Herstellerrabatts neu berechnet. Die Berechnungen wurden nur für das zu bewertende</p>	<p>Folgende Jahrestherapiekosten wurden ermittelt:</p> <p><u>Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion</u></p> <p>Jahrestherapiekosten:</p> <table border="1" data-bbox="1279 997 2063 1356"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Jahrestherapiekosten/Patient</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Zu bewertendes Arzneimittel:</td> </tr> <tr> <td>Dapagliflozin</td> <td>583,66 €</td> </tr> <tr> <td>+ optimierte Standardtherapie</td> <td>patientenindividuell unterschiedlich</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie:</td> </tr> <tr> <td>optimierte Standardtherapie</td> <td>patientenindividuell unterschiedlich</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient	Zu bewertendes Arzneimittel:		Dapagliflozin	583,66 €	+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich	Zweckmäßige Vergleichstherapie:		optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient													
Zu bewertendes Arzneimittel:														
Dapagliflozin	583,66 €													
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich													
Zweckmäßige Vergleichstherapie:														
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich													

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>Arzneimittel Dapagliflozin korrigiert. Auf eine detaillierte Darstellung der einzelnen Wirkstoffe der zVT sowie der Wirkstoffe zur Behandlung der Grunderkrankungen wird entsprechend der Bewertung des IQWiG aufgrund der Vielschichtigkeit des Anwendungsgebietes und der Vielzahl an möglichen Arzneimitteln verzichtet. Es wird davon ausgegangen, dass die entstehenden Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Berechnung der Jahrestherapiekosten ist in Tabelle 4 bis Tabelle 7 dargestellt. Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich auf 573,31 €.</p>	<p>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021)</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Anhang 1 – Ergebnistabellen

Tabelle 1: Ausgewählte Ergebnisse DAPA-HF nach Vortherapie mit ARNI zu Studienbeginn

Studie Subgruppe	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI]; p-Wert	Interaktions- p- Wert
Gesamtmortalität						
Gesamt	2373	276 (11,6)	2371	329 (13,9)	0,83 [0,71; 0,97] 0,0217	0,7417
Mit ARNI	250	24 (9,6)	258	27 (10,5)	0,91 [0,52; 1,57] 0,7257	
Ohne ARNI	2123	252 (11,9)	2113	302 (14,3)	0,82 [0,70; 0,97] 0,0217	
Kardiovaskulärer Tod						
Gesamt	2373	227 (9,6)	2371	273 (11,5)	0,82 [0,69; 0,98] 0,0294	0,8290
Mit ARNI	250	18 (7,2)	258	21 (8,1)	0,90 [0,48; 1,69] 0,7341	
Ohne ARNI	2123	209 (9,8)	2113	252 (11,9)	0,82 [0,68; 0,98] 0,0311	
KCCQ-OSS: Verbesserung um >5 Punkte						
Gesamt	2234	1129 (50,5)	2209	1010 (45,7)	RR: 1,08 [1,02; 1,14] 0,0092	0,2072
Mit ARNI	245	114 (46,5)	245	88 (35,9)	RR: 1,23 [1,00; 1,52] 0,0523	
Ohne ARNI	1989	1015 (51,0)	1964	922 (46,9)	RR: 1,06 [1,00; 1,13] 0,0378	
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz						
Gesamt	2373	231 (9,7)	2371	318 (13,4)	0,70 [0,59; 0,83] <0,0001	0,6938
Mit ARNI	250	29 (11,6)	258	46 (17,8)	0,65 [0,41; 1,04] 0,0701	
Ohne ARNI	2123	202 (9,5)	2113	272 (12,9)	0,71 [0,59; 0,85] 0,0002	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (unter Ausschluss von Folgekomplikationen)						

Gesamt	2368	659 (27,8)	2368	728 (30,7)	RR: 0,90 [0,83; 0,99] 0,0252	0,8335
Mit ARNI	250	77 (30,8)	258	90 (34,9)	RR: 0,88 [0,69; 1,13] 0,3313	
Ohne ARNI	2118	582 (27,5)	2110	638 (30,2)	RR: 0,91 [0,83; 1,00] 0,0436	
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care						

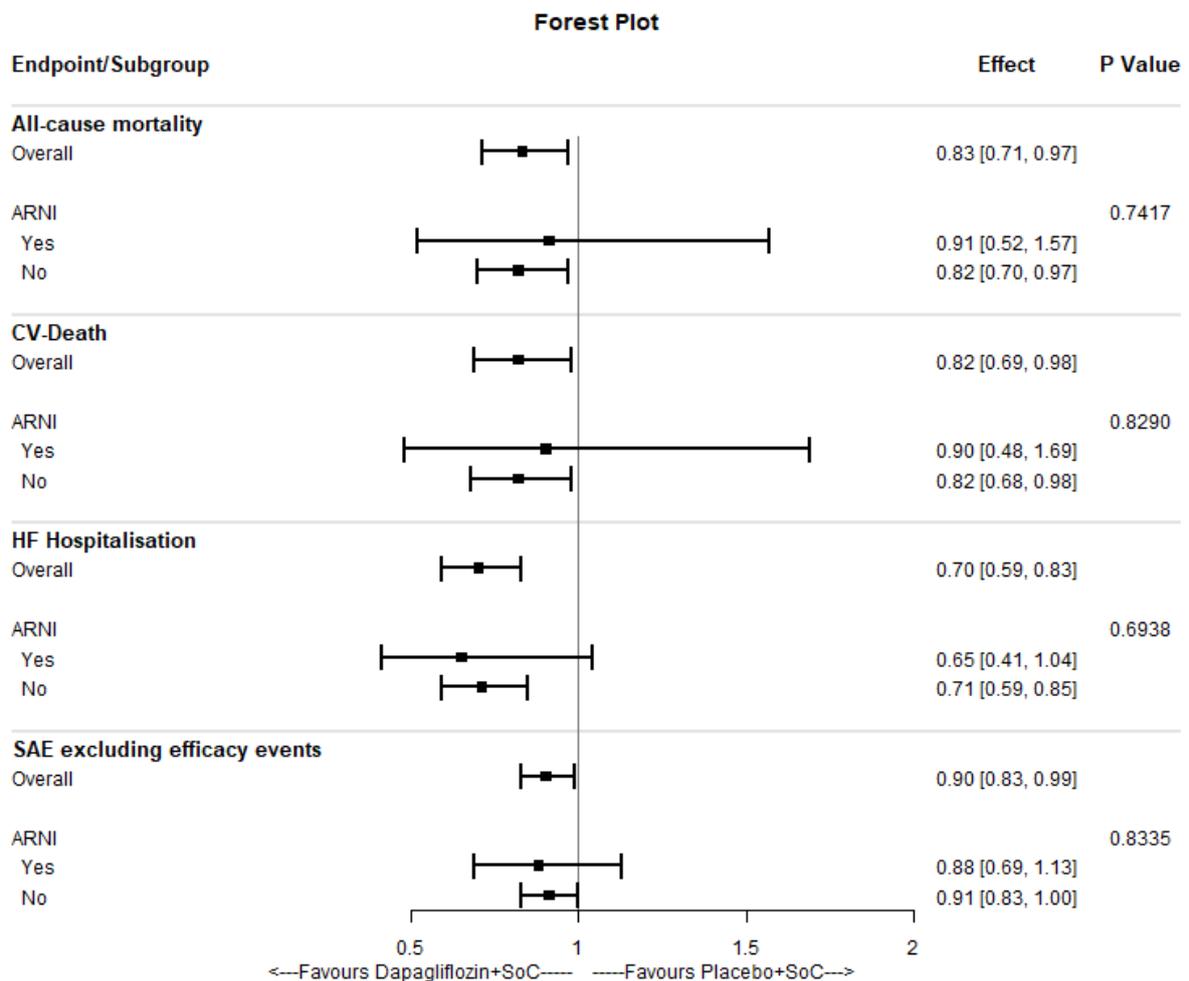


Abbildung 1: Forest Plot zu den Effekten nach Vortherapie mit ARNI für ausgewählte Mortalitäts-, Morbiditäts-, und Sicherheitsendpunkte

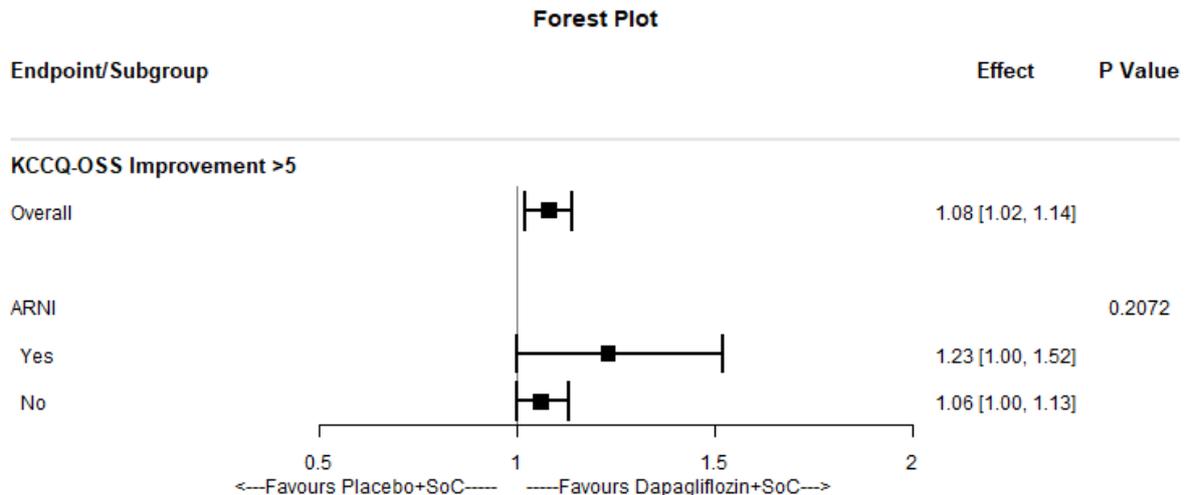


Abbildung 2: Forest Plot zu den Effekten nach Vortherapie mit ARNI für patientenberichtete, gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ)

Tabelle 2: Responderanalysen zum KCCQ

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt		
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
KCCQ-OSS (Verbesserung um 5 Punkte)							
DAPA-HF	2234	1129 (50,5)	2209	1010 (45,7)	1,08 [1,02; 1,14]; 0,0092	1,20 [1,07; 1,36]; 0,0029	0,04 [0,02; 0,07]; 0,0026
KCCQ-OSS (Verbesserung um 10 Punkte)							
DAPA-HF	2234	1008 (45,1)	2209	874 (39,6)	1,13 [1,06; 1,21]; 0,0005	1,25 [1,11; 1,41]; 0,0003	0,05 [0,03; 0,08]; 0,0002
KCCQ-OSS (Verbesserung um 15 Punkte)							
DAPA-HF	2234	958 (42,9)	2209	863 (39,1)	1,10 [1,03; 1,18]; 0,0061	1,18 [1,04; 1,33]; 0,0077	0,04 [0,01; 0,07]; 0,0081
KCCQ-OSS (Verschlechterung um 5 Punkte)							
DAPA-HF	2234	507 (22,7)	2209	607 (27,5)	0,83 [0,76; 0,92]; 0,0004	0,78 [0,68; 0,89]; 0,0004	-0,05* [-0,07; -0,02]; 0,0002
KCCQ-OSS (Verschlechterung um 10 Punkte)							
DAPA-HF	2234	348 (15,6)	2209	409 (18,5)	0,85 [0,75; 0,96]; 0,0110	0,82 [0,70; 0,96]; 0,0140	-0,01 [-0,03; 0,01]; 0,2968
KCCQ-OSS (Verschlechterung um 15 Punkte)							
DAPA-HF	2234	260 (11,6)	2209	286 (12,9)	0,91 [0,78; 1,06]; 0,2116	0,90 [0,75; 1,07]; 0,2312	-0,00 [-0,02; 0,02]; 0,7565

Studie	Dapagliflozin+SoC		Placebo+SoC		Behandlungseffekt		
	N ^a	n ^b (%)	N ^a	n ^b (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
KCCQ-TSS (Verbesserung um 5 Punkte)							
DAPA-HF	2234	1245 (55,7)	2209	1119 (50,7)	1,08 [1,03; 1,14]; 0,0033	1,22 [1,08; 1,37]; 0,0013	0,05 [0,02; 0,08]; 0,0014
KCCQ-TSS (Verbesserung um 10 Punkte)							
DAPA-HF	2234	1203 (53,8)	2209	1066 (48,3)	1,11 [1,05; 1,18]; 0,0003	1,25 [1,11; 1,40]; 0,0002	0,06 [0,03; 0,08]; 0,0002
KCCQ-TSS (Verbesserung um 15 Punkte)							
DAPA-HF	2234	1192 (53,4)	2209	1070 (48,4)	1,11 [1,05; 1,18]; 0,0002	1,23 [1,10; 1,39]; 0,0005	0,05 [0,02; 0,08]; 0,0005
KCCQ-TSS (Verschlechterung um 5 Punkte)							
DAPA-HF	2234	542 (24,3)	2209	631 (28,6)	0,85 [0,78; 0,94]; 0,0013	0,81 [0,70; 0,93]; 0,0021	-0,03 [-0,05; 0,00]; 0,0191
KCCQ-TSS (Verschlechterung um 10 Punkte)							
DAPA-HF	2234	398 (17,8)	2209	463 (21,0)	0,85 [0,76; 0,96]; 0,0088	0,83 [0,71; 0,96]; 0,0129	-0,02 [-0,04; 0,00]; 0,1033
KCCQ-TSS (Verschlechterung um 15 Punkte)							
DAPA-HF	2234	261 (11,7)	2209	318 (14,4)	0,82 [0,70; 0,95]; 0,0086	0,79 [0,67; 0,95]; 0,0107	-0,02 [-0,04; -0,00]; 0,0458
<p>Die Effektmaße wurden mittels logistischer Regression mit Baseline-Wert und T2DM-Status zu Studienbeginn als Kovariaten mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung des ARR analysiert.</p> <p>a: Anzahl an PatientInnen mit vorhandenem Wert zu Studienbeginn</p> <p>b: Zur Bewertung wird die jeweils letzte verfügbare Visite der PatientInnen herangezogen.</p> <p>*: Da das vorgesehene Modell nicht konvergiert, wurde der Effekt ohne Modellannahmen berechnet.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; OSS: Overall summary score; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; TSS: Total symptom score</p>							

Tabelle 3: Anpassung der Herzinsuffizienz-Begleittherapie während der Studie

Wirkstoff	Dapagliflozin+SoC N=2373	Placebo+SoC N=2371
Neuinitiiierung der HF-Medikation während der Studie; n/N^a (%)		
HF-Medikation allgemein ^b	483/2373 (20,4)	537/2371 (22,6)
ACE-Hemmer	53/1063 (5,0)	51/1063 (4,8)
ARB	66/1707 (3,9)	78/1752 (4,5)
ARNI	107/2126 (5,0)	135/2117 (6,4)
Antikoagulantien, oral	105/1533 (6,8)	101/1528 (6,6)
Thrombozytenaggregationshemmer: ASS	42/1290 (3,3)	48/1249 (3,8)

Wirkstoff	Dapagliflozin+SoC N=2373	Placebo+SoC N=2371
Thrombozytenaggregationshemmer: andere	72/1945 (3,7)	73/1936 (3,8)
Betablocker	27/121 (22,3)	31/114 (27,2)
Digitalisglykoside	46/1977 (2,3)	59/1984 (3,0)
Ivabradin	26/2256 (1,2)	18/2262 (0,8)
Lipidsenker	33/2249 (1,5)	27/2221 (1,2)
Schleifendiuretika	88/574 (15,3)	130/543 (23,9)
MRA	105/700 (15,0)	117/716 (16,3)
Andere Diuretika	71/2123 (3,3)	96/2131 (4,5)
Phosphatbinder	2/2371 (0,1)	2/2361 (0,1)
Kaliumbinder	2/2373 (0,1)	2/2370 (0,1)
Statine	66/869 (7,6)	66/812 (8,1)
Vasodilatoren	61/2073 (2,9)	57/2104 (2,7)
Dosissteigerung während der Studie; n/N^c (%)		
HF-Medikation allgemein ^b	624/2373 (26,3)	694/2371 (29,3)
ACE-Hemmer	95/1308 (7,3)	106/1307 (8,1)
ARB	43/666 (6,5)	54/619 (8,7)
ARNI	22/247 (8,9)	25/254 (9,8)
Antikoagulantien, oral	73/838 (8,7)	62/840 (7,4)
Thrombozytenaggregationshemmer: ASS	10/1083 (0,9)	9/1122 (0,8)
Thrombozytenaggregationshemmer: andere	10/422 (2,4)	4/425 (0,9)
Betablocker	263/2234 (11,8)	279/2243 (12,4)
Digitalisglykoside	16/390 (4,1)	14/382 (3,7)
Ivabradin	10/117 (8,5)	10/108 (9,3)
Lipidsenker	0/108 (0,0)	3/139 (2,2)
Schleifendiuretika	244/1766 (13,8)	316/1779 (17,8)
MRA	95/1672 (5,7)	128/1653 (7,7)
Andere Diuretika	15/244 (6,1)	14/230 (6,1)
Phosphatbinder	0/2 (0,0)	3/10 (30,0)
Kaliumbinder	0/0	1/1 (100,0)
Statine	58/1501 (3,9)	56/1557 (3,6)
Vasodilatoren	24/281 (8,5)	16/257 (6,2)
<p>a: n definiert die Anzahl der PatientInnen, die zu einem beliebigen Zeitpunkt eine Neuinitiierung der jeweiligen Medikation erhalten haben. N definiert die Anzahl der PatientInnen, die zu Studienbeginn das jeweilige Medikament noch nicht erhalten hatten.</p> <p>b: HF-Medikation allgemein beinhaltet die Medikationsklassen ACE-Hemmer, ARB, ARNI, Betablocker, Digitalisglykoside, Ivabradin, MRA, Schleifendiuretika sowie andere Diuretika.</p> <p>c: n definiert die Anzahl der PatientInnen, die zu einem beliebigen Zeitpunkt eine Dosissteigerung der jeweiligen Medikation erhalten haben. N definiert die Anzahl der PatientInnen, die zu Studienbeginn das jeweilige Medikament bereits erhalten hatten und einen nicht-fehlenden Wert für die Dosierung aufweisen..</p>		

Tabelle 4: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ¹
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dapagliflozin (Forxiga®) 10 mg Filmtabletten	10 mg; 98 Stück 155,70 €	153,93 € (155,70 € - 1,77 € ^a)
<p>1: Die Berechnung der Behandlungskosten sowie die gesamte Darstellung der Kosten im Dossier erfolgt mit dem aktuellen Mehrwertsteuersatz in Höhe von 16%. Aufgrund der aktuellen Situation wurden die Preise der Präparate in dem den Berechnungen zugrunde liegenden Excel-File sowohl mit dem aktuellen Mehrwertsteuersatz in Höhe von 16% (Stand: 01.10.2020), als auch mit 19% angegeben.</p> <p>a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V</p> <p>Abs.: Absatz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; SGB: Sozialgesetzbuch.</p> <p>Quelle: (AstraZeneca GmbH, 2021a)</p>		

Tabelle 5: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dapagliflozin (Forxiga®)	1 Filmtablette à 10 mg täglich	365 Tabletten / 98 Stück (10 mg) x 153,93 € = 573,31 €	573,31 €
Quelle: (AstraZeneca GmbH, 2021a)			

Tabelle 6: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dapagliflozin (Forxiga®)	Erwachsene PatientInnen mit chronischer, symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Ejektionsfraktion			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Quelle: (AstraZeneca GmbH, 2021a)				

Tabelle 7: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dapagliflozin (Forxiga®)	Erwachsene PatientInnen mit chronischer, symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	573,31 €	entfällt	entfällt	573,31 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; Quelle: (AstraZeneca GmbH, 2021a)					

Literaturverzeichnis

1. AbZ-Pharma GmbH. 2020. Fachinformation Enalapril-CT 5 mg/10 mg/20 mg Tabletten, Stand Juli 2020.
2. AstraZeneca GmbH. 2017. Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. D1699C00001 Clinical Study Protocol V. 2.0.
3. AstraZeneca GmbH. 2021a. Berechnung der Therapiekosten.
4. AstraZeneca GmbH. 2021b. Zusatzanalysen zur Studie DAPA-HF.
5. Brouwers, F. P., de Boer, R. A., van der Harst, P., Voors, A. A., Gansevoort, R. T., Bakker, S. J., et al 2013. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J*, 34(19), 1424-31.
6. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2014. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes.
7. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2019. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage.
8. Cavender, M. A., Steg, P. G., Smith, S. C., Jr., Eagle, K., Ohman, E. M., Goto, S., et al 2015. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*, 132(10), 923-31.
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. Crespo-Leiro, M. G., Anker, S. D., Maggioni, A. P., Coats, A. J., Filippatos, G., Ruschitzka, F., et al 2016. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*, 18(6), 613-25.
11. Domanski, M., Krause-Steinrauf, H., Deedwania, P., Follmann, D., Ghali, J. K., Gilbert, E., et al 2003. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol*, 42(5), 914-22.
12. EMA. 2020. Forxiga (Dapagliflozin): EPAR - Public assessment report. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-2322-ws-1737-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Zugriff am: 26.11.2020]
13. Fröhlich, H., Rosenfeld, N., Tager, T., Goode, K., Kazmi, S., Hole, T., et al 2019. Epidemiology and long-term outcome in outpatients with chronic heart failure in Northwestern Europe. *Heart*, 105(16), 1252-9.
14. G-BA. 2016. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sacubitril/Valsartan. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3823/2016-06-16_AM-RL-XII_Sacubitril_Valsartan_D-207_TrG.pdf [Zugriff am: 08.11.2019]

15. G-BA. 2017. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Wirkstoff: Inotuzumab Ozogamicin. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1999/2017-07-15_Nutzenbewertung-G-BA_Inotuzumab-Ozogamicin_D-297.pdf [Zugriff am: 02.05.2019]
16. G-BA. 2018. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Wirkstoff: Brentuximab Vedotin. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2267/2018-01-15_Nutzenbewertung-G-BA_Brentuximab_Vedotin-D-340.pdf [Zugriff am: 02.05.2019]
17. G-BA. 2020. Informationen über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2016-B-069 (2020-B-124-z) Dapagliflozin zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.
18. Häussler, B., Klein, S. & Hagenmeyer, E.-G. 2010. Epidemiologie des Diabetes und seine Folgeerkrankungen. In: Diabetes De (Hrsg.) *Weißbuch Diabetes in Deutschland: Bestandsaufnahme und Zukunftsperspektiven*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
19. Heerspink, H. J. L., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F. F., et al 2020. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*, 383(15), 1436-46.
20. Hicks, K. A., Mahaffey, K. W., Mehran, R., Nissen, S. E., Wiviott, S. D., Dunn, B., et al 2018. 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. *Circulation*, 137(9), 961-72.
21. Hill, N. R., Fatoba, S. T., Oke, J. L., Hirst, J. A., O'Callaghan, C. A., Lasserson, D. S., et al 2016. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 11(7), e0158765.
22. IQVIA. 2020. Anonymised data from GER Disease Analyzer of GP/Cardiologist/Diabetologist Practices.
23. IQWiG. 2012. IQWiG-Berichte – Nr. 144: Linagliptin – Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung. Stand: 29.11.2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-136/2012-11-29_A12-11_Linagliptin_Erneute%20Nutzenbewertung%20C2%A7%2035a%20Absatz%205b%20SGB%20V.pdf [Zugriff am: 31.03.2017]
24. IQWiG. 2020. Allgemeine Methoden Version 6.0. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-6-0.pdf> [Zugriff am: 11.11.2020]
25. Johansson, I., Dahlstrom, U., Edner, M., Nasman, P., Ryden, L. & Norhammar, A. 2018. Type 2 diabetes and heart failure: Characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function. *Diab Vasc Dis Res*, 15(6), 494-503.
26. Koh, A. S., Tay, W. T., Teng, T. H. K., Vedin, O., Benson, L., Dahlstrom, U., et al 2017. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 19(12), 1624-34.
27. Maddox, T. M., Januzzi, J. L., Allen, L. A., Breathett, K., Butler, J., Davis, L. L., et al 2021. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*, 77(6), 772-810.
28. Manuel, D. G. & Schultz, S. E. 2004. Health-related quality of life and health-adjusted life expectancy of people with diabetes in Ontario, Canada, 1996-1997. *Diabetes Care*, 27(2), 407-14.

29. McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Kober, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., et al 2019. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, 381(21), 1995-2008.
30. McMurray, J. J. V. & Packer, M. 2021. How Should We Sequence the Treatments for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction?: A Redefinition of Evidence-Based Medicine. *Circulation*, 143(9), 875-7.
31. Okumura, N., Jhund, P. S., Gong, J., Lefkowitz, M. P., Rizkala, A. R., Rouleau, J. L., et al 2016. Importance of Clinical Worsening of Heart Failure Treated in the Outpatient Setting: Evidence From the Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial (PARADIGM-HF). *Circulation*, 133(23), 2254-62.
32. Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., et al 2016. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: 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. *Eur Heart J*, 37(27), 2129-200.
33. Rawshani, A., Rawshani, A., Franzen, S., Sattar, N., Eliasson, B., Svensson, A. M., et al 2018. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 379(7), 633-44.
34. Rosano, G., Quek, D. & Martínez, F. 2020. Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in Heart Failure: Recent Data and Implications for Practice. *Card Fail Rev*, 6, e31.
35. Savarese, G. & Lund, L. H. 2017. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*, 3(1), 7-11.
36. Seferovic, P. M., Petrie, M. C., Filippatos, G. S., Anker, S. D., Rosano, G., Bauersachs, J., et al 2018. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 20(5), 853-72.
37. Seferovic, P. M., Fragasso, G., Petrie, M., Mullens, W., Ferrari, R., Thum, T., et al 2020. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 22(9), 1495-503.
38. WIG2 GmbH. 2021. DapaApplicabilityHFrEF_Zusatz_ARNI.
39. Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., et al 2019. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 380(4), 347-57.

5.2 Stellungnahme: MSD Sharp and Dohme GmbH

Datum	02.03.2021
Stellungnahme zu	Dapagliflozin/ Forxiga®
Stellungnahme von	MSD Sharp and Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp and Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auf Seite 62 schreibt das IQWiG, dass die Dossierbewertung unter Einbindung externer Sachverständiger erfolgt ist. Aus Gründen der Transparenz und Nachvollziehbarkeit sollten die Inhalte dieser Beratung im Dossier dargestellt werden.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

5.3 Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	15.03.2021
Stellungnahme zu	Dapagliflozin/Forxiga®
Stellungnahme von	<i>Novo Nordisk Pharma GmbH</i> Dr. Denise Kuckelsberg Brucknerstraße 1 55127 Mainz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.03.2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Dapagliflozin/Forxiga® von AstraZeneca GmbH zur Behandlung von erwachsenen PatientInnen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion veröffentlicht (1). Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde vom G-BA folgendermaßen festgelegt (2):</p> <ul style="list-style-type: none">• 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. <p>In seiner Dossierbewertung der Studie DAPA-HF sieht das IQWiG ausschließlich positive Effekte für Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen.</p> <p>In der Dossierbewertung kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass für Dapagliflozin im Anwendungsgebiet „Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion“ ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen besteht.</p> <p>Die Beurteilung des Zusatznutzens ist nicht nachvollziehbar</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nach Auffassung des IQWiG ist die Studie DAPA-HF geeignet, maximal Anhaltspunkte zum Beispiel auf einen Zusatznutzen abzuleiten. Das IQWiG begründet die Beurteilung der Aussagesicherheit folgendermaßen (1):</p> <p><i>„Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt unklar, ob die in der Studie DAPA-HF eingesetzte Begleitbehandlung der Herzinsuffizienz eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne einer optimierten Standardtherapie darstellt. Diese Einschätzung ergibt sich zum einen daraus, dass Angaben zu Therapieanpassungen fehlen. Zum anderen ist unklar, wie groß der Einfluss auf den Effekt von Dapagliflozin wäre, wenn, wie in der Nationalen VersorgungsLeitlinie postuliert, ein größerer Anteil der Patientinnen und Patienten mit Sacubitril/Valsartan behandelt worden wäre. Des Weiteren können die Nebenwirkungen nicht vollständig beurteilt werden, weil Angaben zu UEs unabhängig vom Schweregrad fehlen.“</i></p> <p>Weiter begründet das IQWiG, dass die positiven Effekte von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie nicht quantifizierbar seien, wie folgt (1):</p> <p><i>„Zusätzlich ist unklar, inwiefern sich der möglicherweise zu geringe Anteil an Patientinnen und Patienten, die auf eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan umgestellt wurden, auf die Effekte zu den patientenrelevanten Endpunkten in der Studie DAPA-HF auswirkt. Daher lassen sich die Effekte zu den einzelnen Endpunkten nicht quantifizieren.“</i></p>	<p>Dapagliflozin. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet „Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.“</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Hinsichtlich Morbidität (Gesamthospitalisierung) und Lebensqualität (KCCQ-OSS) liegen jeweils statistisch signifikant positive Ergebnisse zugunsten von Dapagliflozin vor.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Dapagliflozin bei den SUE und im Detail bei spezifischen</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Umstand, dass unklar sei, wie groß der Einfluss von Dapagliflozin auf den Effekt wäre, wenn, ein größerer Anteil der PatientInnen mit Sacubitril/Valsartan behandelt worden wäre, floss bereits in die Herabstufung der Aussagesicherheit der Studie DAPA-HF ein. Zusätzlich wird diese Begründung jedoch auch dafür herangezogen, dass die ausschließlich positiven Effekte der patientenrelevanten Endpunkte, nicht quantifiziert werden könnten. Die Aussagesicherheit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden mit der gleichen Begründung in Frage gestellt und herabgestuft. Das Vorgehen des IQWiG ist daher nicht nachvollziehbar. Aus diesem Grund erscheint Novo Nordisk eine Quantifizierung des Zusatznutzens bei herabgestufter Aussagesicherheit ein durchaus mögliches Vorgehen.</p>	<p>UE vor. Für weitere Morbiditäts- und Nebenwirkungsendpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Bericht – Nr. 1065 Dapagliflozin (Herzinsuffizienz) –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung – Auftrag A20-113. 2021
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2020-B-124-z Dapagliflozin. Mai 2020

5.4 Stellungnahme: Bayer Vital GmbH

Datum	<< 18.03.2021 >>
Stellungnahme zu	<< Dapagliflozin/Forxiga® >>
Stellungnahme von	<< Bayer Vital GmbH >>

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 (Bayer) nimmt zu der am 01. März 2021 veröffentlichten Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) zu dem Wirkstoff Dapagliflozin (Forxiga®) zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF), im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung.</p> <p>Bayer hat im Jahr 2020 einen Zulassungsantrag für Vericiguat eingereicht, den ersten Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (soluble Guanylate Cyclase, sGC) für die Therapie der Herzinsuffizienz. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vericiguat wurde in der randomisierten, placebo-kontrollierten, multizentrischen, ereignisgesteuerten Phase III Doppelblindstudie VeriCiguaT GLObal Study in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection FrAction (VICTORIA) für ein besonders morbides und vulnerables Patientenkollektiv mit hohem therapeutischen Bedarf bestätigt [1]. Das erstmalige Inverkehrbringen ist für 2021 geplant.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist Bayer berechtigt, eine Stellungnahme zu dem aktuellen Verfahren einzureichen.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

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. 40ff	<p>Epidemiologie</p> <p><i>Anmerkung</i></p> <p>Der pU hat für die GKV-Zielpopulation insgesamt 2.061.697-2.273.000 Patienten ermittelt. Die Anzahl der Patienten ist somit deutlich höher als im Beschluss zum Wirkstoff Sacubitril/Valsartan (Patienten ohne Diabetes mellitus: ca. 374 000 - 918 000 Patienten; Patienten mit Diabetes mellitus: ca. 176 000 - 432 000 Patienten), obwohl die Zielpopulationen gemäß Anwendungsgebiet vergleichbar sind [2].</p> <p>Aus Sicht von BAYER ist die hergeleitete Anzahl der Patienten in der Zielpopulation a) überschätzt und b) die bestehende Unsicherheit in den Daten nicht ausreichend abgebildet.</p> <p>a) Überschätzung der Prävalenz der Patienten mit einer Herzinsuffizienz</p> <p>Basis der Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ist eine vom pU durchgeführte Krankenkassendatenanalyse. Hierbei wurde eine Stichprobe von ca. 3,4 Mio Versicherten ausgewertet und anschließend auf die gesamte GKV-Population hochgerechnet. Für die Herleitung der Unter- und Obergrenze wurden dabei zwei Kohorten gebildet, die sich in der Auswahl der Diagnosen (ICD-10-GM Codes) unterscheiden. Für die Obergrenze (Kohorte A) wurden auch die Diagnose-Codes I42.0 und I43.0</p>	<p>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.</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>(Kardiomyopathien) sowie Myokarddegeneration (I51.5) und Kardiomegalie (I51.7) gemäß Festlegung des Bundesamtes für Soziale Sicherung zum Risikostrukturausgleich (RSA) herangezogen. Für die Untergrenze (Kohorte B) wurden diese Diagnosen nicht berücksichtigt – dies entspricht laut dem pU den ICD-10-GM-Aufgreifkriterien anderer repräsentativer Kassendatenanalysen, wie z.B. der Analyse von Holstiege et al. [3] (S. 49, Modul 3 des Nutzendossiers).</p> <p>Die ermittelten Prävalenzen für die Unter- und Obergrenze liegen dabei jeweils deutlich höher als in vergleichbaren Auswertungen anderer Krankenkassendatenanalysen (vgl. Tabelle 3-17, S. 48, Modul 3 des Nutzendossiers). So wurde für die Untergrenze eine Prävalenz von 5,6% (WIG2 (Schritte 1 bis 6) Kohorte B, NYHA I-IV (2017)) und für die Obergrenze eine Prävalenz von 6,2% (WIG2 (Schritte 1 bis 6) Kohorte A, NYHA I-IV (2017)) ermittelt.</p> <p>Besonders relevant für einen Plausibilitätscheck der Größenordnung der Prävalenz ist die Publikation von Holstiege et al. [3]: hier wurde eine Vollerhebung von Krankenkassendaten zur Prävalenz der Herzinsuffizienz in Deutschland für das gleiche Berichtsjahr (2017) durchgeführt. Die Autoren haben hierbei eine Prävalenz von 3,4% bzw. absolut eine Anzahl von ca. 2,5 Mio GKV-Versicherten ermittelt. Dies stellt eine sehr große Diskrepanz zu den ermittelten Prävalenzen der Kohorten A und B des pU dar. Diese deutliche Diskrepanz ist umso bemerkenswerter, da in der Analyse des pU auch die Vorbehandlung der Herzinsuffizienz</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>vorausgesetzt und eine chronische Nierenerkrankung ausgeschlossen wurden. Ohne diese Einschränkungen würde die Prävalenz für die Kohorte A 7,5%, also mehr als das Doppelte der berichteten Prävalenz von Holstiege et al., betragen (S. 58, Modul 3 des Nutzendossier).</p> <p>Die Prävalenz der Kohorte B – die laut pU die gleichen ICD-10-GM-Aufgreifkriterien berücksichtigt – ist bereits um ca. 59% höher als die berichtete Prävalenz der Vollerhebung der Autoren Holstiege und Kollegen für das gleiche Berichtsjahr. Die zusätzlich berücksichtigten Diagnosen für die Kohorte A machen im Vergleich zu Kohorte B einen vergleichbar geringen Anteil aus. Dieser Unterschied in der Erhebungsmethodik reicht somit nicht aus, um die die große Diskrepanz zu anderen Datenquellen zu erklären.</p> <p>Da die Prävalenzen der Kohorten A und B auf einer Hochrechnung basieren, sind die extrapolierten Werte mit einer Unsicherheit behaftet, die bei der ermittelten Prävalenz der Autoren Holstiege et al. aufgrund der Vollerhebung nicht vorliegt. Zudem gibt es keine Erklärung, dass die ermittelten Prävalenzen der Kohorten A und B valider sind. Deshalb geht BAYER von einer deutlichen Überschätzung der ermittelten Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.</p> <p>b) Unzureichende Abbildung der Unsicherheit in der bestehenden Datenlage</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>Der pU listet für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion verschiedene Publikationen für den europäischen Versorgungskontext auf. Für die gelisteten Publikationen zeigt sich eine Spannweite von 56% bis 68%. Für die Herleitung der Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation wird jedoch nur der Punktschätzer 68% berücksichtigt.</p> <p>Neben den vom pU gelisteten Datenquellen gibt es noch weitere Publikationen, die auf einen niedrigen Anteil an Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion hinweisen. In einer bevölkerungsbezogenen Kohorte aus Halle an der Saale (CARLA-Studie) hatten von 163 dokumentierten Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz 48% eine reduzierte (HFrEF) und 52% eine erhaltene Auswurffraktion (HFpEF) [4]. In einer Würzburger Kohorte, die Patienten mit Herzinsuffizienz einschloss (INH-Studie, N=1.054), lag der Anteil der Patienten mit einer HFrEF bei 60,8% [5]. Es wird geschätzt, dass ca. die Hälfte aller Herzinsuffizienzfälle in Deutschland auf einer HFpEF beruhen [6]. In einer aktuellen schwedischen Registerauswertung lag der Anteil an Patienten mit Herzinsuffizienz, die eine HFrEF aufweisen, bei 56% (N=15.849) [7]. Gemäß einer internationalen Kohortenstudie (Framingham Study) ist die Prävalenz von HFrEF in den letzten drei Jahrzehnten im Verhältnis zur Gesamtprävalenz der Herzinsuffizienz gesunken (von 44% auf 31%) – bei gleichzeitigem Anstieg der Prävalenz von HFpEF (von 41%</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>auf 56%) und HFmrEF (von 15% auf 13%) [8]. Auch andere Quellen weisen auf abnehmende Inzidenzen der HFrfEF hin [9, 10].</p> <p>Vor diesem Hintergrund sieht BAYER die bestehende Unsicherheit in der Datenlage zum Anteil an Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion nicht ausreichend abgebildet.</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung</i></p> <p>Es wird vorgeschlagen bei der Bestimmung der Ausgangspopulation (Schritt 1 bei der Herleitung der Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation) die Ergebnisse der Krankenkassendatenanalyse der Autoren Holstiege et al. [3] zu berücksichtigen (Prävalenz: 3,4% bzw. ca. 2,5 Mio GKV-Versicherte). Diese basiert auf einer Vollerhebung aus dem Jahr 2017 und stellt nach Ansicht von BAYER die valideste Datenquelle dar. Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (Schritt 7 der Herleitung der Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation) wäre die Bildung einer Unter- und Obergrenze angemessen, um die Unsicherheit in der bestehenden Datenlage abzubilden.</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. 16f	<p>Umsetzung der Zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p><i>Anmerkung</i></p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Dossierbewertung zu folgendem Schluss: „Die Vergleichstherapie der eingeschlossenen Studie DAPA-HF ist nur mit Einschränkungen eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.“ und trifft daher die Bewertung, dass die Evidenzgrundlage keine Quantifizierung des Zusatznutzens für Dapagliflozin zulässt.</p> <p>Diese Bewertung ist aus Sicht von Bayer nicht nachvollziehbar.</p> <p>Im Rahmen der DAPA-HF Studie konnte die Hintergrundtherapie in beiden Studienarmen gemäß den lokalen Therapiestandards und den geltenden Leitlinien patientenindividuell angepasst werden. Davon umfasst waren sowohl Neuintiierungen von Arzneimitteln als auch die Dosisoptimierung der bestehenden Medikation. Eine patientenindividuelle Therapie der Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen war damit uneingeschränkt durch das Studiendesign ermöglicht. Trotzdem schreibt das IQWiG, dass unklar bliebe „inwieweit der pharmazeutische Unternehmer (pU) eine Optimierung der Standardtherapie gewährleistet hat“.</p> <p>Im Dossier legt der pU im Dossier umfangreiche Daten zur tatsächlichen Optimierung der Hintergrundtherapie im Studienverlauf vor.</p>	<p><i>zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DAPA-HF</i></p> <p>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.</p> <p>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.</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>Weiter kritisiert das IQWiG den geringen Anteil an Patienten, Sacubitril/Valsartan erhalten haben, da dies möglicherweise zeigt, dass bei vielen der eingeschlossenen „Patientinnen und Patienten nicht alle therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft wurden.“</p> <p>Eine Verzerrung der vergleichenden Studienergebnisse durch den geringen Anteil von Patienten, die Sacubitril/Valsartan erhielten, ist nicht gegeben, da dies im vorliegenden Studiendesign sowohl den Interventionsarm als auch den Vergleichsarm betrifft.</p> <p>Der Anteil der in der DAPA-HF mit Sacubitril/Valsartan behandelten Patienten ist darüber hinaus repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext. Daten aus den Arznei-Verordnungsreports der Jahre 2017-2020 zeigen, dass immer mehr Patienten in Deutschland eine Sacubitril/Valsartan-Therapie erhalten [11-14]. Legt man die vom G-BA im Beschluss zu Sacubitril/Valsartan angegebene Größe der Zielpopulation (550.000 – 1.350.000 Patienten) zugrunde, ergeben sich folgende Spannen zu den Versorgungsanteilen.</p> <p>Tabelle 1: Verordnungen Sacubitril/Valsartan in DDD und Anzahl der behandelten Patienten</p> <table border="1" data-bbox="286 1212 1220 1356"> <thead> <tr> <th>Jahr</th> <th>DDD (in Mio.)</th> <th>Patienten</th> <th>Anteil UG*</th> <th>Anteil OG*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2016</td> <td>3,7</td> <td>10.000</td> <td>1,8%</td> <td>0,7%</td> </tr> <tr> <td>2017</td> <td>10,5</td> <td>27.000</td> <td>4,9%</td> <td>2,0%</td> </tr> </tbody> </table>	Jahr	DDD (in Mio.)	Patienten	Anteil UG*	Anteil OG*	2016	3,7	10.000	1,8%	0,7%	2017	10,5	27.000	4,9%	2,0%	<p>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.</p> <p>Insgesamt bleibt damit unklar, ob bei den Patientinnen und Patienten in der Studie DAPA-HF noch weitere Anpassungen</p>
Jahr	DDD (in Mio.)	Patienten	Anteil UG*	Anteil OG*													
2016	3,7	10.000	1,8%	0,7%													
2017	10,5	27.000	4,9%	2,0%													

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1" data-bbox="277 528 1223 683"> <tr> <td>2018</td> <td>19,5</td> <td>53.000</td> <td>9,6%</td> <td>3,9%</td> </tr> <tr> <td>2019</td> <td>34,0</td> <td>93.000</td> <td>16,9%</td> <td>6,9%</td> </tr> <tr> <td colspan="5">*eigene Berechnung basierend auf G-BA Beschluss vom 16. Juni 2016 [15]; DDD: Defined Daily Dose; UG: Untergrenze; OG: Obergrenze</td> </tr> </table> <p><i>Vorgeschlagene Änderung</i></p> <p>Die DAPA-HF Studie sollte uneingeschränkt in die Nutzenbewertung einbezogen werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie hinreichend umgesetzt wurde.</p>					2018	19,5	53.000	9,6%	3,9%	2019	34,0	93.000	16,9%	6,9%	*eigene Berechnung basierend auf G-BA Beschluss vom 16. Juni 2016 [15]; DDD: Defined Daily Dose; UG: Untergrenze; OG: Obergrenze					<p>ihrer Therapie erforderlich gewesen wären, um eine optimale Therapie zu gewährleisten.</p> <p>Des Weiteren soll gemäß Nationaler Versorgungsleitlinie¹⁷ 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</p>
2018	19,5	53.000	9,6%	3,9%																	
2019	34,0	93.000	16,9%	6,9%																	
*eigene Berechnung basierend auf G-BA Beschluss vom 16. Juni 2016 [15]; DDD: Defined Daily Dose; UG: Untergrenze; OG: Obergrenze																					

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

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

Literaturverzeichnis

1. Armstrong, P.W., et al., *Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction*. New England Journal of Medicine, 2020. **382**(20): p. 1883-1893.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V– Sacubitril/Valsartan*. 2016.
3. Holstiege, J., et al., *Prävalenz der Herzinsuffizienz–bundesweite Trends, regionale Variationen und häufige Komorbiditäten*. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht, 2018. **18**(09).
4. Tiller, D., et al., *Prevalence of symptomatic heart failure with reduced and with normal ejection fraction in an elderly general population–the CARLA study*. PloS one, 2013. **8**(3): p. e59225.
5. Störk, S., et al., *Pharmacotherapy according to treatment guidelines is associated with lower mortality in a community-based sample of patients with chronic heart failure A prospective cohort study*. European journal of heart failure, 2008. **10**(12): p. 1236-1245.
6. Wachter, R., *Diastolische Herzinsuffizienz und Multimorbidität*. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2015. **140**(06): p. 402-405.
7. Savarese, G., et al., *Utilizing NT-proBNP for eligibility and enrichment in trials in HFpEF, HFmrEF, and HFrEF*. JACC: Heart Failure, 2018. **6**(3): p. 246-256.
8. Vasan, R.S., et al., *Epidemiology of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Framingham study: an echocardiographic study over 3 decades*. JACC: Cardiovascular Imaging, 2018. **11**(1): p. 1-11.
9. Gerber, Y., et al., *A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010*. JAMA internal medicine, 2015. **175**(6): p. 996-1004.
10. Owan, T.E., et al., *Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction*. New England Journal of Medicine, 2006. **355**(3): p. 251-259.
11. Eschenhagen, T., *Herztherapeutika*, in *Arzneiverordnungs-Report 2017*. 2017, Springer. p. 491-503.
12. Eschenhagen, T., *Herztherapeutika*, in *Arzneiverordnungs-Report 2018*. 2018, Springer. p. 539-552.
13. Eschenhagen, T., *Herztherapeutika*, in *Arzneiverordnungs-Report 2019*. 2019, Springer. p. 701-717.
14. Eschenhagen, T., *Herztherapeutika*, in *Arzneiverordnungs-Report 2020*. 2020, Springer. p. 555-570.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V– Sacubitril/Valsartan*. 2016.

5.5 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH

Datum	16. März 2021
Stellungnahme zu	Dapagliflozin (Forxiga®)
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

Am 01.12.2020 hat auf Grundlage des von der AstraZeneca GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren für Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz) nach § 35a SGB V begonnen.

Am 01.03.2021 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 1065) zur Dossierbewertung von Dapagliflozin (Herzinsuffizienz) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit Produkten, die auch in diesem Anwendungsgebiet vertrieben werden, nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 Verfo G-BA zu einem allgemeinen Aspekt der o. g. Nutzenbewertung Stellung:

- **Vorgaben der Fachinformation zum Einsatz von Entresto® bei Patienten mit Herzinsuffizienz**

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorgaben der Fachinformation zum Einsatz von Entresto® bei Patienten mit Herzinsuffizienz</p> <p>Auf Seite 17 des IQWiG Berichts stellt das IQWiG dar: „Der von der Nationalen VersorgungsLeitlinie empfohlene Therapiewechsel von ACE-Hemmern / ARBs auf Sacubitril/Valsartan wurde aber nur bei wenigen Patientinnen und Patienten durchgeführt: ca. 11 % der Patientinnen und Patienten waren zu Studieneinschluss mit Sacubitril/Valsartan vorbehandelt und ca. 16 % wurden im gesamten Studienverlauf mit Sacubitril/Valsartan behandelt. Der pU stellt in Modul 4 A Gründe für die Nichtbehandlung mit ARNI (Sacubitril/Valsartan) oder Nichterreichen der in der Leitlinie empfohlenen Zieldosis dar. Hauptgründe für eine nicht durchgeführte Behandlung mit ARNI sind demnach die Behandlung mit ACE-Hemmern (ca. 53 %) oder mit ARBs (ca. 25 %). Es ist jedoch nicht schlüssig warum eine Behandlung mit ACE-Hemmern / ARBs gegen eine Umstellung von ACE-Hemmern / ARBs auf Sacubitril/Valsartan spricht.“</p> <p>Wir möchten an dieser Stelle auf die Fachinformation zu Entresto® verweisen (1). Diese beschreibt im Abschnitt 4.3: „Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Entresto darf erst 36 Stunden nach Absetzen einer Therapie mit ACE-Hemmern gegeben werden.“ Eine Umstellung von Patienten, die mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden, ist nach Fachinformation nicht</p>	<p><i>zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DAPA-HF und dem Einsatz von Sacubitril/Valsartan</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ausgeschlossen. Die gleichzeitige Behandlung mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (ARB) ist unter den Gegenanzeigen nicht ausgeschlossen. In Abschnitt 4.2 ist allerdings beschrieben: „Entresto sollte nicht zusammen mit einem ACE-Hemmer oder einem ARB gegeben werden. Aufgrund des möglichen Risikos eines Angioödems bei gleichzeitiger Anwendung mit einem ACE-Hemmer darf die Behandlung mit Entresto frühestens 36 Stunden nach Absetzen der ACE-Hemmer Therapie begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).“. Eine Umstellung von Patienten, die gegenwärtig mit einem ARB behandelt werden, ist nach Fachinformation nicht ausgeschlossen. Das IQWiG bezieht sich ferner auf die aktuell gültige Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) mit der folgenden Empfehlung: „Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch sind, sollte ein Wechsel von ACE-Hemmern auf Sacubitril/Valsartan empfohlen werden, unter Berücksichtigung der Unsicherheiten bezüglich der Langzeitverträglichkeit und des Nebenwirkungsprofils.“</p> <p>Auch wenn dies korrekt die aktuell noch gültige NVL wiedergibt, möchten wir ergänzen, dass sich Sacubitril/Valsartan in der Zwischenzeit weiter in der Versorgung etabliert hat. Das erst kürzlich publizierte Konsenspapier von Experten der amerikanischen</p>	<p>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.</p> <p>Des Weiteren soll gemäß Nationaler Versorgungsleitlinie¹⁸ 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</p>

¹⁸ Nationale Versorgungsleitlinie zur chronischen Herzinsuffizienz (3. Auflage, 2019, Version 2): <https://www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fachgesellschaft ACC zur Therapie der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion empfiehlt den Einsatz von Sacubitril/Valsartan bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit einer neu diagnostizierten Herzinsuffizienz (2).</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Zusammengenommen wird trotz der beschriebenen Unsicherheiten davon ausgegangen, dass eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie DAPA-HF erfolgte.</p>

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

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Entresto® Filmtabletten (Stand: 06/2020). 2020.
2. Maddox TM, Januzzi JL, Jr., Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2021;77(6):772-810. Epub 2021/01/16.

-

5.6 Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	16.03.2021
Stellungnahme zu	Dapagliflozin – Forxiga® (2020-12-01-D-613)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.03.2021 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 (Forxiga®) im folgenden neuen Anwendungsgebiet:</p> <p>Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (Europäische Arzneimittel-Agentur, 2020b).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2021).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) für einen Vertreter aus der Klasse der SGLT-2-Inhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Empagliflozin (Handelsname Jardiance®) die Marktzulassung für das neue Anwendungsgebiet der Herzinsuffizienz beantragt (EMA/H/C/002677/II/0055) (Europäische Arzneimittel-Agentur, 2020a). Empagliflozin ist bereits zugelassen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus (Europäische Arzneimittel-Agentur, 2020c). Das Präparat ist Bestandteil der Allianz in der Diabetesversorgung mit Eli Lilly, es wird über ein Ko-Marketing vertrieben.</p> <p>Darüber hinaus ist BI Zulassungsinhaber des Arzneimittels Telmisartan (Micardis®), das für die Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen sowie zur Reduktion der kardiovaskulären Morbidität,</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>beispielsweise bei atherothrombotischer kardiovaskulärer Erkrankung, eingesetzt wird (Europäische Arzneimittel-Agentur, 2020d). Als Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT1)-Antagonist stellt Telmisartan einen Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der optimierten Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie und koronare Herzerkrankung, dar.</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Dapagliflozin.</p>	
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der Dossierbewertung von Dapagliflozin 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 Dossierbewertung 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>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-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,</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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>sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<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>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 der 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</p>	<p>Der Einwand hat keine Auswirkung auf die konkrete Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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)

Literaturverzeichnis

- [1] Europäische Arzneimittel-Agentur. (2020a). Agenda for the CHMP meeting on 09-12 November 2020. Retrieved March 10, 2021, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-9-12-november-2020-meeting_en.pdf
- [2] Europäische Arzneimittel-Agentur. (2020b). Forxiga - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved March 10, 2021, from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga>
- [3] Europäische Arzneimittel-Agentur. (2020c). Jardiance - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved March 10, 2021, from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>
- [4] Europäische Arzneimittel-Agentur. (2020d). Micardis - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved March 10, 2021, from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/micardis>
- [5] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2021). Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG-Berichte – Nr. 1065 Dapagliflozin (Herzinsuffizienz). Retrieved March 10, 2021, from <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/615/#nutzenbewertung>

-

5.7 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer

Datum	22. März 2021
Stellungnahme zu	Dapagliflozin (Herzinsuffizienz), Nr. 1065, A20-113, Version 1.0, Stand: 25.02.2021
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>Pharmakologische Therapieansätze der Herzinsuffizienz beinhalten ACE(Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer, ARB (Angiotensinrezeptorblocker), Betarezeptorenblocker, MRA (Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten) sowie eine kombinierte RAAS-Blockade und Neprilysin-Inhibierung durch ARNI (Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren).</p> <p>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. 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 Patienten von NYHA I (asymptomatisch) bis NYHA IV (Symptome in Ruhe) Standard (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 zugelassen ist. Bei Hyperglykämie bewirkt Dapagliflozin eine verstärkte renale Glukose-Ausscheidung und damit eine insulinunabhängige Blutzuckersenkung.</p> <p>2020 erhielt Dapagliflozin außerdem eine Zulassung zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer, chronischer</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Der genaue Wirkmechanismus bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist noch nicht geklärt. Diskutiert werden neben der diuretischen Wirkung auch Auswirkungen auf den Myokardstoffwechsel, auf Ionenkanäle und Adipokine sowie auf eine Myokardfibrose (Dossier pU Modul 4A, (2)).	

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. 9, 16–18	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der Zusatznutzen von Dapagliflozin wird bewertet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dapagliflozin</p> <table border="1" data-bbox="293 762 1207 979"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 762 622 802">Indikation</th> <th data-bbox="622 762 1207 802">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 802 622 979">Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion</td> <td data-bbox="622 802 1207 979">Optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome^b</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, 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 oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt. Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin bzw. des Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. 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> <p>Als ZVT wird eine „leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung“ gefordert. Basis der Herzinsuffizienztherapie sind laut aktueller „Nationaler Versorgungsleitlinie (NVL) Herzinsuffizienz“ ACE-Hemmer bzw. bei Unverträglichkeit ARB sowie ab NYHA-Klasse II</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome ^b	
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome ^b					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Betablocker. MRA werden empfohlen bei persistierender Symptomatik unter ACE-Hemmern/ARB und Betablockern. Zusätzlich sollen Patienten mit Zeichen einer Flüssigkeitsretention Diuretika erhalten. Für diese Basistherapie werden in der NVL Herzinsuffizienz starke Empfehlungen ausgesprochen. Als Eskalationstherapie wird mit abgeschwächtem Empfehlungsgrad als ARNI Sacubitril/Valsartan empfohlen „unter Berücksichtigung der Unsicherheiten bezüglich der Langzeitverträglichkeit und des Nebenwirkungsprofils“ (1).</p> <p>Aus Sicht des IQWiG beinhaltet die ZVT neben der Basistherapie auch die Therapieeskalation von ACE-Hemmern/ARB auf ARNI. Im deutschen Versorgungskontext ist bei fortbestehender Symptomatik die Eskalation auf ARNI eine Option, erfolgt aber nicht regelhaft, was sich in den Verordnungszahlen der vergangenen Jahre deutlich widerspiegelt. Die Umstellung auf ARNI ist aufwendig, da sie engmaschige Blutdruck- und Laborkontrollen und eine hohe Compliance des Patienten erfordert. Insbesondere Patienten mit hypotonen Blutdruckwerten tolerieren nur eine sehr langsame Dosissteigerung. Aus Sicht der AkdÄ stellt die Eskalation mit ARNI eine Behandlungsoption bei fortbestehender Symptomatik dar, gehört jedoch nicht zwingend zur „optimierten Standardtherapie“ der Herzinsuffizienz.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 10–20; Dossier pU, Modul 4A S. 73–87</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurde die Studie DAPA-HF vorgelegt. Der fehlende Einschluss der Studie DECLARE-TIMI 58 ist aus Sicht des IQWiG und der AkdÄ vertretbar, da dort lediglich 451 der Patienten neben einem Diabetes mellitus Typ 2 eine</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Herzinsuffizienz hatten. Die aus DECLARE-TIMI 58 potenziell einzuschließende Subgruppe umfasst damit weniger als 10 % der Population der Studie DAPA-HF.</p> <p>Studiendesign</p> <ul style="list-style-type: none"> • doppelblinde, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Dapagliflozin mit Placebo im Verhältnis 1:1 <p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem gleichzeitigen Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 (Anamnese oder HbA_{1c} ≥ 6,5 %).</p> <p>Studiendauer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening 14 ± 7 Tage • Studienende nach 844 Ereignissen im primären Endpunkt • Nachbeobachtung 6 Wochen <p>Behandlungsdauer</p> <p>Die mittlere (mediane) Behandlungsdauer betrug im Interventionsarm 16,8 (17,8) Monate und im Vergleichsarm 16,6 (17,6) Monate.</p> <p>Studienpopulation</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4744 Patientinnen und Patienten <p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • LVEF ≤ 40 % 	

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"> • symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II–IV) • NT-proBNP-Erhöhung <ul style="list-style-type: none"> ○ bei Patienten mit VHF: NT-proBNP \geq 900 pg/ml ○ bei Patienten ohne VHF: NT-proBNP \geq 600 pg/ml ○ bei Patienten mit Hospitalisierung aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz in den vorausgegangenen 12 Monaten: NT-proBNP \geq 400 pg/ml • stabile Basistherapie der Herzinsuffizienz \geq 4 Wochen vor Studieneinschluss <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • symptomatischer Hypotonus oder systolischer Blutdruck < 95 mmHg • akute Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Insult oder koronare Revaskularisation in den vorausgegangenen 12 Wochen • eGFR < 30 ml/min • Transaminasen > 3-fach ULN <p>Dosierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dapagliflozin 10 mg oder Placebo einmal täglich oral als Tablette <p>Eine Dosisreduktion auf 5 mg oder kurzzeitige Unterbrechung der Medikation war möglich bei einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion, Volumenmangel oder Hypotonus, wenn diese nicht durch Anpassung der Begleitmedikation behoben werden konnte.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • kombinierter Endpunkt aus „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“ (notfallmäßige stationäre Aufnahme oder ambulante ärztliche Behandlung mit i.v. Therapie der Herzinsuffizienz) oder kardiovaskulärem Tod <p>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Morbidität, renale Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE) <p>Patientencharakteristika</p> <p>Ein relevanter Anteil der Patienten kommt aus Europa (ca. 45 %). Die Patientencharakteristika zwischen den Armen sind ausgeglichen (siehe Tabelle 2). Das mittlere Alter der Patienten ist in der Studie DAPA-HF mit 66 Jahren etwas geringer als das Alter der Zielgruppe in der deutschen Versorgung (laut Kassendatenanalyse 71 Jahre). Frauen sind mit 23 % nur leicht unterrepräsentiert, da HFrEF (Heart Failure with reduced Ejection Fraction) häufiger Männer betrifft. Etwa ein Drittel der Patienten erhalten eine Device-Therapie (ICD/CRT). Es ist anzunehmen, dass bei deutlich mehr Patienten eine Device-Therapie entsprechend den Kriterien der NVL Herzinsuffizienz indiziert wäre (1).</p> <p>Insgesamt ist aus Sicht der AkdÄ für Patienten mit HFrEF und NYHA II/III eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die deutsche Versorgungssituation gegeben. Die Aussagekraft der</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																										
	<p>Studienergebnisse für Patienten mit NYHA IV ist begrenzt, da diese nur 1% der Studienpopulation ausmachten.</p> <p>Tabelle 2: Patientencharakteristika in der Studie DAPA-HF (Baseline)</p> <table border="1" data-bbox="295 523 1189 1061"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dapagliflozin</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Diabetes mellitus Typ 2</td> <td>42 %</td> <td>42 %</td> </tr> <tr> <td>ischämische Ätiologie HF</td> <td>55 %</td> <td>57 %</td> </tr> <tr> <td>LVEF, MW (SD)</td> <td>31 (7)</td> <td>31 (7)</td> </tr> <tr> <td>NYHA II</td> <td>68 %</td> <td>67 %</td> </tr> <tr> <td>NYHA III</td> <td>31 %</td> <td>32 %</td> </tr> <tr> <td>NYHA IV</td> <td>1 %</td> <td>1 %</td> </tr> <tr> <td>VHF</td> <td>24 %</td> <td>24 %</td> </tr> <tr> <td>systolischer RR, MW (SD)</td> <td>122 (16) mmHg</td> <td>122 (16) mmHg</td> </tr> <tr> <td>Herzfrequenz/min, MW (SD) (3)</td> <td>72 (12)</td> <td>72 (12)</td> </tr> <tr> <td>eGFR ≥ 60 (ml/min/1,73 m²)</td> <td>59 %</td> <td>59 %</td> </tr> <tr> <td>NT-proBNP, median</td> <td>1428 pg/ml</td> <td>1446 pg/ml</td> </tr> <tr> <td>ICD (3)</td> <td>26 %</td> <td>26 %</td> </tr> <tr> <td>CRT (3)</td> <td>8 %</td> <td>7 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate; HF: Herzinsuffizienz; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MW: Mittelwert; NYHA: New York Heart Association; RR: Blutdruck; SD: Standardabweichung; VHF: Vorhofflimmern</p> <p>Die Therapie der Herzinsuffizienz wurde im Studienverlauf bei knapp der Hälfte der Patienten verändert (47 % unter Dapagliflozin, 50 % unter Placebo). Dabei wurden im Verlauf geringfügig mehr Patienten mit ARNI behandelt als zu Studienbeginn (15 % im Dapagliflozin-Arm und 16 % im Placebo-Arm). Welche weiteren Veränderungen der Therapie im Verlauf der Studie vorgenommen wurden, bspw. bei den</p>		Dapagliflozin	Placebo	Diabetes mellitus Typ 2	42 %	42 %	ischämische Ätiologie HF	55 %	57 %	LVEF, MW (SD)	31 (7)	31 (7)	NYHA II	68 %	67 %	NYHA III	31 %	32 %	NYHA IV	1 %	1 %	VHF	24 %	24 %	systolischer RR, MW (SD)	122 (16) mmHg	122 (16) mmHg	Herzfrequenz/min, MW (SD) (3)	72 (12)	72 (12)	eGFR ≥ 60 (ml/min/1,73 m ²)	59 %	59 %	NT-proBNP, median	1428 pg/ml	1446 pg/ml	ICD (3)	26 %	26 %	CRT (3)	8 %	7 %	
	Dapagliflozin	Placebo																																										
Diabetes mellitus Typ 2	42 %	42 %																																										
ischämische Ätiologie HF	55 %	57 %																																										
LVEF, MW (SD)	31 (7)	31 (7)																																										
NYHA II	68 %	67 %																																										
NYHA III	31 %	32 %																																										
NYHA IV	1 %	1 %																																										
VHF	24 %	24 %																																										
systolischer RR, MW (SD)	122 (16) mmHg	122 (16) mmHg																																										
Herzfrequenz/min, MW (SD) (3)	72 (12)	72 (12)																																										
eGFR ≥ 60 (ml/min/1,73 m ²)	59 %	59 %																																										
NT-proBNP, median	1428 pg/ml	1446 pg/ml																																										
ICD (3)	26 %	26 %																																										
CRT (3)	8 %	7 %																																										

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>Dosierungen der ACE-Hemmer, ARB, Betablocker, MRA und Diuretika, ist den Unterlagen des pU nicht zu entnehmen.</p> <p>Tabelle 3: Therapie der Herzinsuffizienz in der Studie DAPA-HF (Baseline)</p> <table border="1" data-bbox="295 523 1187 831"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dapagliflozin</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACE-Hemmer</td> <td>56 %</td> <td>56 %</td> </tr> <tr> <td>ARB</td> <td>28 %</td> <td>27 %</td> </tr> <tr> <td>Betablocker</td> <td>96 %</td> <td>96 %</td> </tr> <tr> <td>MRA</td> <td>71 %</td> <td>71 %</td> </tr> <tr> <td>Diuretika</td> <td>93 %</td> <td>94 %</td> </tr> <tr> <td>ARNI</td> <td>11 %</td> <td>11 %</td> </tr> <tr> <td>Digitalis (3)</td> <td>19 %</td> <td>19 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist</p> <p>Die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 war zu Studienbeginn ausgeglichen zwischen den beiden Studienarmen. Es liegen keine Angaben vor zur Hintergrundtherapie von Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronarer Herzkrankheit und Hypercholesterinämie.</p>		Dapagliflozin	Placebo	ACE-Hemmer	56 %	56 %	ARB	28 %	27 %	Betablocker	96 %	96 %	MRA	71 %	71 %	Diuretika	93 %	94 %	ARNI	11 %	11 %	Digitalis (3)	19 %	19 %	
	Dapagliflozin	Placebo																								
ACE-Hemmer	56 %	56 %																								
ARB	28 %	27 %																								
Betablocker	96 %	96 %																								
MRA	71 %	71 %																								
Diuretika	93 %	94 %																								
ARNI	11 %	11 %																								
Digitalis (3)	19 %	19 %																								
<p>IQWiG Dossierbewertung S. 16–18</p> <p>Dossier pU, Modul 4A S. 80–81, 307–315</p>	<p>Eignung der Studie zur Nutzenbewertung</p> <p>Laut IQWiG ist die ZVT eingeschränkt umgesetzt, da lediglich ein geringer Anteil der Patienten ARNI erhielt. Bei ca. 8 % der Patienten lagen laut pU Kontraindikationen für die Gabe eines ARNI vor (Hyperkaliämie, Hypotonie, Niereninsuffizienz). Bei der Mehrzahl der Patienten (ca. 78 %) verweist der pU lediglich auf die bereits bestehende Behandlung der Patienten mit einem ACE-Hemmer oder</p>	<p><i>zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Studie DAPA-HF</i></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vorliegend eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der</p>																								

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ARB, da laut finalem Protokoll der Studie vom 27. Oktober 2017 eine Behandlung mit ACE-Hemmern, ARB oder ARNI ein gleichwertiges Einschlusskriterium darstellt.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ kann die Studie DAPA-HF nur dann zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, wenn die Eskalation auf ARNI kein zwingender Bestandteil einer „optimierten Standardtherapie“ ist. Die in der NVL vorgenommene Differenzierung zwischen Basistherapie (starke Empfehlung) und Eskalation auf ARNI (abgeschwächte Empfehlung) mit der Maßgabe, das Nebenwirkungsprofil von ARNI bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen, spricht nach Ansicht der AkdÄ dafür, dass dem Einsatz von ARNI unter den Standardtherapieoptionen eine Sonderstellung zukommt. Diese Sonderstellung spiegelt sich auch in den vergleichsweise geringen Verordnungszahlen in der Versorgung wider.</p> <p>Entscheidend für die Eignung der Studie DAPA-HF zur Bewertung des Zusatznutzens ist aus Sicht der AkdÄ die insgesamt ausreichende Umsetzung der Basistherapie. Nahezu alle Patienten erhielten in der Studie DAPA-HF eine Kombinationstherapie aus einem ACE-Hemmer bzw. ARB, einem Betablocker und Diuretika, 71 % zusätzlich einen MRA. Gewisse Unsicherheiten ergeben sich dadurch, dass bei 14 % (Dapagliflozin) bzw. 15 % (Placebo) der Patienten die Gründe für die Nichtbehandlung mit einem MRA unzureichend beschrieben sind („andere Gründe“) und keine Angaben zu den Dosierungen der Medikation vorliegen. Aufgrund der bekannten diuretischen Wirkung von Dapagliflozin wären insbesondere Angaben zur Dosierung der Diuretika und zu ihrer Modifikation im Studienverlauf relevant.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Herzfrequenz und Blutdruck sprechen für eine bei Studienbeginn gut vorbehandelte Patientengruppe. Allerdings nehmen Körpergewicht und Blutdruck unter Placebo geringgradig, aber signifikant stärker zu als unter Dapagliflozin, was auf eine weniger intensive diuretische Therapie in der Kontrollgruppe hinweisen könnte (siehe unten).</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Des Weiteren soll gemäß Nationaler Versorgungsleitlinie¹⁹ 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</p>

¹⁹ Nationale VersorgungsLeitlinie zur chronischen Herzinsuffizienz (3. Auflage, 2019, Version 2): <https://www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Zusammengenommen wird trotz der beschriebenen Unsicherheiten davon ausgegangen, dass eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie DAPA-HF erfolgte.</p>
IQWiG Dossier- bewertung	Endpunkte (Dapagliflozin vs. Placebo)	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 26–37, 58–61</p> <p>Dossier pU, Modul 4A S. 91–248</p>	<p>Die folgenden Angaben beziehen sich auf die gesamte Studienpopulation der Studie DAPA-HF. Die Beobachtungsdauer ist für alle Endpunkte (Effektivität und Sicherheit) ähnlich und zwischen den Studienarmen ausgewogen.</p> <p>Gesamtmortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> • 11,6 % vs. 13,9 %; relatives Risiko (RR) 0,83 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,71–0,97); p = 0,022 <p>Es besteht eine signifikante Effektmodifikation für den Schweregrad der Herzinsuffizienz nach <u>NYHA-Klasse</u> (Interaktionstest: p = 0,0006) mit gegensätzlich gerichtetem Punktschätzer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NYHA II: 7,8 % vs. 12,0 %; RR 0,64 (95 % CI 0,51–0,80); p < 0,0001 • NYHA III/IV: 19,7 % vs. 17,7 %; RR 1,12 (95 % CI 0,89–1,42); p = 0,3259 <p>Kardiovaskuläre Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9,6 % vs. 11,5 %; RR 0,82 (95 % CI 0,69–0,98); p = 0,029 <p>Es besteht eine signifikante Effektmodifikation für den Schweregrad der Herzinsuffizienz nach <u>NYHA-Klasse</u> (Interaktionstest: p = 0,0023) mit gegensätzlich gerichtetem Punktschätzer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NYHA II: 6,2 % vs. 9,7 %; RR 0,63 (95 % CI 0,49–0,81); p = 0,0003 • NYHA III/IV: 16,6 % vs. 15,2 %; RR 1,09 (95 % CI 0,85–1,41); p = 0,4848 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es besteht zudem eine signifikante Effektmodifikation durch die Höhe der <u>NT-proBNP-Spiegel</u> als Marker für den Schweregrad einer Herzinsuffizienz (Interaktionstest: $p = 0,0247$) mit gleich gerichtetem Punktschätzer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NT-proBNP \leq Median: 4,4 % vs. 7,4 %; RR 0,60 (95 % CI 0,42–0,84); $p = 0,0027$ • NT-proBNP $>$ Median: 14,8 % vs. 15,6 %; RR 0,94 (95 % CI 0,76–1,15); $p = 0,5411$ <p>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9,7 % vs. 13,4 %; RR 0,70 (95 % CI 0,59–0,83); $p < 0,001$ <p>Es besteht keine signifikante Effektmodifikation für den Schweregrad der Herzinsuffizienz nach <u>NYHA-Klasse</u> (lediglich eine Tendenz ist erkennbar, Interaktionstest: $p = 0,0773$).</p> <p>Weitere Endpunkte von Interesse:</p> <p><u>Körpergewicht</u> (Veränderung Baseline zu Monat 8), Mittelwert</p> <ul style="list-style-type: none"> • $-0,88$ kg vs. $+0,10$ kg; $p < 0,001$ (3) <p><u>Systolischer RR</u> (Veränderung Baseline zu Monat 8), Mittelwert</p> <ul style="list-style-type: none"> • $-1,92$ mmHg vs. $-0,38$ mmHg; $p = 0,002$ (3) <p>Bezüglich folgender Endpunkte besteht kein statistisch signifikanter Unterschied:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myokardinfarkt 	

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"> • Schlaganfall • renale Morbidität (anhaltende eGFR-Abnahme um 50 %, Nierenerkrankung im Endstadium, renaler Tod) <p>Eine anhaltende eGFR-Abnahme um 50 % war numerisch geringfügig seltener unter Dapagliflozin (0,6 % vs. 1,0 %; p = 0,126). Bezüglich der Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin (1,8 % vs. 3,2 %; RR 0,55; 95 % CI 0,38–0,80; p = 0,0014). Aufgrund der engen Interaktion zwischen Herz- und Nierenfunktion ist unklar, ob diese Effekte auf eine nephroprotektive Wirkung hinweisen oder ob die geringfügig verbesserte Nierenfunktion Folge der verbesserten Herzfunktion war.</p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über Patient Global Impression of Change (PGIC), Patient Global Impression of Severity (PGIS) und die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D), liegen keine verwertbaren Daten vor. Dies gilt ebenso für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den Gesamtsummenscore (OSS) des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Es liegen durch den pU ungeklärte Diskrepanzen zwischen Rückläufen zu Monat 24 und Patientinnen und Patienten unter Risiko zu Monat 24 vor.</p> <p>Sicherheit</p> <p><u>Schwerwiegende UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 27,8 % vs. 30,7 %; RR 0,90 (95 % CI 0,83–0,99); p = 0,025 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Abbruch wegen UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 4,7 % vs. 4,9 %; RR 0,96 (95 % CI 0,74–1,23); p = 0,733 <p><u>Harnwegsinfektion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1,9 % vs. 2,0 %; RR 0,94 (95 % CI 0,62–1,41); p = 0,750 <p><u>Erkrankungen Geschlechtsorgane/Brustdrüse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1,4 % vs. 1,4 %; RR 1,00 (95 % CI 0,62–1,62); p = 0,999 <p><u>Diabetische Ketoazidose</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 vs. 0; RR 7,00 (95 % CI 0,36–135,44); p = 0,097 <p><u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2,4 % vs. 3,7 %; RR 0,65 (95 % CI 0,47–0,90); p = 0,010 <p><u>Symptome eines Volumenmangels</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 7,5 % vs. 6,8 %; RR 1,10 (95 % CI 0,90–1,35); p = 0,3674 <p><u>Bewertung von Effektivität und Sicherheit</u></p> <p>Die vorliegenden Daten zeigen keine signifikante Zunahme von UE unter Dapagliflozin. Numerisch gehäuft traten Symptome eines Volumenmangels auf (7,5 % vs. 6,8 %) sowie sehr selten Fälle einer Ketoazidose (3/2373 = 0,1 %). In der Studie DAPA-HF wurden nicht alle UE systematisch erhoben. Nichtschwerwiegende UE wurden nur dann erhoben, wenn sie zum Therapieabbruch oder einer</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dosisreduktion führten oder zu einer vom pU prädefinierten Auswahl von UE gehörten. Die UE können deshalb nicht vollständig beurteilt werden. So wurden beispielsweise nichtschwere Genitalinfektionen in der Studie DAPA-HF nicht erfasst, obgleich sie in früheren Studien unter Dapagliflozin signifikant gehäuft auftraten (4). Die Vorteile für Dapagliflozin bei „schweren UE“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum“ sind am ehesten mit der Reduktion von Symptomen der Herzinsuffizienz zu erklären.</p> <p>Dapagliflozin senkte in der Gesamtpopulation signifikant die Mortalität und die Rate an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz. Diese Effekte waren bei Patienten ohne Diabetes mellitus Typ 2 im gleichen Ausmaß nachweisbar wie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Es bestand jedoch eine signifikante Effektmodifikation der Mortalität durch den Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klasse. Während bei Patienten mit NYHA-Klasse II die Mortalität signifikant um 4,2 % reduziert wurde, fand sich bei Patienten mit NYHA-Klasse III/IV kein signifikanter Effekt, vielmehr wurde die Mortalität numerisch gegenläufig beeinflusst. Bezüglich der Rate an Hospitalisierungen zeigte sich eine signifikante Reduktion in der Gesamtgruppe, ohne dass das NYHA-Stadium einen Effektmodifikator darstellte. Aus Sicht der AkdÄ wären ebenfalls Subgruppenanalysen zu Patienten mit Device-Therapie und mit begleitenden Klappenvitien von Interesse gewesen. Eine Subgruppenanalyse zu Patienten ohne MRA hätte Hinweise darauf geben können, ob eine unvollständig umgesetzte Basistherapie die Effekte von Dapagliflozin beeinflusst. Angaben zu diesen Subgruppen liegen nicht vor.</p>	<p>der Herzinsuffizienz) über ca. 18 Monate bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV mit reduzierter Ejektionsfraktion untersuchte.</p> <p>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.</p> <p>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 PGIS 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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das Studiendesign von DAPA-HF ermöglicht keinen direkten Vergleich von Dapagliflozin und ARNI als potenzielle Alternativen bei Patienten mit HFrEF, die trotz optimierter Basistherapie symptomatisch sind. Aus klinischer Sicht erscheint Dapagliflozin jedoch vorteilhaft bei gleichzeitig vorliegendem Diabetes mellitus Typ 2 und bei Patienten mit hypotonen Blutdruckwerten. Weitere Studien müssten neben einem direkten Vergleich von Dapagliflozin und ARNI auch klären, ob (und wenn ja in welcher Reihenfolge) eine Eskalation mit beiden Medikamentengruppen patientenrelevante Endpunkte positiv beeinflusst.</p>	<p>weiteren Morbiditätsendpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
<p>IQWiG Dossierbewertung S. 5–8, 21–39</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Das IQWiG sieht für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dapagliflozin plus optimierte Standardtherapie gegenüber der optimierten Standardtherapie. Diese Einschätzung begründet das IQWiG mit der unvollständigen Erfassung der UE in der Studie DAPA-HF sowie den unzureichenden Angaben zu Therapieanpassungen. Insbesondere sei unklar, welchen Einfluss die geringe Anwendung von ARNI auf die gezeigten Effekte habe.</p> <p>Die AkdÄ bewertet den Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber einer optimierten Basistherapie der Herzinsuffizienz, die mindestens eine Kombination aus ACE-Hemmer/ARB mit Betablockern und MRA sowie eine suffiziente Therapie mit Diuretika beinhaltet. Sie berücksichtigt bei der Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens die signifikante Effektmodifikation der Mortalität durch den</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klasse. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Dapagliflozin bei Patienten mit NYHA-Klasse II wird als beträchtlich beurteilt, da bei diesen Patienten unter Dapagliflozin die Gesamtmortalität signifikant um 4,2 % reduziert war. Bei Patienten mit NYHA-Klasse III/IV wurde die Mortalität hingegen nicht signifikant beeinflusst, vielmehr zeigte sich ein numerisch gegenläufiger Effekt. Eine signifikante Wirkung auf patientenrelevante Endpunkte bestand bei Patienten im NYHA-Stadium III/IV lediglich bezüglich der Hospitalisierungsrate. Die AkdÄ schätzt deshalb das Ausmaß des Zusatznutzens von Dapagliflozin bei Patienten mit NYHA-Klasse III/IV nur als gering ein.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ kann lediglich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen vorliegen, da die Aussagesicherheit der Studie DAPA-HF eingeschränkt ist durch oben beschriebene Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der Basistherapie: Knapp 30 % der Patienten erhielten keinen MRA, davon ca. die Hälfte der Patienten aus unklaren Gründen. Außerdem liegen keine Angaben zu den Dosierungen und der Modifikation der Begleittherapie vor. Eine individuell unzureichende Dosierung von Diuretika könnte beispielsweise die Hospitalisierungsrate mitbeeinflusst haben.</p>	<p>(anhand des KCCQ-OSS) sowie Nebenwirkungen (SUE sowie im Detail bei einem spezifischen UE). Hinsichtlich der Ergebnisse der Gesamtmortalität 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 <i>alltäglicher</i> körperlicher Belastung) und NYHA-Klasse III (Beschwerden bei <i>geringer</i> 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.</p>
	<p>Fazit</p> <p>Die AkdÄ sieht einen Zusatznutzen von Dapagliflozin bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (LVEF ≤ 40%), die unter einer optimierten Basistherapie der Herzinsuffizienz und der Komorbiditäten (Diabetes mellitus, Hypertonus etc.) weiterhin</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>symptomatisch sind. Die optimierte Basistherapie der Herzinsuffizienz beinhaltet mindestens eine Kombination aus ACE-Hemmer/ARB mit Betablockern und MRA sowie eine suffiziente Therapie mit Diuretika. Das Ausmaß des Zusatznutzes von Dapagliflozin wird von der AkdÄ für Patienten im NYHA-Stadium II als beträchtlich, für Patienten im NYHA-Stadium III/IV als gering beurteilt. Aufgrund der aufgeführten Einschränkungen sieht die AkdÄ als Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für beide Patientengruppen lediglich einen Anhaltspunkt.</p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die Studie weist Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken</p> <p>Auf Basis der Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation bei der Gesamtmortalität und auch bei der ergänzend herangezogenen kardiovaskulären Mortalität lässt sich nicht ausschließen, dass Patientinnen und Patienten mit einer schweren 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 Neuinitiation 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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vorgetragene 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.</p> <p>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.</p> <p>Vor dem Hintergrund dieser Unsicherheiten wird daher die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p>

Literaturverzeichnis

1. Nationale Versorgungsleitlinie: Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung. 3. Auflage, Version 2. <https://www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz/chronische-herzinsuffizienz/#>. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); AWMF-Reg-Nr.: nvl-006. Oktober 2019.
2. European Medicines Agency (EMA): Forxiga® – Dapagliflozin: CHMP extension of indication variation assessment report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/forxiga-h-c-2322-ws-1737-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 11. März 2021). Amsterdam, 26. November 2020.
3. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al.: Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008.
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128.

-

5.8 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.03.2021
Stellungnahme zu	Dapagliflozin (Forxiga®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

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. März 2021 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Dapagliflozin (Forxiga®) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht.</p> <p>Dapagliflozin im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die Bewertung basiert auf ausschließlich positiven Effekten in den Kategorien der Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen.</p>	
<p>Methodisches Vorgehen der IQWiG-Nutzenbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien und zu berücksichtigten Endpunkten.</p> <p>Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Die damit jedoch verbundenen Probleme wurden seitens des vfa stets in den Stellungnahmen zu den zurückliegenden Verfahren ausführlich beschrieben. Insb. nach einem halben Jahr der nun geltenden Vorgehensweise erscheint ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, als nicht mehr vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent.</p> <p>Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleisten und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehren.</p>	<p>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 Methoden²⁰ wurde in der Nutzenbewertung von Dapagliflozin nicht abgestellt.</p> <p>Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

²⁰ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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:	

5.9 Stellungnahme: DGK, DDG, DGIM, DGPR

Datum	<< 22.März.2021 >>
Stellungnahme zu	<< Dapagliflozin Forxiga®>>
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und 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-Kreislaferkrankungen e.V. (DGPR)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und 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)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Einleitung</p> <p>Die chronische Herzinsuffizienz ist die häufigste Diagnose stationär behandelter Patienten in Deutschland. Die Zahl der stationär aufgenommenen Patienten steigt in Deutschland ständig, was auf eine Zunahme des Alters mit einer steigenden Inzidenz und Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen, aber auch kardialen und nicht-kardialen Komorbiditäten assoziiert ist (1-3). Die chronische Herzinsuffizienz ist durch eine hohe Sterblichkeit und eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität gekennzeichnet. Daher besteht ein dringender Bedarf für neue Therapie-Prinzipien, welche die hohe Morbidität und die Sterblichkeit zusätzlich zu den zugelassenen Therapien senken.</p>	
<p>Die Standardmedikation der Herzinsuffizienz besteht aus Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Systems (Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmern, AT1-Antagonisten, AT1-Antagonist Valsartan mit Zusatz eines Nephilysin-Inhibitors [Sacubitril/Valsartan]). Prospektive, randomisierte Studien haben eine Abnahme der Hospitalisierung aber auch der Sterblichkeit in kontrollierten Studien gezeigt. „Sodium glucose transport inhibitors“ (SGLT2-Inhibitoren) wie Dapagliflozin sind neue Substanzen, die über eine Hemmung des Natrium-Glucose-Transporters am proximalen Tubulus der Niere die Natrium- und Glukoseausscheidung steigern. Letzterer Effekt tritt nicht nur bei Patienten mit Diabetes, sondern auch bei Personen ohne</p>	<p>Siehe Ausführungen zum Punkt „3.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie“</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und 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)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stoffwechselerkrankungen auf. Hinweise für eine Abnahme der Sterblichkeit und Hospitalisierungsraten zeigte sich für Dapagliflozin in einer großen, randomisierten Sicherheitsstudie zu Diabetes mellitus (DECLARE-Studie) (4). In Fortführung dieser Studie, nach Beobachtung einer Abnahme von kardiovaskulären Todesfällen und Herzinsuffizienzhospitalisierungen, wurden in der DAPA-HF-Studie (5) Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz mehrheitlich der NYHA Klasse II-III auf eine Behandlung mit Dapagliflozin oder Placebo randomisiert. Die Gabe von 10 mg Dapagliflozin führte bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (EF ≤ 40%) zu einer Abnahme des primären kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und notfallmäßiger Vorstellung wegen Verschlechterung einer Herzinsuffizienz (4). In einer hierarchischen statistischen Analyse zeigte sich eine Abnahme der Häufigkeit des kardiovaskulären Todes, der Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen oder Notfallvorstellungen wegen Herzinsuffizienz, der ersten und nachfolgenden Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen und aller Todesfälle. Darüber hinaus verbesserte sich die Lebensqualität gemessen mit dem validierten Fragebogen des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) in allen Domänen zum prädefinierten Zeitpunkt der Testung bei Monat 8.</p>	
<p>2. Stand des Wissens</p> <p>Dapagliflozin ist bei erwachsenen Patienten/Patientinnen zur Behandlung einer symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zugelassen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und 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)

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>3. Dossier und Bewertung von Dapagliflozin bei symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion</p> <p>3.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Dapagliflozin gehört zu einer Substanzklasse, die vollständig neu in die Therapie der Herzinsuffizienz eingeführt wurde. Eine Vergleichstherapie gibt es somit nicht.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion</u></p>
	<p>Die leitliniengetreue Begleittherapie wurde mit einer Therapieintensität von ACE-Inhibitoren/ARB/ARNI von 93,1-94,2%, Betablockern 96-96,2% und Mineralocortikoid-Antagonisten 70,6-71,5% wesentlich intensiver durchgeführt als in der klinischen Behandlungsrealität in Deutschland (6).</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und 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)

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>Insbesondere die Behandlungsintensität mit der neuen, Prognoseverbessernden Substanzklasse Sacubitril/Valsartan, obwohl dies erst kurz vor Studienbeginn in die Praxis eingeführt wurde, war besonders hoch. Sacubitril/Valsartan wurde bereits bei 10,5-10,9% der Patienten bei Beginn der Studie verabreicht, die Behandlungszahlen stiegen in beiden Behandlungsarmen der Studie an und waren somit im Studienzeitraum deutlich höher als in der Behandlungsrealität in Deutschland (7). Die Behandlungseffekte von Dapagliflozin waren zwischen denen mit Sacubitril/Valsartan behandelten Patienten und den Patienten ohne Sacubitril/Valsartan für den primären Endpunkt (Interaktions-p-Wert 1,0), dem kardiovaskulären Tod (Interaktions-p-Wert 0,83) und den Herzinsuffizienz-Hospitalisierung-/Notfallvorstellungs-Endpunkten (Interaktions-p-Wert 0,65) sowie allen, sich wiederholenden Hospitalisierungen (wegen Herzinsuffizienz) und dem kardiovaskulären Tod (Interaktions-p-Wert 0,85) nicht verschieden (8). Insofern ist nicht zu erwarten, dass, wenn die Studie später durchgeführt worden wäre, was vielleicht zu einer größeren Penetration der Herzinsuffizienz-Population mit Sacubitril/Valsartan geführt hätte, andere Ergebnisse erzielt worden wären.</p>	<p><i>Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DAPA-HF</i></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und 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)

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>Darüber hinaus ist in der Gesamtheit aller in DAPA-HF randomisierten Patienten die Behandlungsintensität für Sacubitril/Valsartan deutlich unterschätzt, da der Einsatz von Sacubitril/Valsartan in Europa und den USA mit 24,5% und 32,3% (Nordamerika) wesentlich höher lag als in den anderen rekrutierenden Ländern, was zu einer prozentual niedrigeren Zahl von Sacubitril/Valsartan behandelten Patienten in der Gesamtpopulation führte. Eine Interaktion des Behandlungseffektes zwischen Regionen gab es nicht. Somit sind die Behandlungsintensitäten in der Studie vergleichbar mit den deutschen Behandlungsintensitäten im Jahr 2019 (7), so dass die Vorgaben der nationalen Versorgungsleitlinie einer intensiven Sacubitril/Valsartan-Therapie erfüllt sind (9). Darüber hinaus gibt es keine Interaktion zwischen den Behandlungseffekten mit Dapagliflozin und anderen Begleittherapien, auch was die Dosierung dieser Therapien (10), die alle-samt höher liegen als der Dosierungsdurchschnitt in europäischen Ländern (11). Bei der Prüfung einer Substanz aus einer neuen Substanzklasse ist es nicht korrekt, die leitliniengetreue Begleittherapie, die wesentlich intensiver als in der klinischen Realität in Deutschland durchgeführt wurde und entsprechend der Randomisierung balanciert in beiden</p>	<p>Studieneinschluss optimiert sein und möglichst stabil gehalten werden.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und 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)

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)
	Behandlungsarmen verabreicht wurde, als „Vergleichstherapie“ zu bezeichnen.	<p>Therapie erforderlich gewesen wären, um eine optimale Therapie zu gewährleisten.</p> <p>Des Weiteren soll gemäß Nationaler Versorgungsleitlinie²¹ den Patientinnen und Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern oder ARBs, Betablockern und MRAs Symptome zeigen, ein Wechsel auf Sacubitril/Valsartan (Angiotensinrezeptor-Nepriylisin-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 %)</p>

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

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und 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)

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>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.</p> <p>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.</p> <p>Zusammengenommen wird trotz der beschriebenen Unsicherheiten davon ausgegangen, dass eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie DAPA-HF erfolgte.</p>
	3.2. Studien	<u>Gesamtbewertung</u>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und 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)

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>DAPA-HF randomisierte Patienten mit eingeschränkter Ejektionsfraktion ($\leq 40\%$) bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz. Mehrheitlich vertreten waren Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II (67,7%), NYHA III (31,5%) und NYHA IV (0,8-1%). Insofern sind die Ergebnisse robust, insbesondere für Patienten mit der NYHA-Klasse II bis III. Das Vorliegen einer systolischen Herzinsuffizienz wurde durch die mittlere Ejektionsfraktion (Dapagliflozin $31,2 \pm 6,7\%$; Placebo $30,9 \pm 6,9\%$) und erhöhten NT-proBNP-Werten belegt. Diese Patientenpopulation ist vergleichbar mit der letzten großen publizierten Studie zu Sacubitril/Valsartan (PARADIGM-HF), aber auch zu den in der Praxis behandelten Patienten in Europa (ESC Longterm-Register, 12). Der Nutzen der Substanz war unabhängig von der Gabe und insbesondere Dosierung von Begleitmedikationen und wird durch die Gesamtheit der Evidenz gestützt, da auch bei Patienten mit Diabetes in der Subgruppe derer mit anamnestisch angegebener Herzinsuffizienz ein Vorteil zu beobachten war (DECLARE-Studie) (4).</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und 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)

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>3.3. Endpunkte</p> <p>3.3.1. Mortalität</p> <p>Es zeigte sich ein statistischer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zur Gesamtsterblichkeit und zu kardiovaskulärem Tod zum Vorteil von Dapagliflozin in Gegenwart einer optimalen Standardtherapie. Bei schwerer Herzinsuffizienz gibt es in der nicht-adjustierten Analyse ein nicht signifikantes Ergebnis. Beachtenswert ist hier, dass diese Subgruppen-Betrachtung durch die eingeschränkte statistische Power nicht interpretierbar ist. Ein Rückschluss auf einen fehlenden Zusatznutzen von Dapagliflozin in dieser Gruppe ist nicht gerechtfertigt.</p>	<p>NYHA-Klasse III/IV gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>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.</p>
	<p>3.3.2. Morbidität</p> <p>Ein Zusatznutzen zur Hospitalisierungsreduktion aufgrund einer Herzinsuffizienz wurde gezeigt.</p>	<p>Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Lebensqualität (KCCQ-OSS) zeigen sich sowohl für die Responderanalysen mit einer Verbesserung um 5 als auch um 15 Punkte statistisch signifikante</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und 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)

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>3.3.3. Renale Morbidität</p> <p>Der kombinierte Endpunkt (Abnahme der eGFR um 50%, Erreichung einer terminalen Niereninsuffizienz und renaler Tod) zeigte keinen statistischen Unterschied. Beachtenswert ist jedoch, dass Dapagliflozin Patienten bis zu einer glomerulären Filtrationsrate von 30 ml/min. einschloss. Die mittlere eGFR bei Beginn der Studie lag bei 66 ml/min. (Dapagliflozin) und 65,5 ml/min (Placebo) (5). Insofern benötigt es bei nahezu normaler Nierenfunktion bei Beginn der Studie Zeit bis zum Erreichen der klinischen renalen Endpunkte, die die Studiendauer überschreitet. Der aktuelle und sensitivere Parameter eines Nierenfunktionsverlaufes ist die Abnahme der glomerulären Filtrationsrate über die Zeit („GFR slope“). Hier fand sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin zu Placebo ($p < 0,001$) ohne einen Unterschied zwischen Patienten mit oder ohne Diabetes mellitus (Interaktions-p-Wert 0,92) (13). Unter Bezugnahme auf die Gesamtheit der Evidenz ist erwähnenswert, dass eine weitere Studie zu Dapagliflozin bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung und einer vorliegenden Proteinurie frühzeitig abgebrochen wurde und ein signifikanter positiver Effekt auf renale klinische Endpunkte (Verdopplung des Kreatinins, terminale Niereninsuffizienz und Tod durch Niereninsuffizienz) unter Dapagliflozin beobachtet wurde</p>	<p>Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Dapagliflozin.</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie DAPA-HF ergeben sich für Dapagliflozin statistisch signifikante positive Effekte in allen Endpunktkategorien: Mortalität (Gesamtmortalität 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</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und 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)

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)
	(DAPA-CKD, 14). Bei Myokardinfarkt und Schlaganfall wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet. Dies findet sich in zahlreichen Herzinsuffizienz-Studien, wo die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Endpunktes durch Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen und kardiovaskulären Tod dominiert wird. Effekte auf die vaskulären Endpunkte nicht-tödlicher Schlaganfall und Herzinsuffizienz waren auch nicht zu erwarten.	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 <i>alltäglicher</i> körperlicher Belastung) und NYHA-Klasse III (Beschwerden bei <i>geringer</i> 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
	3.3.4. Gesundheitszustand, Lebensqualität Das validierte Standardinstrument zur Erfassung der Lebensqualität ist der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Der primär definierte Endpunkt zu Lebensqualität war der KCCQ bei Monat 4 und 8. Die Evaluation nach 24 Monaten ist durch ein Voranschreiten nicht-kardialer Komorbiditäten und eine Beeinflussung durch konkurrierende Risiken (insbesondere Tod und repetitive Hospitalisierungen) beeinträchtigt und daher unpräzise. In einer kürzlich publizierten detaillierten Analyse zeigte sich eine KCCQ-Verbesserung über alle Bereiche der Ausgangs-Lebensqualität vor Therapiebeginn (15).	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und 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)

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>3.3.5. Unerwünschte Nebenwirkungen</p> <p>Insgesamt war das Nebenwirkungsprofil gering. Es zeigte sich bei Patienten mit und ohne Diabetes und Herzinsuffizienz keine wesentliche Häufung von Harnwegsinfekten, aber auch nicht von genitalen Infekten, wie im Bericht dargestellt. Eine weitere Partikularisierung in Schweregradgruppen unterläge dem reinen Zufallsprinzip durch zu kleine Gruppengrößen.</p>	<p>schwereren Ausprägung der Herzinsuffizienz nicht von Dapagliflozin hinsichtlich der Mortalität profitieren.</p> <p>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.</p>
	<p>3.4. Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland</p> <p>Die Studie hat eine große Zahl von Patienten in Deutschland eingeschlossen. Die Begleittherapien und Versorgung der Patienten in Deutschland entspricht dem in Deutschland üblichen Vorgehen und ist nicht unterschiedlich zur Gesamtpopulation, da sich alle Regionen auf die Anwendung einer europäischen Leitlinie verständigt haben.</p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die Studie weist Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken</p> <p>Auf Basis der Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation bei der Gesamtmortalität 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</p>
	<p>3.5. Bericht des IQWiG</p> <p>Ein Zusatznutzen wird grundsätzlich anerkannt.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und 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)

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>3.6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Der Bericht stellt fest, dass es bei der Therapie mit Dapagliflozin Anhaltspunkte für einen nicht qualifizierbaren Zusatznutzen gibt. Herangezogen wurde eine zweckmäßige Vergleichstherapie, die als „Standardtherapie“ dargestellt wurde. Dieser Punkt ist nach unserer Auffassung nicht haltbar, da die Therapie, die als Begleittherapie in der DAPA-HF-Studie verabreicht wurde, deutlich über dem Standard der klinischen Praxis in Deutschland und Europa liegt. Dies betrifft die Auswahl der Substanzen, die Einführung und Therapieintensität des neuen Therapieprinzips mit Sacubitril/Valsartan sowie die Dosierungen der applizierten Substanzen. Insofern stellen die beobachteten Behandlungseffekte den qualifizierbaren Zusatznutzen zusätzlich zu einer optimalen Begleittherapie deutlich dar. Eine Anpassung der Begleittherapie innerhalb der laufenden Studie ist aus wissenschaftlichen Erwägungen nicht möglich, da zwei Interventionen in einer Studie stattfinden würden. Darüber hinaus ist bei neuroendokrinen Antagonisten die Verträglichkeit ein volatiler Faktor, der eine Herauftitration nach Randomisierung in zwei prädefinierten Behandlungsgruppen unabwägbar macht. Insofern ist, anders als in der Tabelle des IQWiG-Berichtes dargestellt, eine Anpassung der Basis- und Begleittherapie definitiv nicht möglich. Die</p>	<p>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,</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und 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)

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>Begleittherapie, die weit über den zu erwartenden Intensitäten der klinischen Praxis liegt, stellt eine zweckmäßige „Begleittherapie“ als „Comparator“ mit Placebo für Dapagliflozin dar. Die geforderte Berücksichtigung kardiovaskulärer Endpunkte wie nicht tödlicher Myokardinfarkt und Schlaganfall im primären Endpunkt ist für das Syndrom der chronischen Herzinsuffizienz nicht haltbar, da eine Bewertung dieser bei Herz-insuffizienz selten auftretenden Endpunkte aus statistischen Gründen und aufgrund der Pathophysiologie und Klinik nicht sinnvoll ist (siehe auch SOLVD, CORONA). Auch eine Bewertung der Nierenendpunkte (eGFR-Abnahme um 50%, das Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz und der renale Tod) ist bei im Durchschnitt fast normaler Nierenfunktion nicht erwarten zu gewesen. Aus statistischen Gründen kann dies nicht in die Bewertung eines Zusatznutzens eingehen.</p>	<p>Betablockern und MRAs Symptome zeigen, einen Therapiewechsel auf Sacubitril/Valsartan erhalten hätten können.</p> <p>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.</p> <p>Vor dem Hintergrund dieser Unsicherheiten wird daher die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p>
	<p>4. Zusammenfassung</p> <p>Es besteht ein dringender Bedarf für neue Therapie-Prinzipien, welche die hohe Morbidität, die Einschränkung der Lebensqualität und die hohe Sterblichkeit der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu den zugelassenen Therapien senken.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und 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)

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)
	Die Daten der qualitativ hochwertigen DAPA-HF-Studie liefern den Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin im Vergleich zur Leitlinien-empfohlenen Standardtherapie für Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion.	

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. 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. **DOI: 10.1056/NEJMoa1812389**
5. 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. **DOI: 10.1056/NEJMoa1911303**
6. Störk S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, Hupfer S, Klebs S. Treatment of chronic heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clin Res Cardiol* 2017;106:923-932. **doi: 10.1007/s00392-017-1138-6. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28748266**
7. Wachter R, Fonseca AF, Balas B, Kap E, Engelhard J, Schlienger R, Klebs S, Wirta SB, Kostev K. Real-world treatment patterns of sacubitril/valsartan: a longitudinal cohort study in Germany. *Eur J Heart Fail* 2019;21:588-597. **DOI: 10.1002/ejhf.1465**
8. Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, Dewan P, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Inzucchi SE, Desai AS, Bengtsson O, Lindholm D, Sjostrand M, Langkilde AM, McMurray JJV. Effect of dapagliflozin in patients with HFREF treated with sacubitril/valsartan: The DAPA-HF Trial. *JACC Heart Fail* 2020;8:811-818. **DOI: 10.1016/j.jchf.2020.04.008**
9. 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
10. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, DeMets DL, Sabatine MS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM, Desai AS, Diez M, Howlett JG, Katova T, Ljungman CEA, O'Meara E, Petrie MC, Schou M, Verma S, Vinh PN, Solomon SD, McMurray JJV. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J* 2020;41:2379-2392. **doi: 10.1093/eurheartj/ehaa496. PMID: 32820334**
11. Cowie MR, Schöpe J, Wagenpfeil S, Tavazzi L, Böhm M, Ponikowski P, Anker SD, Filippatos GS, Komajda M; QUALIFY Investigators. Patient factors associated with titration of medical therapy in

patients with heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY international registry. *ESC Heart Fail* 2021. doi: [10.1002/ehf2.13237](https://doi.org/10.1002/ehf2.13237).

12. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Bengtsson O, Ponikowski P, Sabatine MS, Sjöstrand M, Solomon SD; DAPA-HF Committees and Investigators. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1402-1411. doi: [10.1002/ejhf.1432](https://doi.org/10.1002/ejhf.1432). Epub 2019 Mar 21. PMID: [30895697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30895697/)
13. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, Böhm M, Chopra V, de Boer RA, Desai AS, Ge J, Kitakaze M, Merkley B, O'Meara E, Shou M, Tereshchenko S, Verma S, Vinh PN, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Bengtsson O, Langkilde AM, Sjöstrand M, McMurray JJV. Efficacy of dapagliflozin on renal function and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results of DAPA-HF. *Circulation* 2021;143:298-309. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391). Epub 2020 Oct 12. PMID: [33040613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33040613/)
14. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-1446. DOI: [10.1056/NEJMoa2024816](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816)
15. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, Nicolau JC, Merkely B, Kitakaze M, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Solomon SD, Bengtsson O, Lindholm D, Niklasson A, Sjöstrand M, Langkilde AM, McMurray JJV. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. *Circulation* 2020;141:90-99. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138)

-

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

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

hier: Dapagliflozin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. April 2021

von 15.18 Uhr bis 16.25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Büchner
Herr Dr. Hinterding
Frau Rohwedder
Herr Schulze

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

Frau Dr. Knerr-Rupp
Herr Schwedler

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

Frau Kaup
Frau Dr. von der Osten

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Groves
Herr Dr. Klebs

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

Frau Urbisch
Frau Schepers

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

Herr Prof. Dr. Mühlbauer
Herr Prof. Dr. Rauch

Angemeldete Teilnehmer der **Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG):**

Herr Prof. Dr. Gallwitz
Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldete Teilnehmer der **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e. V. (DKG):**

Herr Prof. Dr. Böhm
Herr Prof. Dr. Marx

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Ertl

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15:18 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind im Stellungnahmeverfahren Dapagliflozin bei chronischer Herzinsuffizienz. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar dieses Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben haben zum einen AstraZeneca als pharmazeutischer Unternehmer, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dann 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 für Herz- und Kreislauferkrankungen, dann eine Stellungnahme von MSD Sharp & Dohme, von Novo Nordisk, von Bayer Vital, von Novartis Pharma, von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten da sein Frau Dr. Büchner, Herr Dr. Hinterding, Frau Rohwedder und Herr Schulze, ja, Herr Professor Mühlbauer für die AkdÄ. Ich sehe ihn nicht. Herr Mühlbauer?

Herr Prof. Dr. Rauch (AkdÄ): Ich rede gerade für Herrn Mühlbauer, für die Arzneimittelkommission, der kommt leider momentan nicht rein. Er ist in der Schweiz und will sich da einwählen, aber es klappt wohl nicht. Solange müssen wir ohne ihn auskommen. Ich versuche, ihn zu vertreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Das wird nach menschlichem Ermessen gelingen, Herr Professor Rauch. – Dann haben wir Herrn Professor Gallwitz und Herrn Professor Müller-Wieland von der Diabetes Gesellschaft, Herrn Professor Böhm von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung. Wo ist er? Ist er da? Herr Böhm? – Fragezeichen. Dann Herr Professor Marx – auch nicht da –, Herr Professor Ertl von der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, dann haben wir Frau Dr. Knerr-Rupp und Herrn Schwedler von Novo, Frau Kaup und Frau von der Osten von Bayer, Herr Dr. Groves von Novartis – fehlt – und Herr Dr. Klebs von Novartis, Frau Urbisch und Frau Schepers von Boehringer sowie Herr Dr. Rasch vom vfa; immer noch fleißig heute. – Herr Mühlbauer ist mittlerweile hereingekommen. Herr Mühlbauer?

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ja, können Sie mich hören?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir hören Sie gut, wunderbar.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Das ist schön. Es tut mir leid, ich habe Probleme mit meinem Videosignal. Ich weiß nicht, ob ich es hinbekomme. Aber das Wichtigste ist, dass ich zu hören bin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der Ton reicht; wir wollen die schöne Schweiz gar nicht sehen. Wenn wir in der bundesrepublikanischen Trostlosigkeit verharren, brauchen Sie keine

lange Zähne zu machen, wobei ich freudig erregt mitteilen kann, dass ich, ohne damit Complianceprobleme mit Frau Büchner zu haben, am Donnerstag einen Impftermin mit AstraZeneca habe. Ich freue mich darauf, damit den ersten Schritt zur Grundimmunisierung, zumindest meiner Person, herbeiführen zu können, und damit haben wir jetzt übergeleitet. – Ich würde jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar vorzutragen. Danach würden wir in eine muntere Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das? – Frau Büchner.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank für die einleitenden Worte. Ich weiß leider noch nicht, wann meine Grundimmunisierung bevorsteht. Das zieht sich leider alles noch ein bisschen hin. Aber dafür sind wir nicht hier. – Herr Professor Hecken! Sehr geehrtes Gremium! Ich möchte noch sagen, mit wem ich heute da bin. Das sind Herr Dr. Hinterding, Frau Rohwedder aus der Medizin und Herr Schulze aus dem Bereich, genauso wie ich, Marktzugang, Gesundheitspolitik und Erstattung. Ich möchte in meinen einführenden Worten auf drei Punkte eingehen. Ich möchte kurz etwas zur Indikation Herzinsuffizienz und zum Versorgungskontext sagen. Dann möchte ich auf den aus unserer Sicht sehr maßgeblichen Punkt vom IQWiG eingehen, dass der Zusatznutzen, basierend auf der DAPA-HF-Studie für die hier zur Diskussion stehende Indikation nicht zu quantifizieren sei, was das IQWiG zum einen mit der Umsetzung der zVT in der DAPA-HF-Studie und zum anderen mit der Erfassung der Nebenwirkungen in der Studie begründet. Dazu möchte ich etwas sagen, und ich möchte zum Abschluss noch einmal kurz auf die NYHA-Klassen und die Relevanz für die Ableitung des Zusatznutzens eingehen.

Wir kennen alle Dapagliflozin im Wesentlichen für die Behandlung von Typ-II-Diabetes. Seit 2012 ist der Wirkstoff mittlerweile im deutschen Markt verfügbar, es gibt langjährige Erfahrungen in dieser Indikation beim Einsatz von Diabetespatienten. Seit November letzten Jahres sieht man die Indikation auch für die Behandlung der chronischen symptomatischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion vor. Es gibt auch noch die Herzinsuffizienz mit sehr erhaltenen Ejektionsfraktionen, was ungefähr eine 70/30-Verteilung ausmacht. Wir sehen nach wie vor in dieser Indikation einen hohen ungedeckten medizinischen Bedarf. Das manifestiert sich im Wesentlichen in einer immer noch deutlich erhöhten Gesamtsterblichkeit dieser Population, aber auch in wiederkehrenden herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen dieser Patientinnen und Patienten und einer sich stetig verschlechternden Symptomatik und Lebensqualität. In Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung gehören zu den wesentlichen Symptomen der Herzinsuffizienz die Atemnot bei Belastung oder teilweise sogar in Ruhe, Ödeme, Herzrhythmusstörungen, niedriger Blutdruck oder Wasser in den Lungen, was als Symptom ein Problem ist, aber auch die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten maßgeblich beeinträchtigen kann.

Die Herzinsuffizienz ist nach wie vor eine unheilbare Erkrankung. Es ist eine progrediente Erkrankung, weil üblicherweise über die Zeit zunehmend Einschränkungen in der Leistungsfähigkeit der Patientinnen und Patienten zu beobachten sind, sodass alltägliche Tätigkeiten wie Treppensteigen, Rasen mähen, Aufräumen nicht mehr ohne Beschwerden durchgeführt werden können. Daher sind das Verlangsamen bzw. das Aufhalten des Fortschreitens der Erkrankung, aber auch die Verbesserung der Symptomatik ganz wesentliche Ziele in der Therapie bei der Herzinsuffizienz. Ungefähr die Hälfte aller chronischen Herzinsuffizienzpatienten ist mindestens einmal pro Jahr hospitalisiert oder

stationär behandelt. Je nach Krankheitsverlauf gibt es häufig wiederholte Krankheitseinweisungen, denen die Verschlechterung der Symptomatik regelhaft zugrunde liegt. Die bis dato verfügbaren Therapieoptionen sind teilweise schon sehr lange verfügbar, und wie wir bis heute feststellen können, sind sie nur bedingt geeignet, die weiterhin hohe Sterblichkeitsrate, aber auch die angesprochenen Hospitalisierungen weiter zu reduzieren. Knapp 50 Prozent der diagnostizierten Personen versterben tatsächlich innerhalb von fünf Jahren. Vielleicht, um das ein wenig einzuordnen: Herzinsuffizienz ist damit eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland, bei Männern beispielsweise tödlicher als Prostatakrebs oder bei Frauen beispielsweise als Brustkrebs.

Die Studie, über die wir heute diskutieren, ist die DAPA-HF-Studie. Das ist eine multizentrische randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Phase III. Insgesamt wurden 4.744 Patienten randomisiert, die mediane Beobachtungsdauer lag bei etwas über 18 Monaten. Das mittlere Alter betrug 66 Jahre, und die Behandlung erfolgte mit 10 mg Dapagliflozin oder Placebo, jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuell optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz oder weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten.

Damit sind wir schon bei einem wesentlichen Punkt, nämlich der Umsetzung der zVT, die optimierte Standardtherapie. Da hat das IQWiG auf zwei Punkte hingewiesen, zum einen auf die patientenindividuelle Anpassung der Hintergrundtherapie und zum anderen den Anteil an Patienten mit Sacubitril/Valsartan, also ein ARNI in diesem Kollektiv. Zum ersten Punkt kann man feststellen, dass die Therapie während der Studie nach Ermessen des Prüfarztes jederzeit angepasst werden konnte. Das heißt, die Dosis konnte verändert, aber es konnte auch eine neue Therapie initiiert werden. Was man auch wissen muss, ist, dass Baseline die Patienten bereits sehr gut therapiert worden sind.

Vielleicht noch einmal zum Erinnern: Wir haben in der DAPA-HF-Studie etwa 83 Prozent der Patienten zu Baseline auf einem ACE-Hemmer oder ARB, 96 Prozent der Patienten Betablocker, 93 Prozent Diuretika, 71 Prozent MRA und 11 Prozent auf ARNI, was die Empfehlung in den ESC-Leitlinien, aber auch in der NVL widerspiegelt. Wenn wir uns die Dosissteigerung anschauen, sehen wir bei 26 Prozent im Dapa-Arm und 29 Prozent im Placeboarm eine Dosissteigerung und eine neue Initiierung von Herzinsuffizienzstandardmedikationen im Dapa-Arm von 20 Prozent und rund 23 Prozent im Placeboarm. Schauen wir uns die Versorgungsdaten zum Beispiel aus dem ESC-Langzeit Heart Failure Register an, sehen wir, dass wir da vergleichbare Behandlungsraten haben, wie wir sie in der DAPA-HF-Studie sehen. Was wir insgesamt feststellen können, ist, dass die Patienten zu Baseline sehr gut therapiert waren, aber auch in Abwägung von Nutzen und Risiko auf patientenindividueller Basis während der Studie weiter angepasst worden sind, sodass wir sagen können, dass die zVT adäquat umgesetzt worden ist.

Ein weiterer Punkt vom IQWiG war der Anteil der Patienten mit Sacubitril/Valsartan. Wir haben zu Baseline 11 Prozent Patienten, die auf einer ARNI-Therapie sind, wir haben 9 Prozent der Patienten im Dapa-Arm und 10 Prozent im Placeboarm, bei denen später im Studienverlauf eine Dosiserhöhung stattgefunden hat, und eine Neuintiierung bei 5 Prozent im Dapa-Arm und 6,4 Prozent im Placeboarm. Schauen wir uns Krankenkassendaten aus Deutschland an, dann sehen wir, dass die Versorgungsanteile bei Herzinsuffizienzpatienten mit einem ARNI tatsächlich mit dieser Größenordnung vergleichbar sind. Wir sehen hier von 2019 einen Versorgungsanteil von 5 Prozent bei Herzinsuffizienz. Das umschließt allerdings sowohl Patienten mit reduzierter als auch mit erhaltener Ejektionsfraktion. Wenn man das auf die zugelassene Patientenpopulation herunterbricht, sieht man ungefähr einen Versorgungsanteil

von 7 bis 8 Prozent in Deutschland, was tatsächlich in der Größenordnung liegt, die wir in der DAPA-HF-Studie sehen, sodass wir auch hier die zVT als adäquat umgesetzt erachten.

Vielleicht noch ein Punkt ergänzend dazu: Wir sehen bei allen patientenrelevanten Endpunkten mit statistisch signifikanten Unterschieden, dass diese Unterschiede oder die Vorteile für Dapagliflozin gleichwohl vorliegen, unabhängig davon, ob eine ARNI gegeben wurde oder nicht. Das heißt, auch der Effekt ist hier nicht nachvollziehbar.

Als weiteren Punkt, weshalb der Zusatznutzen nicht quantifizierbar sei, hat das IQWiG die Erfassung der Nebenwirkungen angeführt, die, wie das IQWiG sagt, nicht vollständig beurteilt werden könnten, weil Angaben zu den UE unabhängig vom Schweregrad fehlten. Hierzu kann man nur sagen, dass die Erfassung der UE im Rahmen der DAPA-HF-Studie mit den Zulassungsbehörden abgestimmt wurde und entsprechend der Vorgaben der Zulassungsbehörde umgesetzt worden ist, sodass die Erfassung analog zu den EMA-Vorgaben vorgenommen wurde. Zudem ist das Sicherheitsprofil sicherlich auch aus anderen Studien vielfach analysiert worden, und wir sehen aus dem Versorgungsalltag, dass mittlerweile viel Erfahrung mit diesem Wirkstoff vorliegt, sodass aus unserer Sicht der Quantifizierung des Zusatznutzens tatsächlich nichts im Wege stehen sollte und dass wir hier nicht zu einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen kommen, sondern sowohl auf Endpunktebene als auch auf Gesamtstudienebene eine Quantifizierung ableiten können. Der Zusatznutzen, der sich daraus ergibt, ist für die gesamte Population mindestens beträchtlich und wenn wir die NYHA-Klassen berücksichtigen, wie es das IQWiG getan hat, dann für die NYHA-II-Klasse basierend auf dem Endpunkt Mortalität sogar erheblich.

Vielleicht zu den Punkten, die zu dieser Bewertung führen: Wir sehen, was das IQWiG auch festgestellt hat, in der NYHA II eine Reduktion der Gesamtmortalität um 36 Prozent. Das IQWiG kommt hier zu einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Aufgrund der eben genannten Aspekte können wir den aber quantifizieren. Wenn wir uns das Ausmaß des Zusatznutzens mit einem Konfidenzintervall von 0,8 anschauen, dann sehen wir hier einen erheblichen Zusatznutzen für die NYHA II auf Basis der Gesamtmortalität eine Verringerung des Risikos von herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen um 30 Prozent. Wir sehen eine Verbesserung der Lebensqualität um mehr als 5 Punkte bei über 50 Prozent der Patientinnen und Patienten. Wir sehen eine 10-prozentige relative Risikoreduktion bei der Reduktion schwerwiegender Ereignisse. Was wir des Weiteren sehen und was das IQWiG in seiner Bewertung überhaupt nicht aufgegriffen hat, was aber durchaus Endpunkte sind, die in anderen Verfahren schon zur Ableitung des Zusatznutzens herangeführt worden sind, ist zusätzlich zu den eben genannten die renale Morbidität, gemessen anhand der Verdoppelung des Serumkreatininspiegels. Hier sehen wir eine 55-prozentige Risikoreduktion, eine 12-prozentige Reduktion der Gesamthospitalisierung und eine Reduktion von schwerwiegenden und schweren renalen Ereignissen mit 31 bzw. 33 Prozent Risikoreduktion, die auch zu berücksichtigen sind.

Einen weiteren Endpunkt, den wir für sehr relevant erachten, ist die Risikoreduktion von Diabetes-Neumanifestationen. Gerade wenn man sich die Schwere der Erkrankung und die besondere Versorgungssituation bei Herzinsuffizienzpatienten anschaut, ist das ein ganz großer Wert, wenn nicht weitere Morbidität dazukommt, die maßgeblich die Prognose des Patienten beeinflusst.

Lassen Sie mich noch einen letzten Punkt zu dieser NYHA-Klassifizierung anführen, vielleicht einmal grundsätzlich: Das IQWiG hat, wie eben angeführt, für den Endpunkt Gesamtmortalität einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die NYHA-Klasse-II-Patientinnen und -Patienten abgeleitet. NYHA ist ein international etablierter Parameter, um die Schwere der Herzinsuffizienz einzustufen. Aber es gibt sicherlich auch Limitationen, die dieser Parameter mit sich bringt. Gleichwohl wurde diese NYHA-Einteilung in der DAPA-HF-Studie zugrunde gelegt, und zwar wurden die Patientinnen und Patienten einmal zu Beginn der Studie eingruppiert und im weiteren Studienverlauf in den Visiten auch immer wieder bestimmten NYHA-Klassen zugeordnet. Daran sieht man ein wenig, wie beweglich diese Klassifizierung ist. Wir hatten zu Beginn zu Baseline 67,5 Prozent der Patientinnen und Patienten auf NYHA II klassifiziert, und wir sehen aber 86,5 Prozent der Patientinnen und Patienten, die im gesamten Studienverlauf mindestens einmal mit NYHA II klassifiziert worden sind. Das muss man im Hinterkopf haben. Wenn man den Zusatznutzen quantifiziert, dann, wie gesagt, sehen wir mindestens einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation. Wenn man dieser IQWiG-Subgruppenbildung der NYHA-Klassen folgen möchte, ergibt sich daraus für die NYHA II sogar ein erheblicher Zusatznutzen.

Damit bin ich am Ende meiner Ausführungen. Vielleicht einen allerletzten Punkt: Was man tatsächlich sagen muss, ist: Diese Ergebnisse, die wir mit Dapa zeigen, zeigen wir immer noch zusätzlich zu einer bereits optimierten Herzinsuffizienzstandardtherapie. Das zeigt noch einmal den Wert, den diese neue therapeutische Option tatsächlich für die Therapie von Herzinsuffizienz hat. – Damit, Herr Professor Hecken, möchte ich das Wort gerne an Sie zurückgeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Büchner, für diese Einführung. – Zunächst für das Protokoll: Herr Professor Marx ist seit 15:33 Uhr zugeschaltet. – Erste Frage, vielleicht an die AkdÄ, weil Sie sich dazu geäußert hatten und sich Herr Mühlbauer gemeldet hat: Wir haben uns darüber unterhalten, ob hier die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt worden ist. Da geht es primär um den tatsächlichen realen Stellenwert von Sacubitril und Valsartan, also die Frage, ob und in welchem Umfang Eskalationen mit ARNI angezeigt, relevant, notwendig oder geboten sind. Deshalb die Frage an Sie, Herr Mühlbauer: Wie sehen Sie das? Ist der Stellenwert von Sacubitril/Valsartan, also der ARNI-Therapie, hier in der zVT auch von den Prozentsätzen her mit Blick auf den Versorgungskontext adäquat und realitätsnah umgesetzt? Ich glaube, Sie haben in Ihrer Stellungnahme gesagt, ja, davon kann man ausgehen, aber das ist eine der spannenderen Fragen, über die wir uns jetzt unterhalten müssen. – Bitte schön, Herr Professor Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Vielen Dank, Herr Hecken. – Sie haben völlig Recht. Insbesondere haben wir uns die Daten genau angeschaut, und Herr Kollege Rauch wird dazu vielleicht gleich noch expliziter Stellung nehmen. Wir sehen im deutschen Versorgungskontext die ARNIs oder Sacubitril/Valsartan deutlich weniger repräsentiert, als das letztendlich an manchen Stellen dieses Verfahrens angenommen wurde. Wir glauben daher, dass man diese DAPA-HF-Studie durchaus im Sinne der Betrachtung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie heranziehen kann. Das heißt, wir sehen, dass bei den meisten Patienten die Standardtherapie doch relativ gut umgesetzt ist. Die Evidenz für den patientenrelevanten Benefit der ARNI-Therapie ist noch nicht ganz so, sagen wir, in Stahl gestochen, wie wir uns das wünschen. Da sind noch einige Fragen offen. Es ist durchaus ein von Nebenwirkungen begleitetes Therapieprinzip, es erfordert eine sehr engmaschige

Kontrolle und geht nicht gerade so eben mal nebenher. Herr Professor Rauch wird vielleicht dazu gleich noch genauere Zahlen nennen und insbesondere die Sicht des Kliniklers vertreten.

Ich möchte allerdings gerne gleich die Dinge beantworten, die Frau Büchner sehr länglich adressiert hat. Wir sind grundsätzlich, glaube ich, in dieser Runde, nicht uneinig, dass da irgendwo ein patientenrelevanter Benefit für Patienten mit Herzinsuffizienz zu erkennen ist. Das steht meiner Ansicht nach außer Frage. Die Frage ist, wie wir den quantifizieren, und da weichen wir in der Bewertung der AkdÄ doch ein wenig ab. Wir sehen keineswegs, dass man das sozusagen over all über alle Herzinsuffizienzpatienten betrachten kann; denn tatsächlich diese signifikante Effektmodulation, je nach Schweregrad, selbst wenn ich Frau Büchner, auch wenn ich kein Kliniker bin, zustimme, dass die NYHA-Klassifizierung nicht so scharf ist, wie man sie sich vielleicht wünschen würde, aber dass die Effektmodulation so extrem ist, dass sie dann bei der höheren NYHA-Klasse III und IV, wobei man IV mit Zurückhaltung betrachten muss; denn wenn ich mich recht erinnere, war es gerade 1 Prozent der Population, also NYHA II und III, und das ist tatsächlich der Alltagspatient in der internistischen, kardiologischen und allgemeinärztlichen Praxis. Die Effektmodulation war so stark, dass sie sich sogar numerisch umdreht, das heißt, dass die Gesamtmortalität numerisch höher war, und das darf man nicht einfach sozusagen mit der Unschärfe der NYHA-Klassifizierung vom Tisch wischen und sagen: Na ja, das ist halt nicht so. Dementsprechend sehen wir das sowohl bei der Gesamt- als auch bei der kardiovaskulären Mortalität.

Dementsprechend denke ich schon, dass man hier eine Differenzierung einfügen muss und deshalb kam die AkdÄ nach sehr intensiver Diskussion durchaus zu einem differenzierten Ergebnis. Wir meinen, dass man diese Patienten für NYHA II und NYHA III/IV durchaus unterscheiden muss, was das Gesamturteil, die Gesamtbewertung deutlich abschwächt.

Ich würde Frau Büchner gerne noch in einem widersprechen. Sie hat gesagt, die Lebensqualität der Patienten war deutlich verbessert. Da schließen wir uns durchaus der Kritik des IQWiG an, dass in dem Patient Global Impression of Change, also PGIC, der Global Impression of Severity und auch European Quality of Life Questionnaire EQ-5D die Daten nicht ausreichend sind, um eine echte Lebensqualitätsverbesserung zu untermauern. Dementsprechend kommen wir zu einem etwas differenzierteren Urteil und sagen: Da sind durchaus noch einige Fragen offen. – Damit würde ich gern an Professor Rauch übergeben, der vielleicht den Versorgungskontext und ARNI und damit die Belastbarkeit und Vergleichbarkeit/Anwendbarkeit mit der DAPA-HF-Studie auf den deutschen Versorgungskontext beschreibt. – Darf ich weitergeben, lieber Herr Rauch?

Herr Prof. Dr. Rauch (AkdÄ): Ja, gerne. – Ich möchte aber erst einmal an die NYHA-Klasse anknüpfen. Da haben wir uns in der AkdÄ auch festgelegt. Wir müssen aber immer im Kopf behalten, wie schon vordiskutiert, dass die NYHA-Klasse eine symptomatische Klasse ist, also schwere/leichte Symptomatik, und die variiert bei Patienten mit Herzinsuffizienz relativ stark. Wir haben vor allem keine strenge Korrelation zwischen einer hohen Einschränkung der LV-Funktion und der NYHA-Klasse gegenüber einer leichten Einschränkung der LV-Funktion. Da kommen viele Faktoren dazu. Wenn einer mit einer leichten Einschränkung der LV-Funktion zum Beispiel Vorhofflimmern bekommt, dann kommt er sofort in die NYHA-Klasse III, ohne dass sich an dem Schweregrad der Pumpfunktion etwas geändert hat. Umgekehrt: Wenn ein NYHA-III-Klasse-Patient gut behandelt oder optimiert ist, kann er in die Klasse I rutschen. Das

muss man wissen und immer im Hinterkopf behalten, dass, wie schon vordiskutiert, die NYHA-Klassen eine klinische Einteilung sind und nicht zwingend eine morphologische oder funktionelle Einstufung. Das muss man schon im Hinterkopf haben.

Der andere Punkt ist: So sehr ich die ARNIs, diese Weiterentwicklung, schätze, so ist es doch für einen praktischen Arzt relativ schwer, das umzusetzen. Wenn der Patient nicht gerade im Krankenhaus oder in einer Reha-Klinik ist, ist es ein längerer Umstellungs- oder Erweiterungsprozess, bei dem erst einmal die ACE-Hemmer abgesetzt werden müssen, dann muss etwas gewartet werden, dann werden die ARNIs in niedriger Dosierung angesetzt und nach drei, vier Wochen dann akzeleriert. Das wird, wie man in der Praxis gesehen hat, so kaum durchgesetzt. Wenn jemand ARNIs hat, dann bleiben sehr viele oder sogar die Mehrzahl nach den Daten, die ich gelesen habe, bei der niedrigen Dosierung hängen. Das ist schon mal das Problem. Deshalb ist es so, dass sich ein praktischer Arzt oder ein praktischer Kardiologe immer freut, wenn ein Medikament auf den Markt kommt, dass er einfach nur geben muss, und er kann sich freuen, dass es dem Patienten dann besser geht, ohne dass er da noch groß nachjustieren muss.

Ich will jetzt nicht die ARNIs gegen Dapagliflozin oder Gliflozin ausspielen, aber ich glaube nicht, dass es gerechtfertigt oder richtig ist, zu sagen: Ich muss zuerst das eine und dann das andere geben. Dafür sehe ich irgendwie keinen Grund. Ich glaube, in der Realität würden wir gegebenenfalls den Herzinsuffizienzpatienten eine möglicherweise oder wahrscheinlich gute Therapie wegnehmen oder vorenthalten, wenn alle erst mal auf ARNIs umgestellt werden müssten. So ist auch, wie schon gesagt, die Versorgungsrealität. Wir haben das grob ausgerechnet, und ich kann nur wiederholen, dass das keine genauen Zahlen sein können. Aber nur ein Bruchteil der Patienten, die mit ARNIs behandelt werden könnten oder sollten, wird tatsächlich mit ARNIs behandelt. Wir kommen da auf 10 bis 15 Prozent. Insofern ist es nicht realistisch, zu sagen: Ich muss die jetzt alle mit ARNIs hochtitrieren, und dann können wir mit Empagliflozin oder Dapagliflozin zusätzlich anfangen. Das, glaube ich, ist kein guter Weg. – Ich bin soweit erst mal am Ende. – Ich höre jetzt nichts. Hören Sie mich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Ich habe leichte Probleme, weil wir uns hier wechselseitig stummschalten. Das ist das neue nachösterliche Vergnügen. – Herzlichen Dank, Herr Rauch. Die 10 bis 15 Prozent, die Sie im Regelversorgungsanteil unter dem ARNI-Regime sehen, decken sich ein wenig mit dem, was Frau Büchner in ihrer Einleitung ausgeführt hat, als sie gesagt hat, sie hatten 11 Prozent drin, die dann zu 9 Prozent hochtitriert wurden. – Jetzt hatte sich Herr Professor Marx zu diesem Themenkomplex gemeldet. Ich lade aber auch Herrn Professor Ertl, Müller-Wieland, Gallwitz ein, wenn Sie das ergänzen möchten. Sonst würde ich in den Fragerunden weitergehen. – Herr Professor Marx, bitte.

Herr Prof. Dr. Marx (DKG): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich möchte zu den beiden Aspekten der NYHA-Klassifikation kurz Stellung nehmen. Es ist schon angeklungen, dass es eine sehr volatile Einteilung des Patienten ist. Jeder Patient ist, wenn er hospitalisiert ist, in NYHA III, geht dann in die NYHA II und hin und her. Das ist eine Richtschnur, die irgendwann definiert wurde. Im klinischen Alltag verwenden wir das. Aber ich glaube, jeder Patient mit dieser EF, die eingeschränkt ist, ist in beiden Stadien, und das, was aus der Subgruppe da herauskommt, glaube ich, erlaubt nicht, das zu diskriminieren.

Zweiter Punkt zu den ARNIs: Es ist völlig richtig in der Versorgungsrealität, die sind eingeschränkt eingesetzt, häufig aus dem Problem, dass sie eine deutliche Blutdrucksenkung

machen und ein Beginn der Therapie und in praktischen Aspekten – – Ein Hochtitrieren ist oft nicht möglich und verhindert damit, dass wir diese Substanzen häufig breiter einsetzen können. Das ist, glaube ich, ganz entscheidend, wenn man sagt: Alle müssen vorher ARNI haben. Das wird realistisch nicht umsetzbar sein. Da ist die Substanzklasse, in dem Fall das Dapagliflozin, eine sehr gute Alternative, weil sie keine blutdrucksenkende Wirkung und trotzdem einen Benefit hat. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Marx. – Herr Professor Ertl, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Ertl (DGIM): Ich kann das eigentlich nur bestätigen und ich glaube, was eben sehr schön herauskommt, ist, dass mit oder ohne ARNI das Dapagliflozin als zusätzliches Medikament sehr wertvoll ist. Wie gesagt, als Kliniker im Alltag käme man nicht auf die Idee, zu sagen, ja, der ist NYHA I, dann setze ich ihm sozusagen die Medikamente ab, sondern die behält er auch weiter. Es ist eine große Diskussion im Expertenkreis, ob man die Medikamente, wenn sich die Herzfunktion verbessert hat, wieder absetzen darf. Also, in der Praxis geht das eigentlich über das gesamte NYHA-Spektrum hinweg, bis die Patienten in NYHA IV kommen. Das ist aber eine Klasse, die von speziellen Trupps behandelt wird, weil die zur Transplantation oder sonst was anstehen. Ich glaube, die sollte man jetzt in der Diskussion nicht vertiefen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ertl. – Ergänzung Herr Gallwitz, Herr Müller-Wieland?

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Von meiner Seite nicht, vielen Dank, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Gallwitz. – Herr Müller-Wieland?

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich würde gern ergänzen. Zum einen, wie Herr Ertl schon sagte, einmal ist es ein zusätzlicher Effekt. Das sieht man in der Gruppe der Patienten, die mit Sacubitril und Valsartan vorbehandelt sind. Das Zweite ist bei der Gruppe von Patienten mit Diabetes Mellitus – in die Studie waren Patienten mit und ohne Diabetes Mellitus eingeschlossen – dieser dramatische Effekt, dass immerhin unter der, wie wir gerade festgestellt haben, Standardtherapie und damit durchaus sehr guten und optimierten Therapie der primäre Endpunkt von 25,5 Prozent in nur zwei Jahren für Patienten mit Diabetes Mellitus eine absolute Risikoreduktion von über 5 Prozent. Wenn man bedenkt, dass die Herzinsuffizienz eine der größten Ursachen für Sterblichkeit bei Diabetes Mellitus und die Hauptursache für stationäre Krankenhauseinweisungen in Nordrhein-Westfalen und wahrscheinlich in Gesamtdeutschland ist, dann halten wir das schon für einen klinisch und insgesamt beträchtlichen Effekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Müller-Wieland. – Herr Mühlbauer hat sich noch einmal gemeldet. Dann würde ich zu Frau Teupen und Herrn Vervölgyi weitergehen. – Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ganz kurz: Ich denke nicht, dass wir diese NYHA-II- und NYHA-III-Unterscheidungsdiskussion dadurch verwässern dürfen, dass wir sagen, das ist ein klinisches Zeichen, und der Patient hat auch Tagesformen, und einmal ist er II, und einmal ist er III. Ich möchte daran erinnern, dass wir zusätzlich eine Effektmodulation oder Modifikation

durch das natriuretische Peptid gesehen haben. Das heißt also dieser NTproBNP wird, wenn man den tatsächlich als einen Ausdruck der Schweregrade akzeptiert, also eine, sagen wir, labormäßige Variable für die Schwere der funktionellen Herzinsuffizienz, dann haben wir sehr wohl eine Modifikation gesehen; denn bei den Patienten, die unterhalb des Medians ihre Werte hatten, sahen wir 4,4 gegenüber 7,4. Das entspricht in der Prozentzahl ungefähr wieder diesen Effektmodifikationen bei der Mortalität. Bei den Patienten mit Werten über dem Median waren es 14,85 versus 15,6, also zwar auch weniger, aber nicht mehr signifikant im Unterschied. Da sehe ich schon eine funktionelle und labormäßige Unterstützung der Beobachtung zwischen NYHA III und NYHA II, dass wir da offensichtlich unterschiedliche Effektstärken im Benefit für den Patienten haben. Ich denke, das darf man nicht mit der Unschärfe der NYHA-II-/NYHA-III-klinischen Definition einfach vom Tisch wischen. – Danke.

Herr Prof. Dr. Ertl (DGIM): Ich glaube, das ist ein Missverständnis, wenn ich da hineingrätschen darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Ertl, bitte.

Herr Prof. Dr. Ertl (DGIM): Es geht nicht um die Unschärfe von NYHA-Klassifizierungen; die ist natürlich auch da, sondern um die Volatilität des Patienten, der einmal in NYHA II, einmal in NYHA III sein kann, vielleicht sogar einmal kurzfristig in NYHA IV und dann wieder zurückgeht. Das Gleiche spiegelt sich in den NTproBNP-Werten wider, die mal hoch, mal niedrig sind. Er kommt mit einem hohen Wert, zum Beispiel bei Vorhofflimmern, in die Klinik und wird rekompensiert, und dann geht dieser Wert auch wieder herunter. Das heißt, es sind immer Momentaufnahmen; das ist das, was wir, glaube ich, von unserer Seite nur sagen wollen. Der Patient ist einmal hier und einmal da. Wenn man jetzt sagt: Nee, du warst bei Einschluss in die Studie NYHA II, da bleibst du jetzt gefälligst. Das ist nicht stichhaltig, das wird er nicht tun.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Frage ist, wieso Sie ihn dann behandeln, damit er von NYHA III in NYHA II kommt, wenn das dem Studiendesign und der Sauberkeit gedient hätte. Ich habe jetzt die Reaktion gesehen. – Herr Rauch, bitte, ergänzend.

Herr Prof. Dr. Rauch (AkdÄ): Ich möchte betonen, dass das NTproBNP anzeigt, wie gut oder wie schlecht es dem Patienten oder dem Herzen geht, aber es ist in der Tat ein Erfolgsparameter über unsere Therapie. Wenn der Patient mit hohem BNP hereinkommt, tun wir alles, damit es wieder herunterkommt, und sehen dann, wenn es abnimmt, dass wir mit unserer Therapie richtig liegen. Insofern ist es schon variabel. Dasselbe ist für den klinischen Parameter. Wir wollen nicht, dass einer bei NYHA IV bleibt, sondern wir wollen ihn möglichst auf NYHA I heruntertherapieren, und dann freuen wir uns und sind erfolgreich. Das ist so, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Teupen, danach Herrn Vervölgyi. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir hätten eine Frage zu den patientenrelevanten Endpunkten. Da ging es gerade um Lebensqualität und Gesundheitszustand. Das IQWiG schreibt, dass unklar ist, wie viele Patienten unter Monat 24 unter Beobachtung bzw. in die Analyse eingegangen sind. Die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Können Sie das vielleicht aufklären, weil die Daten nicht ausgewertet werden konnten? Vielleicht können Sie sagen, wie es um die Rücklaufquoten steht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das? Frau Büchner?

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Das macht Herr Schulze.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schulze, bitte.

Herr Schulze (AstraZeneca): Vielen Dank für die Frage. – Zu den PRO-Fragebögen zählen wir sowohl den KCCQ, als auch den PGIC, den PGIS und den EQ-5D-VAS. Die im Dossier dargestellten Zeitpunkte zu Monat 24, um die es hier maßgeblich geht, beschreiben in der Regel die Studienabschlussvisite bzw. den patientenindividuell zuletzt erhobenen Wert. Das war im Dossier möglicherweise nicht hinreichend erläutert, das sehen wir. Die PRO-Auswertungen zu Studienende fanden nicht immer genau zu diesem Zeitpunkt Monat 24 statt. Das liegt daran, dass die Studie ereignisgesteuert war und nach Erreichen der vorab definierten Ereignisrate des primären Endpunktes die Studienabschlussvisiten dann noch eingeleitet werden sollten. Da die Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten in die Studie kamen, fanden auch diese Abschlussvisiten zu unterschiedlichen Zeitpunkten statt. Man hat im Studienprotokoll festgelegt, dass alle Patientinnen und Patienten, deren Visite im Zeitraum zwischen Tag 421 und 780 der Visite 10 zugeordnet werden. Das wurde gemacht, damit die Daten adäquat auswertbar sind, und das entspricht auch dem üblichen Vorgehen in klinischen Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schulze. – Frau Teupen, Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, ich denke schon. Herr Vervölgyi hat sich auch gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, der ist gleich dran. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich hätte noch Fragen zu mehreren Punkten. Vielleicht gehe ich erst einmal auf die PRO-Geschichte ein. Dazu habe ich noch eine Rückfrage. Sie haben gerade gesagt, Herr Schulze, dass die Werte die Studienabschlussvisiten darstellen und die alle sozusagen auf den Zeitpunkt 24 Wochen geschoben wurden. Sie haben in Ihrer Stellungnahme erläutert, dass der Zeitraum 421 Tage bis 780 Tage – – Alle, die in diesem Zeitraum ihre Abschlussvisite und ihre letzte Erhebung hatten, wurden auf Monat 24 gesetzt. Das bedeutet aber, das sind ungefähr zehn Monate Zeitraum, die auf einen Punkt gesetzt werden, obwohl eigentlich bei den Patienten unterschiedliche Beobachtungszeiten zugrunde liegen. Das kann man in der Responderanalyse so machen, weil es da erst mal keine Unterschiede macht. Ich habe mich nur gefragt, warum Sie in so einer ereignisgetriebenen Studie für die patientenberichteten Endpunkte nicht Ereigniszeitanalysen gemacht haben. – Das ist die eine Frage.

Die andere Frage, die sich mir noch nicht ganz erschließt, ist: Wir hatten in der Dossierbewertung geschrieben, das passt nicht mit den Patienten unter Risiko in der Kaplan-Meier-Kurve fürs Gesamtüberleben zusammen, weil zu Monat 24 nur ungefähr 400 Patienten in beiden Gruppen noch unter Risiko waren. Sie haben jetzt erläutert, dass dieser gesamte Zeitraum betrachtet worden ist. Wenn man sich aber anschaut, dass zum Zeitpunkt – – oder anders herum: Zu dem Auswertungszeitpunkt von 24 Monaten haben in beiden Studienarmen zusammen insgesamt noch ungefähr 4.300 Patienten einen Fragebogen für Monat 24 bekommen. Wenn man sich die Kaplan-Meier-Kurve zu Monat 15 anschaut, was eigentlich

der Zeitraum nach dem Tag 421 ist, sind es nur noch 3.300. Also, die Frage ist: Sind innerhalb eines Monats ungefähr 1.000 Patienten verschwunden? Da bin ich mir noch nicht ganz sicher. Können Sie bestätigen, ob das wirklich so ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Erster Teil, wer macht das, Herr Schulze? – Okay, Herr Schulze.

Herr Schulze (AstraZeneca): Ich würde die Frage übernehmen. – Vielleicht gehe ich kurz auf den Punkt ein, den Sie genannt haben. Es sind in den Analysen natürlich keine Patienten verschwunden. Ich glaube, wir sprechen auch von derselben Sache, wenn es um die Erfassung der Daten geht. Durch die Festlegung des Zeitraums, in dem die Visiten und der Rücklauf der Fragebögen erfolgen konnten, sind auch diese Patienten hineingekommen. Ich kann dazu vielleicht zwei Zahlen nennen. Bei den meisten Patienten – und das sind fast 90 Prozent – fand in diesem Zeitraum, Tag 421 bis Tag 780, die Abschlussvisite statt. Die Patienten, die zum tatsächlichen Zeitpunkt Monat 24 ihre Visite hatten, waren rund 10 Prozent. Das heißt, wir sehen, dass der Hauptteil vor diesem Zeitpunkt Monat 24 die Daten zum Studienende berichtet hat, wie wir sie im Dossier präsentiert haben, und das zeigt sich auch anhand der medianen Beobachtungsdauer für beispielsweise den KCCQ, die im Dapa-Arm bei 17,8 Monaten und in der Placebogruppe bei 17,5 Monaten lag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Das hat die Frage noch nicht ganz beantwortet. Die erste Frage war, warum Sie keine Ereignisanalysen gemacht haben. Die haben Sie noch nicht beantwortet. Auf die zweite Frage sind Sie eingegangen. Da muss ich vielleicht noch mal ausholen. Also, der Tag 421, der Beginn dieses Zeitraums von zehn Monaten, ist ungefähr Monat 14, und zu Monat 14 müssen laut Ihren Angaben ungefähr 4.300 Patienten noch unter Risiko sein. Zu Monat 15 sind laut Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aber nur noch 3.000 Patienten unter Risiko. Das heißt, zwischen Monat 14 und Monat 15 müssen ungefähr 1.000 Patienten entweder die Studie abgebrochen haben oder in dem Zeitraum zensiert worden sein. Ist das wirklich so? Das ist meine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schulze.

Herr Schulze (AstraZeneca): Vielen Dank für die Frage. – Sie haben das jetzt anhand der Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt der Gesamtmortalität bewertet. Das hatten Sie auch in Ihrem Bericht so angeführt. Ich würde gerne die Rückfrage stellen, ob Sie vielleicht noch mal kurz erläutern könnten, worum es Ihnen genau geht. Ich habe das jetzt so verstanden, dass Sie auf den Monat 14 schauen und Sie da eine Anzahl von Patienten unter Risiko sehen, circa 4.000, und wir uns dann zu Monat 15 bei den circa 3.000 Patienten befinden, die unter Beobachtung sind, wie das in dem Kaplan-Meier-Plot für die Gesamtmortalität dargestellt ist.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich kann das noch mal erläutern. Also, alle Patienten, die zwischen Tag 421 und 780 ihren Fragebogen bekommen haben, sind in die Auswertung zu Monat 24 eingegangen. Das ist quasi das große Ende im Dossier, wie Sie es dargestellt haben, bezogen auf beide Arme sind es 4.304 Patienten. Das bedeutet, dass zum Beginn dieses Zeitraums, am Tag 421, also genau an Monat 14, genau 4.304 Patienten noch unter Risiko sein müssen. Das müsste auch in der Kaplan-Meier-Kurve so sein, sonst kann er es nicht. Für das Gesamtüberleben sind alle maximal beobachtet worden. Das heißt, zu Monat 14 müssten

4.300 Patienten unter Risiko sein. Diese Angabe gibt es aber nicht, weil da nur steht: Monat 12 und Monat 15 die Patienten unter Risiko in der Kaplan-Meier-Kurve. Zu Monat 15 in der Kaplan-Meier-Kurve sind es aber nur noch ungefähr 3.300 Patienten. Das heißt, es muss einen Abfall von ungefähr 1.000 Patienten innerhalb eines Monats gegeben haben, damit das plausibel ist. Hier geht es um die Plausibilität der Daten. Wir hatten in der Dossierbewertung angemerkt, dass das nicht ganz plausibel ist. Sie haben jetzt erläutert, dass dieser Zeitraum dazwischen ist, der das irgendwie halbwegs erläutert. Nur passt das für mich immer noch nicht 100-prozentig zusammen. Deshalb meine Frage. Das ist eigentlich nur eine Klarstellung, ob das wirklich so sein kann, dass zwischen Monat 14 und Monat 15 ungefähr 1.000 Patienten zensiert werden. Da bin ich mir nicht sicher, ob das wirklich so ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Naheliegend. – Wer möchte etwas dazu sagen?

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Ich weiß nicht, Katja, ob Du dazu etwas sagen kannst. Ich bin mir nicht ganz sicher, ob ich Ihre Frage richtig verstehe, aber wir können das gerne mitnehmen und prüfen, wo die 1.000 Patienten zwischen diesen zwei Zeitpunkten, die Sie meinen, sind.

Herr Dr. Vervölgyi: Eigentlich brauche ich konkret nur eine Zahl oder zwei Zahlen; die Anzahl der Patienten unter Risiko zu Monat 14. Wenn ich die hätte, wüsste ich, ob das passt oder nicht. Das ist die einzige Zahl, die ich bräuchte.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, Tag 421. Sie haben die 15 Monate, und da sind wir bei den 3.300, während wir in der Gesamtauflistung diese 4.304 haben. Das ist eigentlich relativ simpel. Sie müssten am Tag 421 entweder die 4.304 haben, dann wäre es deckungsgleich mit denen, die wir in der Nachbeobachtung hatten, also unter Risiko hatten, die danach noch nachgeliefert haben auf den Endzeitpunkt, oder Sie müssten eine andere Zahl haben, dann müsste man das korrigieren.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Genau. – Katja, haben wir die Zahl, oder müssen wir die global nachfragen?

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Die Zahlen müssten wir nachfragen, könnten wir aber sicherlich nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. – Jetzt habe ich Herrn Müller-Wieland dazu, und dann sind Sie wieder dran, Herr Vervölgyi.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich wollte kurz aus meiner Sicht unabhängig von dem wichtigen Punkt der Zahlenklärung – das werden wir wahrscheinlich nicht in der Gemeinschaft lösen – noch mal darlegen: Wenn es darum geht, die Lebensqualität zu bewerten, was vorhin sehr großzügig gemacht worden ist, und man konkret den KCCQ nimmt, der bei der Herzinsuffizienz allgemein und auch aus internationaler Sicht der am besten validierte für die Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist, dann gibt es – ich fand es persönlich zumindest eindrucksvoll – eine Analyse aus der DAPA-HF-Studie des KCCQ der 4.443 Patienten, und zwar nach vier Monaten und nach acht Monaten. Das ist im *Circulation* publiziert. Da hat man es auch einmal kategorisiert, ... also Verbesserung über 5 Punkte oder über 10 Punkte oder über 15 Punkte, was ein erheblicher Effekt ist über 15 Punkten. Da waren wir bei Dapagliflozin zum

Beispiel im Summary Score bei über 43 Prozent und in der Placebogruppe nur bei 37 Prozent. Also, dieser kategoriale Wechsel wird zumindest im Moment beim KCCQ und beim PRO, und das ist uns allen sehr wichtig, sogar als sehr großer Effekt betrachtet, zumindest in der Literatur.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Müller-Wieland. – Jetzt wieder Herr Vervölgyi. Wir waren noch bei den offenen Fragen.

Herr Dr. Vervölgyi: Genau. – Ich habe eine letzte Rückfrage zu den ARNIs. Dazu ist schon viel diskutiert und gesagt worden. Ich möchte nur sichergehen, dass wir kein Missverständnis haben. Es geht nicht darum, dass man jetzt eine Therapiesequenz erst ARNI und dann Dapagliflozin fordert, sondern in der Fragestellung, in der wir sind, geht es darum, in dem Arm, in dem kein Dapagliflozin gegeben wurde: Sind für die Patienten eigentlich alle therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft worden? Sind die tatsächlich optimal therapiert? Dazu gehört auch die Therapie mit den ARNIs. Wie gesagt, da habe ich alles verstanden, was Sie gesagt haben, dass das schwierig ist. Trotzdem passt das für mich noch nicht so ganz zu den Aussagen in der NVL. Einerseits steht darin, dass Patienten, die nach Erhalt von ACE-Hemmern, Betablockern und MRA noch symptomatisch sind, ein Wechsel auf ARNI angeboten werden soll. Immerhin zeigt Sacubitril/Valsartan einen Überlebensvorteil. Es steht auch darin, dass in Bezug auf die DAPA-HF bei ungefähr 89 Prozent der Patienten die therapeutischen Möglichkeiten nicht ausgeschöpft sind. Das passt für mich noch nicht hundertprozentig zusammen. Ich habe es eben so verstanden, dass man mit ARNI sehr zurückhaltend ist, einerseits aufgrund der Blutdrucksenkung und andererseits aufgrund des relativ hohen Aufwandes der Therapie. Können Sie das noch mal erläutern? Sind das wirklich die Gründe, dann gegebenenfalls auf einen Vorteil im Gesamtüberleben zu verzichten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu von den Klinikern? – Herr Rauch und dann Herr Ertl.

Herr Prof. Dr. Rauch (AkdÄ): Meine simple Überlegung ist die: Natürlich möchte ich nicht darauf verzichten, einen Patienten eine Zusatztherapie zu geben, die wahrscheinlich erfolgreich ist. Aber ich möchte nicht diesen strikten Weg einhalten müssen, wenn ich eine Alternative habe. Wenn ich eine neue Alternative der Therapie habe, dann, denke ich, ist es angemessen, dass ich zwischen den beiden Alternativen wählen kann, solange nicht ganz klar ist, dass eine viel besser ist als die andere.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Aber Herrn Vervölgyis Frage richtete sich auf den Vergleichsarm, wo wir die Alternative nicht haben, sondern wo gesagt worden ist, hier ist eine ARNI-Therapie wegen der median verbundenen Überlebensvorteile trotz aller Risiken in Betracht zu ziehen. Da ist die entscheidende Frage: Sind die 11 oder 12 oder 13 oder 14 Prozent im Rahmen dieses Vergleichsarmes ein realistischerweise mit Blick auf die Überlebensvorteile für eine solche Behandlung in Betracht kommen der Patientenanteil? Sie haben das in Ihrer Stellungnahme bejaht, die AkdÄ, und sagt, das ist so. Das entspricht auch in etwa dem, was ich bislang gehört habe, wobei wir uns darüber streiten können, ob das 11 oder 15 Prozent sind. Das war die Frage von Herrn Vervölgyi. Er wollte nur klarstellen: Es geht nicht um Dapa oder ARNI, sondern es geht im Bereich der zweckmäßigen Vergleichstherapie darum: Sind die Patienten, die mit Betablockern etc. pp. therapiert worden sind, dann alle, bei denen es in Betracht gekommen wäre, in den Genuss einer ARNI-Therapieeskalation

gekommen? So ist, glaube ich, dass, was Sie adressieren wollten. – Jetzt habe ich Herrn Rauch gehabt, jetzt habe ich noch Herrn Professor Marx, der sich gemeldet hat, dann Herr Professor Ertl, und danach würden wir in den Fragen weitergehen. – Herr Professor Marx, bitte.

Herr Prof. Dr. Marx (DKG): Vielen Dank. – Zur Anmerkung von Herrn Vervölgyi: Im klinischen Alltag ist der Einsatz von ARNI häufig durch die blutdrucksenkende Wirkung limitiert. Das heißt, wenn Sie als Kliniker ganz praktisch jemanden haben, der einen Druck von 90 : 60 hat, dann bekommen Sie die Substanz nicht mehr rein oder nicht hochtitriert. Von daher ist die Ausschöpfung im Vergleichsarm realistisch. Das hat nichts damit zu tun, dass ich den Benefit nicht einkaufen will, sondern häufig praktisch nicht einkaufen kann, weil der Patient dann den ganzen Tag schwindlig durch die Gegend läuft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön und dann aber schwindelig vom Tode bewahrt wird. Das ist für den Juristen, Entschuldigung, Herr Marx. – Herr Professor Ertl, Sie erklären es jetzt dem dummen Juristen.

Herr Prof. Dr. Ertl (DDG): Diese Studie ist ganz pragmatisch, sie spiegelt einfach den Zustand so wider, wie er in Deutschland im Moment ist. Das ist der Prozentsatz an ARNIs, der gegeben wird, aus welchen Gründen auch immer. Das bedeutet nicht – das muss man auch zugeben – , dass nicht mehr Patienten vielleicht unter bestimmten Bedingungen noch ein ARNI bekommen könnten. Ich denke, dass das am Ende nichts groß ändern wird; denn der Wirkungsmechanismus ist ein völlig anderer. Die ARNIs sind, wenn man so will, zwar neuer, aber vergleichsweise traditionelle Medikamente, weil sie in das Renin-Angiotensin-System etc. eingreifen. Dabei nutzt es einen ganz anderen Weg für die Behandlung. Insofern, glaube ich, ist das nicht eine Alternative – das haben Sie richtig gesagt, Herr Hecken –, aber für den Alltag ist diese Studie geradezu ideal, weil sie den genauso widerspiegelt, wie wir ihn in Deutschland jetzt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich will an der Stelle noch mal darauf hinweisen, dass wir den pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auch mitgegeben haben, dass gemäß Leitlinienempfehlungen Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, Betablockern etc. pp. noch symptomatisch sind, einen Wechsel von ACE-Hemmern auf Sacubitril/Valsartan empfohlen werden soll, aber dann ist aufgrund der derzeit bestehenden Unsicherheiten bei Sacubitril/Valsartan bezüglich der Langzeitverträglichkeit und des Nebenwirkungsprofils, und da haben wir auch die Blutdrucksenkung und anderes, jedoch bei diesen Patienten besonders auf Kontraindikationen und Unverträglichkeiten zu achten. Das heißt, da ist dieser Switch drin, dass man nicht regelhaft für jeden Patienten, der klassischerweise auf ACE-Hemmern oder so etwas läuft, das als Therapiealternative in Betracht zieht, nur damit die Kliniker wissen, dass wir nicht gesagt haben, da muss jetzt um jeden Preis umgestellt werden, sondern wir haben das ausdrücklich für die Patientinnen und Patienten gesagt, bei denen es keine Kontraindikation gibt. Das war unser ausdrücklicher Hinweis zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. – Jetzt habe ich Herrn Marx, GKV-Spitzenverband, bitte.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Ich habe auch eine Frage im Zusammenhang mit der zVT, aber direkt an den pU. Hier geht es nicht um die ARNIs, sondern um Mineralkortikoidagonisten. Die

Frage ist: Warum wurden teilweise bis zu 30 Prozent MRA in der Studie nicht gegeben? Können Sie Informationen dazu geben, warum die MRA in der Studie nicht eingesetzt wurden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marx. – Wer kann das für den pU? – Herr Müller-Wieland lächelt wissend. Der kommt danach dran. – Frau Rohwedder, bitte.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Generell war es im Studienprotokoll so, dass es den Ärzten jederzeit die Möglichkeit gab, alle Medikamente entsprechend einzusetzen. Bei den Einschlusskriterien für die Studie kann man sehen, dass vorausgesetzt war, dass zumindest ein ACE-Inhibitor oder ein Sartan oder ein ARNI in Kombination mit einem Betablocker gegeben werden sollte. Dann hieß es: und wenn indiziert, ein MRA. Das heißt, wir hatten dann halt zu Beginn der Studie, 71 Prozent der Patienten, wie Sie gerade gesagt haben, die das schon hatten. Über die Zeit wurde das noch mal ein wenig eskaliert, sowohl in der Dosis als auch neu initiiert bei weiteren 15 bis 16 Prozent der Patienten. Das heißt, es war jeweils die Möglichkeit gegeben. Die wurde zum Teil in Anspruch genommen. Es gab aber keinerlei Limitierung. Das heißt, es war dann jeweils der Arzt, der für den Patienten individuell entschieden hat, ob es hier Sinn macht oder ob dort vielleicht auch gewisse Kontraindikationen vorlagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Ausführungen. – Herr Marx, Frage beantwortet?

Herr Dr. Marx: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann stelle ich fest, dass Herr Professor Böhm jetzt auch zugeschaltet ist. Weitere Fragen? – Ich schaue einmal in die Runde. Wen haben wir noch? – Herr Müller-Wieland, wollten Sie noch etwas ergänzen? Sie haben eben, als Herr Marx die Frage gestellt hat, nonverbal kommuniziert.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Nonverbal, genau. Das ist eine wichtige Frage, die wird genauso klinisch adaptiert und ist, glaube ich, sehr gut beantwortet worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, wunderbar. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zusammenzufassen, was aus seiner Sicht wichtig war. – Frau Büchner, jetzt noch mal kurz die ganze Stunde zusammenfassen, aber das sollten Sie bitte in 50 Minuten schaffen, weil wir noch vier Anwendungsgebiete und sechs Dossiers eines anderen Wirkstoffs in einer Kombination haben. – Bitte

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Ich habe nicht so viel zusammenzufassen. Ich glaube, wir haben viel über die zVT geredet. Ich hoffe, dass wir Verständnis darüber erzielen konnten, dass die zVT adäquat umgesetzt wurde und der Versorgungssituation in Deutschland entspricht. Zu den fehlenden 1.000 Patienten werden wir die Daten zu Tag 421 nachreichen. – Vielen Dank von unserer Seite für die konstruktive Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Büchner. Herzlichen Dank, meine sehr verehrten Damen und Herren, an alle, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden in die Bewertung einzubeziehen haben, was hier diskutiert worden ist. – Für diejenigen, die nicht weiter mit anhören müssen, noch einen schönen Resttag. Der Rest der Truppe bleibt bitte jetzt noch gut gelaunt zusammen. Wir müssen uns heute wechselseitig

motivieren. Wir werden auch die nächste Anhörung noch bewältigen. Damit ist diese Anhörung beendet. In drei Minuten geht es weiter mit vier Anwendungsgebieten und sechs Dossiers.

Schluss der Anhörung: 16:25 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2020-B-124-z Dapagliflozin

Stand: Mai 2020

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

Dapagliflozin

zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

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:
 - o Sacubitril/Valsartan vom 16. Juni 2016 (Patienten ohne Diabetes mellitus: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen; Patienten mit Diabetes mellitus: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Weitere Beschlüsse des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet:

- DMP Herzinsuffizienz (Beschluss vom 19.04.2018, In Kraft getreten am: 24.08.2018)
- DMP Koronare Herzkrankheit (Beschluss vom 19.06.2008)
- 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; letzte Änderung vom 21.02.2019, in Kraft getreten am: 04.05.2019)
- Spezialisierte Diagnostik und Therapie der schweren Herzinsuffizienz (NYHA Stadium 3-4) gemäß 116b SGB V (Erkrankungen mit besonderen Krankheitsverläufen, ambulante Behandlungen im Krankenhaus)

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	Dapagliflozin wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet.
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® 2019-11)
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 ® 2019-07)
Enalapril C09AA02 (Enalapril Abz®)	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der Hypertonie – Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz – Prävention der symptomatischen Herzinsuffizienz bei Patienten mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF] ≤ 35 %) (FI Enalapril Abz ® 2019-07)
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 (Delix®)	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der Hypertonie. – Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz. (FI Ramipril Abz® 2019-05)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Lisinopril C09AA03 (Lisinopril Heumann®)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung einer Hypertonie. – Behandlung einer symptomatischen Herzinsuffizienz. <p>(FI Lisinopril Heumann® 2019-04)</p>
<p>Perindopril C09AA04 (Coversum®)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der Hypertonie – Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz <p>(FI Coversum® 2019-02)</p>
<p>Cilazapril C09AA08 (Dynorm®)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung von Hypertonie. – Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz. <p>(FI Dynorm® 2019-03)</p>
<p>Captopril C09AA01 (Captopril AbZ®)</p> <p>AT1-Antagonisten</p>	<p>Hypertonie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Captopril AbZ ist zur Behandlung der Hypertonie angezeigt <p>Herzinsuffizienz</p> <ul style="list-style-type: none"> – Captopril AbZ ist indiziert zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit Reduktion der systolischen ventrikulären Funktion, in Kombination mit Diuretika und, wenn erforderlich, mit Digitalis und Betablockern. <p>(FI Captopril® 2019/07)</p>
<p>Valsartan C09CA03 (Valsartan Abz ®)</p>	<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> <p>(FI Valsartan Abz ® 2017-11)</p>
<p>Candesartan C09CA06 (CandesartanAbz)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der primären Hypertonie bei Erwachsenen – Behandlung erwachsener Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≤ 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) <p>(FI Candesartancilexetil AbZ® 2018-02)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Losartan C09DA01 (Losartan Abz®)</p>	<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. <p>(FI Losartan Abz ® 2019-08)</p>
<p>Eprosartan C09CA02 (Eprosartan-ratiopharm®)</p>	<p>zur Behandlung des essentiellen Bluthochdrucks (FI Eprosartan-ratiopharm® 2018-03)</p>
<p>Irbesartan C09C A04 (Irbesartan Hennig®)</p>	<p>bei Erwachsenen zur Behandlung der essenziellen Hypertonie. (FI Irbesartan Hennig® 2019-02)</p>
<p>Olmesartan C09CA08 (Olmesartan Heumann®)</p>	<p>Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen (FI Olmesartan Heumann® 2019-09)</p>
<p>Telmisartan C09DA07 (Telmisartan ratiopharm®)</p>	<p>Behandlung der essentiellen Hypertonie (FI Telmisartan ratiopharm® 2018-10)</p>
<p>Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor</p>	
<p>Sacubitril/Valsartan C09DX04 (Entresto®)</p>	<p>Entresto wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet (siehe Ab-schnitt 5.1). (FI Entresto ® 2019-11)</p>
<p>Betablocker</p>	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Carvedilol C07AG02 (Carvedilol- Teva®)</p> <p>Nebivolol C07AB12 Generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Essentielle Hypertonie – Chronisch stabile Angina pectoris – Unterstützende Behandlung mittelschwerer bis schwerer stabiler chronischer Herzinsuffizienz <p>(FI Carvedilol-Teva® 2013-12)</p> <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 <p>(FI Nebivolol Heumann ® 2018-10)</p>
<p>Atenolol C07AB03 generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> – chronische stabile Angina pectoris oder instabile Angina pectoris (falls gleichzeitig Tachykardie oder Hypertonie bestehen) – arterielle Hypertonie <p>(FI Atenolol-CT ® 2019-11)</p>
<p>Bisoprolol C07AB07 generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der essenziellen Hypertonie – Behandlung der stabilen chronischen Angina pectoris – Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion, zu-sätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika sowie optional Herzglykosiden (weitere Informationen siehe 5.1). <p>(FI Bisopropol Heumann ® 2013-06)</p>
<p>Metoprolol C07AB02 Generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> – arterielle Hypertonie – koronare Herzkrankheit – hyperkinetisches Herzsyndrom (funktionelle Herzbeschwerden) – tachykarde Herzrhythmusstörungen – Akutbehandlung des Herzinfarkts und Reinfarktprophylaxe <p>(FI Metoprolol Heumann® 2017-11)</p>
<p>Propranolol C07AA05 generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> – arterielle Hypertonie – koronare Herzkrankheit – hyperkinetisches Herzsyndrom (funktionelle Herzbeschwerden) – tachykarde Herzrhythmusstörungen <p>(FI Propra-Ratiopharm® 2014-02)</p>
<p>Sotalol C07AA07 generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Lebensbedrohende symptomatische tachykarde ventrikuläre Herzrhythmusstörungen – Symptomatische und behandlungsbedürftige tachykarde supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen, wie <ul style="list-style-type: none"> ○ Prophylaxe von chronischem Vorhofflimmern nach DC-Kardioversion

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Prophylaxe von paroxysmalem Vorhofflimmer
Digitalis	(FI Sotalol-ratiopharm® 2014-09)
Digoxin C01AA05. Lenoxin®	<ul style="list-style-type: none"> – Manifeste chronische Herzinsuffizienz (aufgrund systolischer Dysfunktion). – Tachyarrhythmia absoluta bei chronischem Vorhofflimmern/Vorhofflattern. (FI Lenoxin® 2019-09)
Digitoxin C01AA0 Generisch	<ul style="list-style-type: none"> – manifeste chronische Herzinsuffizienz (auf Grund systolischer Dysfunktion) – Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern/Vorhofflattern – paroxysmale Vorhofflimmern/Vorhofflatter (FI Digitoxin Teva® 2018-02)
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)
Spirolacton C03DA01 generisch	Ödeme und/oder Aszites bei Erkrankungen, die mit einem sekundären Hyperaldosteronismus einhergehen (FI Spirolacton Heumann® 2016-06)
Torasemid C03CA04 generisch	Behandlung und Vorbeugung des Wiederauftretens kardialer Ödeme und/oder Ergüsse aufgrund einer Herzinsuffizienz (FI Torasemid Heumann 2016-04)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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)
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	<ul style="list-style-type: none"> – Hypertonie – kardial bedingte Ödeme (FI Amilorid comp.-ratiopharm® 2018-10)
If-Kanal-Hemmer	
Ivabradin C01EB17 Ivabradin-AbZ®	<ul style="list-style-type: none"> – Ivabradin ist indiziert bei chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV mit systolischer Dysfunktion, bei Patienten im Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz ≥ 75 Schläge pro Minute (bpm), in Kombination mit Standardtherapie einschließlich Betablocker oder wenn Betablockerkontraindiziert sind oder eine Unverträglichkeit vorliegt (siehe Abschnitt 5.1) (FI Ivabradin-AbZ® 2017-10)
Calciumkanal-blocker	
Amlodipin C08CA01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> – Hypertonie – Chronisch stabile Angina pectoris – Vasospastische (Prinzmetal-)Angina (FI Amlodipin [besilat] AbZ® 2019-09)
Verapamil C08DA01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> – Symptomatische koronare Herzkrankheit: <ul style="list-style-type: none"> ○ chronisch stabile Angina pectoris (Belastungsangina) ○ instabile Angina pectoris (Crescendo-angina, Ruheangina)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none">○ vasospastische Angina pectoris (Prinzmetal-Angina, Variant-Angina)○ Angina pectoris bei Zustand nach Myokardinfarkt bei Patienten ohne Herzinsuffizienz, wenn Betarezeptorenblocker nicht angezeigt sind.– Störungen der Herzschlagfolge bei:<ul style="list-style-type: none">○ paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardie○ Vorhofflimmern/Vorhofflattern mit schneller AV-Überleitung (außer bei WPW-Syndrom oder Lown-Ganong-Levine-Syndrom, siehe unter Abschnitt 4.3)– Hypertonie (FI Verapamil Hennig® 2019-01)
Diltiazem C08DB01 generisch	<ul style="list-style-type: none">– Symptomatische koronare Herzkrankheit:<ul style="list-style-type: none">○ chronisch stabile Angina pectoris (Belastungs-Angina)○ instabile Angina pectoris (Crescendo-Angina, Ruhe-Angina)○ vasospastische Angina pectoris (Prinz-metal-Angina, Variant-Angina)– Hypertonie (FI Diltiazem-ratiopharm® 2015-08)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-124-z (Dapagliflozin)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 21. April 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews.....	10
3.3 Systematische Reviews	10
3.4 Leitlinien.....	34
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	72
Referenzen	86
Anhang	88

Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmer
AMSTAR	Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews
ARB	Angiotensinrezeptorblocker
ARNI	Angiotensin Rezeptor Neprilysin Inhibitor
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BB	Betablocker
CHF	Chronic Heart Failure
CPG	Committee for Practice Guidelines
CrI	Credible Intervals
ECRI	ECRI Guidelines Trust
eGFR	estimated by Gomerular Filtration Rate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDG	Guideline Development Group
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HF	Heart Faillure
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction
HFmrEF	Heart Failure with imd-range Ejection Fraction
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
MRA	Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-Analysis
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RR	Relatives Risiko
SCD	Sudden Cardiac Death
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
WRF	Worsening Renal Function

1 Indikation

Herzinsuffizienz bei Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)

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 27.03.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, 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.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1962 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 17 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2016 [8].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Sacubitril/Valsartan

Anwendungsgebiet

Entresto® wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

ACE-Hemmer, und sofern angezeigt, Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber ACE-Hemmer (Enalapril) in Kombination mit einem Betablocker

Patienten ohne Diabetes mellitus:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Patienten mit Diabetes mellitus:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

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.² Den Patientinnen und Patienten, die die Vergleichsintervention erhalten, wird kein Pulmonaldrucksensor implantiert.

G-BA, 2020 [7].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL); zuletzt geändert am 27. März 2020

Anlage 13: Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

- 1 Behandlung nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft unter Berücksichtigung von evidenzbasierten Leitlinien oder nach der jeweils besten, verfügbaren Evidenz sowie unter Berücksichtigung des jeweiligen Versorgungssektors (§ 137f Abs. 2 Satz 2 Nr. 1 SGB V)

1.2 Diagnostische Kriterien zur Abgrenzung der Zielgruppe

Zur Zielgruppe gehören Patientinnen und Patienten mit gesicherter Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz bei systolischer Dysfunktion, bei denen eine Einschränkung der linksventrikulären Auswurfleistung (Ejektionsfraktion, LVEF) $\leq 40\%$ festgestellt wurde. Die LVEF muss durch ein bildgebendes Verfahren bestimmt worden sein.

Auch asymptomatische Patientinnen und Patienten können am DMP teilnehmen, wenn eine Einschränkung der LVEF $\leq 40\%$ bereits nachgewiesen wurde.

1.4 Therapeutische Maßnahmen

1.4.2 Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz

1.4.2.1 Allgemeine Grundsätze der medikamentösen Therapie

Unter Berücksichtigung der Kontraindikationen sollen vorrangig Medikamente zur Behandlung der Herzinsuffizienz verwendet werden, deren positiver Effekt und deren Sicherheit im Hinblick auf die Erreichung der in Nummer 1.3 genannten Therapieziele in randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) nachgewiesen wurden.

Um die nachgewiesene Morbiditäts- und Mortalitätsreduktion zu erreichen, soll eine vorsichtige Aufdosierung unter engmaschiger Kontrolle der subjektiven Verträglichkeit, der Vitalparameter und der laborchemischen Befunde erfolgen.

Die Titration soll in kleinen Schritten und mit der gebotenen Wartezeit zur Beobachtung der Wirkung erfolgen. Insbesondere bei bestehender Komorbidität sollten Blutdruck, Herzfrequenz, Herzrhythmus und der Elektrolythaushalt (Natrium und Kalium) sowie die Nierenfunktion kontrolliert werden.

1.4.2.2 Spezifische medikamentöse Therapieempfehlungen

Empfohlene medikamentöse Therapie für potentiell alle symptomatischen Patientinnen und Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz:

Therapie mit Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmern (ACE-Hemmer):

Für alle Patientinnen und Patienten mit einer LVEF $\leq 40\%$ wird, unabhängig vom Schweregrad der Herzinsuffizienz, eine Therapie mit einem ACE-Hemmer empfohlen. Eine Behandlung mit ACE-Hemmern verbessert die Prognose und Symptomatik der Erkrankung. Es sollen insbesondere ACE-Hemmer verwendet werden, für die eine Wirksamkeit in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz belegt ist.

Die jeweilige Zieldosis ist durch eine langsame Steigerung der Dosierung anzustreben. Wenn die optimale Zieldosis nicht erreicht wird, erfolgt die Behandlung in der maximal von der Patientin oder vom Patienten tolerierten Dosis.

Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern (Betablocker):

Alle klinisch stabilen Patientinnen und Patienten sollten einen Betablocker erhalten. Es sollen nur Betablocker verwendet werden, für die eine Wirksamkeit in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz belegt ist (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol succinate (CR/XL), Nebivolol für Patientinnen und Patienten > 70 Jahre).

Die jeweilige Zieldosis ist durch eine langsame Steigerung der Dosierung anzustreben. Wenn die optimale Zieldosis nicht erreicht wird, erfolgt die Behandlung in der maximal von der Patientin oder vom Patienten tolerierten Dosis.

Die Dosierung von ACE-Hemmern und von Betablockern ist bei symptomatischer Hypotonie entsprechend anzupassen, so dass die Behandlung von der Patientin oder vom Patienten toleriert wird. Dabei ist zu beachten, dass vor einer Dosisreduktion aufgrund einer symptomatischen Hypotonie zunächst die Dosierung der übrigen blutdrucksenkenden Begleitmedikation reduziert wird.

Therapie mit Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA):

Patientinnen und Patienten mit einer LVEF $\leq 30\%$, die trotz optimaler Therapie mit ACE-Hemmer und Betablocker und Diuretikum im Stadium NYHA II-IV sind, sollten additiv mit MRA in niedriger Dosierung behandelt werden. Voraussetzungen bei Therapiebeginn sind eine ausreichende Nierenfunktion und der Ausschluss einer Hyperkaliämie. Es ist zu beachten, dass mit steigender Dosierung die Gefahr einer Hyperkaliämie zunimmt. Daher sind in diesem Fall in der Einstellungsphase in der Regel vierwöchentliche Kontrollen des Serum-Kaliums in den ersten drei Monaten erforderlich, danach in regelmäßigen Abständen.

Empfohlene medikamentöse Therapie für ausgewählte Patientengruppen mit systolischer Herzinsuffizienz:

Therapie mit Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten (Angiotensinrezeptorblocker - ARB):

Bei Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung mit ACE-Hemmern nicht tolerieren (z.B. aufgrund eines ACE-Hemmer bedingten Hustens), kann der Wechsel auf einen ARB zur Beschwerdebesserung oder zur Beschwerdefreiheit führen.

Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem ARB (duale Renin-Angiotensin-Aldosteron-System - RAAS-Blockade) wird aufgrund des ungünstigen Nutzen-Schaden-profils nicht empfohlen.

Therapie mit Ivabradin:

Bei Patientinnen und Patienten mit einer LVEF $\leq 35\%$ und persistierenden Symptomen (NHYA II-IV), trotz einer Behandlung mit einer evidenzbasierten Betablockerdosierung (oder maximal

tolerierte Dosis oder Betablocker-Unverträglichkeit/-Kontraindikation), einem ACE-Inhibitor (oder ARB) und einem MRA (oder ARB), die einen stabilen Sinusrhythmus und eine Ruheherzfrequenz ≥ 75 Schläge/Minute aufweisen, sollte eine ergänzende Medikation mit Ivabradin erwogen werden. Liegt kein stabiler Sinusrhythmus vor, soll die Therapie mit Ivabradin beendet werden.

Therapie mit einem Angiotensin Rezeptor Neprilysin Inhibitor (ARNI):

Bei Patientinnen und Patienten, die unter einer optimalen Therapie mit einem ACE-Hemmer/ARB, einem Betablocker und einem MRA weiterhin symptomatisch sind, wird eine Umstellung des ACE-Hemmers/ARB auf ARNI (Sacubitril/Valsartan) empfohlen. Langzeitdaten mit Blick auf seltenere mögliche Nebenwirkungen mit dieser Therapie liegen bislang nicht vor.

Therapie mit Diuretika:

Alle Patientinnen und Patienten, die Stauungszeichen aufweisen, sollen mit Diuretika behandelt werden, da Diuretika die wichtigste Therapieoption zur Kontrolle des Volumenstatus darstellen. Der Nutzen ist belegt für Schleifendiuretika und Thiaziddiuretika. In Kombination mit der mortalitätssenkenden Therapie soll die zur Symptomkontrolle niedrigste erforderliche Dosis verwendet werden.

Therapie mit Herzglykosiden (Digitalis):

Alle Patientinnen und Patienten, die trotz Therapie mit einem Betablocker ein chronisches therapierefrakteres tachykardes Vorhofflimmern aufweisen, kann eine zusätzliche Therapie mit Digitalis erwogen werden. Für Patientinnen und Patienten mit Sinusrhythmus stellt Digitalis lediglich ein Reservemedikament dar und sollte bei diesen Patientinnen und Patienten nur gegeben werden, wenn sie trotz Ausschöpfung der vorgenannten medikamentösen Therapie weiterhin im Stadium NYHA III-IV sind.

Orale Antikoagulationstherapie:

Bei Vorhofflimmern besteht ein besonders hohes Risiko für thromboembolische Ereignisse, sodass hier in der Regel eine effektive orale Antikoagulation (bei Vitamin-K-Antagonisten INR 2-3) durchzuführen ist. In diesem Fall sollte eine ggf. bestehende Thrombozytenaggregationshemmung in der Regel beendet und auf die orale Antikoagulation umgestellt werden. Über eine in besonderen Situationen (z. B. Stent-Implantation) dennoch indizierte Kombinationstherapie ist in Kooperation mit der qualifizierten Fachärztin oder dem qualifizierten Facharzt bzw. der qualifizierten Einrichtung zu entscheiden. Die Herzinsuffizienz allein ist keine Indikation für eine orale Antikoagulation.



G-BA, 2011 [5].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V: Anlage 3 Erkrankungen mit besonderen Krankheitsverläufen im Katalog gem. § 116b Abs. 3 SGB V; zuletzt geändert am 15. Dezember 2011

4. Spezialisierte Diagnostik und Therapie der schweren Herzinsuffizienz (NYHA Stadium 3 - 4)	
Konkretisierung der Erkrankung und des Behandlungsauftrages mittels Angabe von Diagnosen (mit ICD-Kodifizierung) mit diagnostischen und therapeutischen Prozeduren	<p>Konkretisierung der Erkrankung: Patienten und Patientinnen mit schwerer Herzinsuffizienz der Stadien NYHA 3 (I50.13) oder NYHA 4 (I50.14) oder entsprechender Stadien einer Rechtsherz- oder Globalinsuffizienz (ICD I50.0-, I50.9) oder Patienten und Patientinnen, die innerhalb der letzten 12 Monate mindestens einmal vollstationär wegen einer Herzinsuffizienz der Stadien NYHA 3 oder NYHA 4 behandelt worden sind.</p> <p>Konkretisierung des Behandlungsauftrages: Spezialisierte Diagnostik und Therapie von Patientinnen und Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz</p> <p>Zur spezialisierten Diagnostik und Therapie werden im Allgemeinen folgende Leistungen erbracht, sie sind Teil der vertragsärztlichen Versorgung, z. T. existieren Qualitätsvereinbarungen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Anamnese• körperliche Untersuchung• Beratung• Laboruntersuchungen (z. B. BNP, Troponin T / I, Digitalis-spiegel, genetische Analysen bei fam. CMP)• bildgebende Untersuchungen z. B.<ul style="list-style-type: none">-Röntgenuntersuchungen-CT-Untersuchungen-MRT• Sonographie, z. B. Duplexsonographie• Echokardiographie• Stressechokardiographie• transösophageale Echokardiographie EKG-Untersuchungen, inkl. 24 Std. EKG• 24 Std. Blutdruckmessung• Ergometrie, Spiroergometrie• Herzkatheter-Untersuchungen• Blutgasanalyse• Lungenfunktionsmessungen• Myokardszintigraphie,• medikamentöse Therapie• Diagnostik und Therapie von Herzrhythmusstörungen (einschließl. interventioneller Verfahren), soweit im EBM enthalten• Versorgung mit Herzschrittmachern• Funktionsanalysen von Herzschrittmachern, implantierten Kardiovertem und/oder implantierten Defibrillatoren• Hypertonieschulung / INR-Patientenschulung• Herzsportgruppen <p>Bei progredientem Krankheitsverlauf oder Komplikationen sowie bei besonderen Fragestellungen können noch weitere Maßnahmen notwendig werden.</p>
Sächliche und personelle Anforderungen	Hinsichtlich der fachlichen Befähigung, der Aufrechterhaltung der fachlichen Befähigung, den apparativen, organisatorischen, räumlichen Voraussetzungen einschließlich der Überprüfung der Hygienequalität gelten die
	<p>Qualitätssicherungs-Vereinbarungen nach § 135 Abs. 2 SGB V entsprechend.</p> <p>Darüber hinaus gilt: Krankenhäuser verfügen über eine kardiologische Fachabteilung oder über eine Abteilung für Innere Medizin mit einem Schwerpunkt Kardiologie zur stationären Versorgung der Patientinnen und Patienten sowie eine Intensivstation.</p> <p>Die Betreuung von Patientinnen und Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz erfolgt in einem interdisziplinären Team, das durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Schwerpunkt Kardiologie geleitet wird.</p> <p>In die interdisziplinäre Zusammenarbeit sollen folgende Fachabteilungen und/oder Fachärzte oder Fachärztinnen bzw. Disziplinen bei Bedarf einbezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none">• Labormedizin• Radiologie• Nephrologie• Nuklearmedizin• Kardiochirurgie• Transplantationsmedizin <p>Diese Fachdisziplinen können auch durch vertraglich vereinbarte Kooperationen mit externen Leistungserbringern, mit niedergelassenen Vertragsärztinnen oder Vertragsärzten oder anderen nach § 108 SGB V zugelassenen Krankenhäusern eingebunden werden.</p> <p>Eine 24-Stunden-Notfallversorgung mindestens in Form einer Rufbereitschaft muss für die Fachdisziplin Kardiologie gewährleistet sein.</p> <p>Das Krankenhaus muss mindestens 500 dieser Patienten pro Jahr behandeln.</p> <p>Qualifikationsvoraussetzungen an das Behandlungsteam: Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Behandlungsteams müssen über ausreichende Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz verfügen und sollen regelmäßig an spezifischen Fortbildungsveranstaltungen sowie interdisziplinären Fallkonferenzen teilnehmen, sowie Kompetenz in der Hypertonieschulung / INR -Patientenschulung erwerben.</p> <p>Verpflichtung zur Dokumentation und Auswertung: Das Krankenhaus führt eine Dokumentation durch, die eine ergebnisorientierte und qualitative Beurteilung der Behandlung ermöglicht.</p> <p>Leitlinienorientierte Behandlung: Die Behandlung soll sich an medizinisch wissenschaftlich anerkannten und möglichst qualitativ hochwertigen Leitlinien orientieren, die auf der jeweils besten verfügbaren Evidenz basieren.</p>
Überweisungserfordernis	Bei Erstzuweisung besteht ein Überweisungserfordernis durch einen Vertragsarzt oder eine Vertragsärztin (im Ausnahmefall im stationären Bereich als Konsil oder hausinterne Überweisung).

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Al-Gobari M et al., 2018 [1].

Effectiveness of drug interventions to prevent sudden cardiac death in patients with heart failure and reduced ejection fraction: an overview of systematic reviews

Fragestellung

To summarise and synthesise the current evidence regarding the effectiveness of drug interventions to prevent sudden cardiac death (SCD) and all-cause mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).

Methodik

Population:

- HF patients with an ejection fraction $\leq 45\%$

Intervention/Komparator:

- Beta-blockers (BBs) vs. placebo ‚usual care‘
- Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-i) vs. Placebo
- Angiotensin receptor blockers (ARBs) vs. Placebo or ACE-i.
- Antialdosterones or mineralocorticoidreceptor antagonists vs. Placebo, ‚usual care‘
- Sacubitril; valsartan/ACE-i
- Combined ARB/neprilysin inhibitors vs. placebo
- [Amiodarone, statins or fish oil supplementation vs. Placebo: nicht zugelassen für AWG]
- we categorised the evidence of the included interventions into three categories: (1) effective interventions; (2) ineffective interventions; and (3) uncertain evidence (conflicting or inconclusive evidence).

Endpunkte:

- sudden cardiac death (SCD) and/or all-cause mortality

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, ISI Web of Science and Cochrane Library from inception to May 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR) & Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 41 trials

Charakteristika der Population:

- population of the included reviews consisted of HF patients with an ejection fraction $\leq 45\%$ in most studies and a corresponding New York Heart Association classification ranging from I to IV.
- All reviews were systematic, except two reviews for antiarrhythmic drugs (AADs).
- At the time of their publication, 15 out of 41 reviews (37%) had corresponding authors based in the USA, 7 (17%) in Canada, 6 (15%) in China, 3 in Chile, 2 in France, 2 in the UK and the 6 remaining in other countries.

Qualität der Studien:

- AMSTAR scores for quality assessment of the included reviews widely ranged from 2 to 10 (out of 11).
- The quality of evidence for BBs and antialdosterone agents obtained a high quality on the GRADE scale, while ACE-i, amiodarone and statins obtained a moderate quality. However, combined ARB/neprilysin inhibitors had a moderate and high quality for SCD and all-cause mortality outcomes, respectively, whereas ARBs had a low quality of evidence (table 2).

Studienergebnisse:

- Beta-blockers, antialdosterones and combined ARB/neprilysin inhibitors appeared effective to prevent SCD and all-cause mortality (table 2).
- ACE-i significantly reduced all-cause mortality but not SCD events (table 2)..
- ARBs and statins were ineffective where antiarrhythmic drugs and omega-3 fatty acids had unclear evidence of effectiveness for prevention of SCD and all-cause mortality (table 2).



Table 2 Summary of findings and GRADE evaluation for sudden cardiac death (SCD) and all-cause mortality prevention

Drug interventions for SCD and all-cause mortality prevention in heart failure patients

Outcome	Intervention/comparison	Assumed risk with comparator	Corresponding risk with intervention	Relative effect (95% CI)	Number of participants (no. of studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
SCD							
	Beta-blockers/placebo	77 per 1000	54 per 1000 (49-60)	OR 0.69 (0.62 to 0.77)	24 779 (26 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High*	I ² =0% (p=0.57)
	Antialdosterone inhibitor/ placebo; 'usual care'	61 per 1000	49 per 1000 (41-60)	RR 0.81 (0.67 to 0.98)	8301 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High*	I ² =8% (p=0.36)
	ARB; neprilysin inhibitor/ACE-i	74 per 1000	60 per 1000 (51-70)	RR 0.81 (0.69 to 0.95)	8399 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ Moderate†	
	ACE-i/placebo	59 per 1000	54 per 1000 (43-65)	OR 0.91 (0.73 to 1.11)	6988 (30 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate‡	I ² =0% (p=0.94)
	ARB (or ARB+ACE i)/Placebo; ACE-i	See comment	See comment	Not estimable	13 884 (5 RCTs)	⊕⊕⊖⊖ Low†§	I ² =78% (p=0.010). Overall, we did not pool the studies because of heterogeneity
	Statins/placebo; 'usual care'	108 per 1000	100 per 1000 (76-131) (99 per 1000 (72-131))	RR 0.92 (0.7 to 1.21) (OR 0.90 (0.64 to 1.24))	10 077 (8 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate¶	I ² =42.6% (p=0.094)
	Amiodarone/placebo; 'usual care'	118 per 1000	93 per 1000 (79-110)	RR 0.79 (0.67 to 0.93)	5006 (11 RCTs)	⊕⊕⊖⊖ Low†‡	
	Omega 3 fatty acids/placebo; 'usual care'	93 per 1000	88 per 1000 (77-102)	RR 0.94 (0.82 to 1.09)	6975 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ Moderate†	
All-cause mortality							
	Beta-blockers/placebo	178 per 1000	127 per 1000 (113-141)	OR 0.67 (0.59 to 0.76)	24 779 (26 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High*	I ² =40 % (p = 0.02)
	Antialdosterone inhibitor / placebo; 'usual care'	200 per 1000	162 per 1000 (146-176)	RR 0.81 (0.74 to 0.88)	9019 (10 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	I ² = 0% (p= 0.56)
	ARB; neprilysin inhibitor /ACE -i	183 per 1000	158 per 1000 (145-172)	RR 0.86 (0.79 to 0.94)	14 742 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	I ² = 0% (p = 0.42)
	ACE-i/placebo	219 per 1000	178 per 1000 (158-198)	OR 0.77 (0.67 to 0.88)	7105 (32 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate	I ² =0% (p= 0.95)
	ARB (or ARB+ACE -i)/ placebo; ACE-i.	183 per 1000	177 per 1000 (161-197)	RR 0.97 (0.88 to 1.08)	19 510 (27 RCTs)	⊕⊕⊖⊖ Low†**	I ² = 24% (p = 0.14)
	Statins/placebo; 'usual care'	273 per 1000	240 per 1000 (205-278) (233 per 1000 (199-273))	RR 0.88 (0.75 to 1.02) OR 0.81 (0.66 to 1)	11 024 (13 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate¶	I ² = 37.7% (p =0.063)
	Amiodarone/placebo; 'usual care'	264 per 1000	237 per 1000 (211-266)	RR 0.90 (0.80 to 1.01)	5006 (11 RCTs)	⊕⊕⊖⊖ Low†‡	
	Omega 3 fatty acids/ placebo; 'usual care'	291 per 1000	274 per 1000 (253-294)	RR 0.94 (0.87 to 1.01)	6975 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ Moderate	

*Although graded high, this might be downgraded into moderate if we strictly consider the risk of bias of primary studies other than an overall estimation.

†Estimation comes from one single clinical trial. No data obtained from other relevant studies for this outcome.

‡The studies reported to generally have a moderate to high risk of bias due to allocation concealment and blinding reporting.

¶Likelihood of publication bias presence with an asymmetric funnel plot.

§Inconsistent results ranged from no effect to insignificant increase of events (I² = 71%).

**Most studies have small sample and wide CIs including no effect with appreciable harm or benefit.

ACE-i, ACE inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; GRADE, Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; I², between-study variance due to heterogeneity; RR, risk ratio.

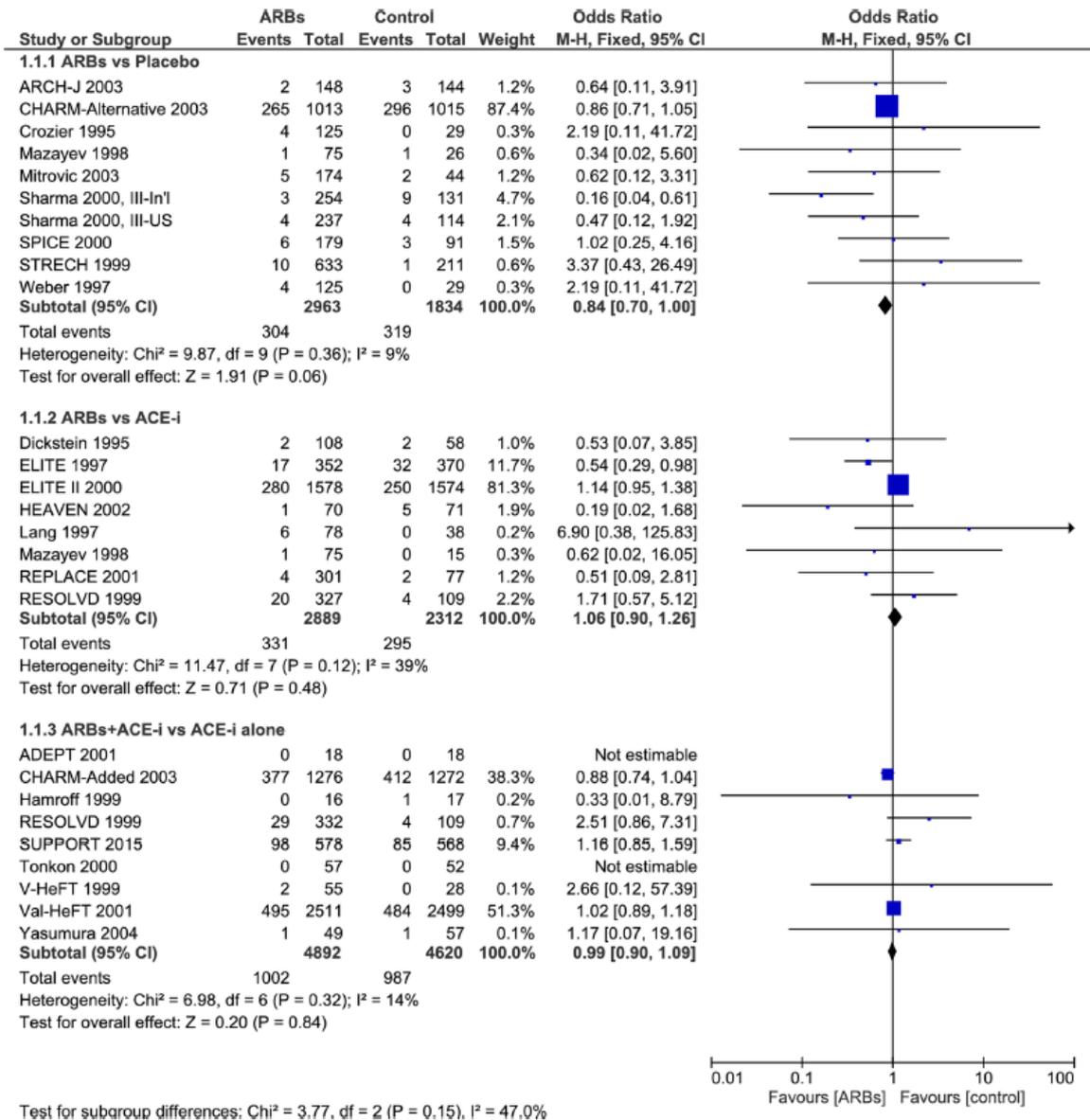


Figure 2 Efficacy of angiotensin receptor blockers (ARBs) compared with placebo, angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE-i) or combined in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) for the prevention of all-cause mortality.

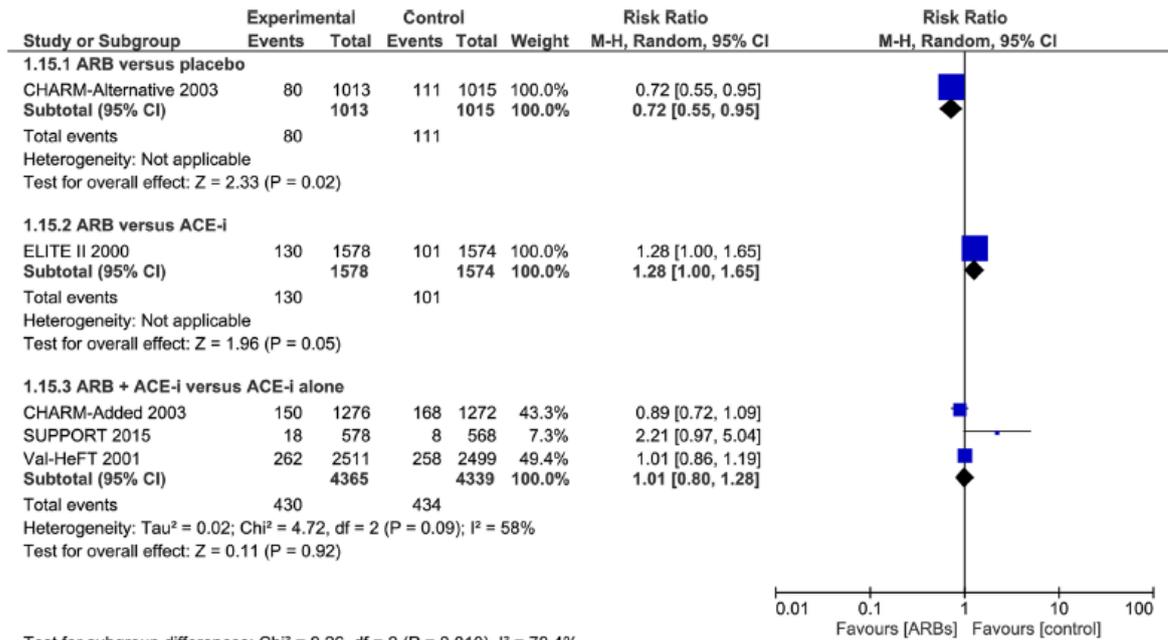


Figure 3 Efficacy of angiotensin receptor blockers (ARBs) compared with placebo, angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE-i) or combined in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) for the prevention of sudden cardiac death (SCD).

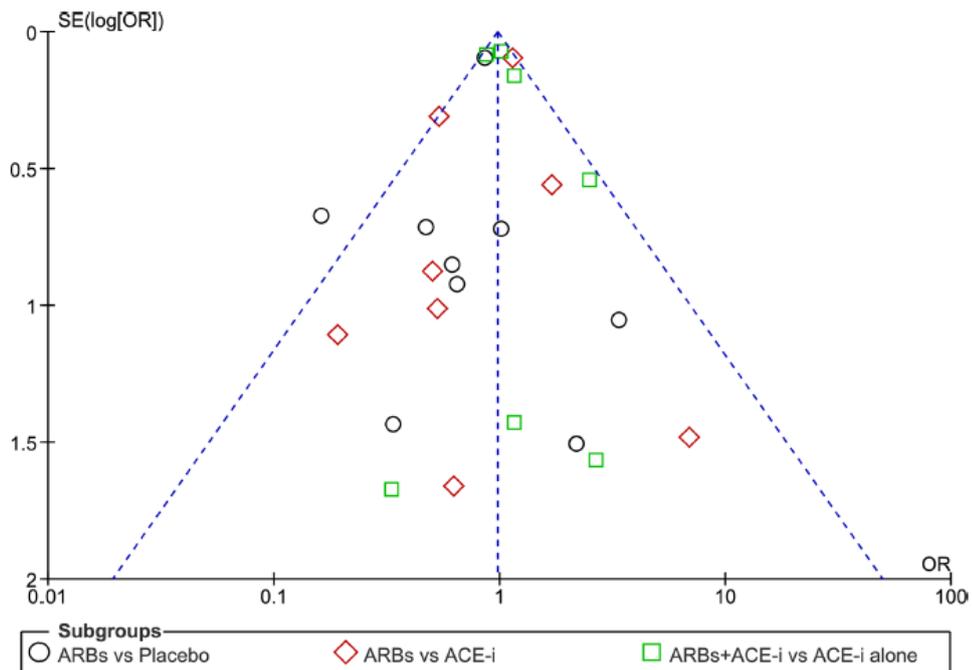


Figure 4 Funnel plot of SE (log OR) by OR to evaluate publication bias for the efficacy of angiotensin receptor blockers (ARBs) compared with control in heart failure and reduced ejection fraction (HFrEF) for the prevention of all-cause mortality.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our overview indicates that only three drug interventions (BBs, antialdosterones, combined ARB/nepriylsin inhibitors) significantly reduce SCD and improve overall survival among individuals with HF and reduced ejection fraction. However, there is no evidence of effectiveness of ARBs to reduce neither all-cause mortality nor SCD (with a low quality of evidence), and ACE-

i do not significantly reduce SCD events. When the goal of drug therapy is to reduce SCD, especially in high-risk patients, our synthesis supports the use of the most effective regimen.

Kommentare zum Review

We did not assess the AMSTAR score for six studies, of which two ^{46 47} were narrative reviews, two ^{25 44} were individual participant or patient data meta-analyses and the other two ^{26 32} were overviews of reviews.

Hartmann C et al., 2018 [9].

The effect of ivabradine therapy on heart failure patients with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To study the additional effect of therapy with ivabradine in terms of cardiovascular death, all-cause mortality, hospitalization due to HF, heart rate and functional status in studies reporting those effects in HFrEF populations.

Methodik

Population:

- Adult patients with chronic HFrEF and with the majority using beta-blockers

Intervention/Komparator:

- Ivabradine vs. carvedilol/bisoprolol/placebo

Endpunkte:

- cardiovascular death, all-cause mortality, hospitalization due to HF, heart rate and functional status outcomes before and after therapy

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase, Medline, Pubmed, Cochrane Library, CINAHL, Web of Science, Scopus, SciELO and LILACS databases for studies published up to June 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven trials (n= 17,747 participants)

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of included studies

Study, year	Reference number	Location	N	Male	Age (years)	Population	LVEF (%)	Ischemic HF	Baseline HR (beats/min)	Beta-blocker use	≥50% beta-blocker target dose	Beta-blocker target dose (%)	Intervention	Control	Duration (months)
Tsutsui et al. (2016)	[15]	Japan	103	85.7	59.0 (13.1)	Chronic HF, LVEF ≤ 35% and HR ≥ 75 beats/min	28.4 (5.1)	42.9	82.7 (7.4)	92.9	63.3	35	Ivabradine 7.5 mg BID	Placebo	1.5
Volterrani et al. (2011)	[14]	Italy	80	68	66.8 (9.5)	Chronic HF and NYHA II and III	27 (4.9)	81	76.7 (12.8)	100	100	Not reported	Ivabradine 5 mg BID	Carvedilol	3
Amosova et al. (2011)	[11]	Italy	29	89.7	59.0 (5.4)	Ischemic HF and LVEF < 45%	39.1 (5.5)	100	75.9 (2.97)	100	100	41.4	Ivabradine 7.5 mg BID	Bisoprolol	2
Mansour et al. (2011)	[12]	Egypt	53	60	49.0 (13)	Idiopathic dilated cardiomyopathy, LVEF < 40% and HR > 70 beats/min	30.2 (5.6)	0	84 (10)	100	19	Not reported	Ivabradine 7.5 mg BID	Carvedilol	3
Sarullo et al. (2010)	[13]	Italy	60	75	52.7 (5.3)	Chronic HF, LVEF ≤ 40% and HR > 70 beats/min	29.8 (6.0)	100	75 (3)	60	Not reported	Not reported	Ivabradine 7.5 mg BID	Placebo	3
Swedberg et al., 2010	[8]	37 countries	6505	76	60.4 (11.4)	Chronic HF, LVEF ≤ 35% and HR ≥ 70 beats/min	29 (5.1)	68	79.9 (9.6)	89	56	26	Ivabradine 7.5 mg BID	Placebo	22.9
Fox et al., 2008	[7]	33 countries	10,917	83	65 (8.4)	Stable coronary artery disease and LVEF < 40%	32.4 (5.5)	100	71.6 (9.9)	87	Not reported	Not reported	Ivabradine 7.5 mg BID	Placebo	19

Data are shown as n (%) or mean ± SD. HF heart failure, LVEF left ventricular ejection fraction, NYHA New York Heart Association, HR heart rate, BID twice daily

Qualität der Studien:

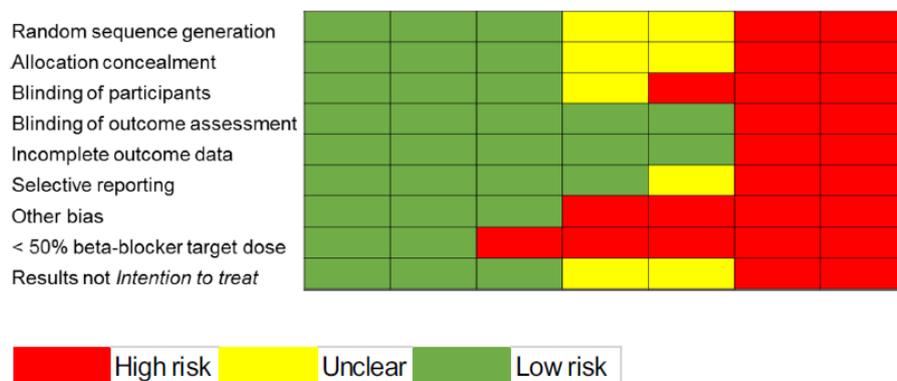
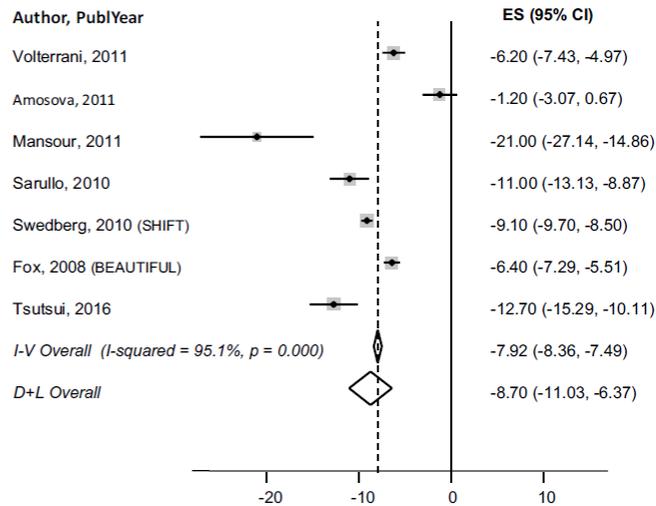


Fig. 2 Quality of included studies by the Cochrane risk of bias tool

Studienergebnisse:

- Pooled relative risks RR (95%) for HF:
 - all-cause mortality = 0.98 (0.90–1.06), ($I^2 = 57.8\%$, $p = 0.124$)
 - cardiovascular death for HF = 0.99 (0.91–1.08), ($I^2 = 65.8\%$, $p = 0.087$)
 - hospitalization for HF = 0.87 (0.68–1.12), ($I^2 = 89.1\%$, $p = 0.002$)
- Heart rate analysis (CI 95%) showed a decrease of 8.7 (6.37–11.03) beats/ min with ivabradine compared to the control group (Fig. 4), with high heterogeneity between the studies ($I^2 = 95.1\%$, $p < 0.001$).

Fig. 4 Effect of ivabradine on heart rate outcome



- The subgroup analysis by beta-blocker dose showed that, in studies reporting all of the studied population on recommended treatment (at least 50% of the beta-blocker target dose), heart rate (CI 95%) decreased by 4.70 (3.67–5.73). On the other hand, within groups or studies which reported < 100% of the studied population on recommended treatment or which did not report the dose, heart rate decreased by 8.60 (8.13–9.08). This indicates ivabradine had a significantly smaller effect on heart rate when the beta-blocker dose was optimum. Metaregression by beta-blocker target dose was prevented by the lack of sufficient beta-blocker usage information in the included studies.
- The pooled relative risk RR (95%) of cardiac disorders was 0.86 (0.67–1.11); of respiratory disorders, 0.80 (0.66–0.97); of neurological disorders, 0.84 (0.73–0.97); and of renal disorders, 1.24 (0.95–1.63)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Ivabradine significantly reduces heart rate, and the heart rate effect size is smaller when beta-blocker dose was optimum. Therefore, the additional effect of ivabradine on heart rate appears to be inversely correlated with the dose of beta-blocker. The use of ivabradine shows no significant changes on hospitalization due to HF, cardiovascular death and all-cause mortality outcomes. Unreported beta-blocker doses and beta-blocker doses lower than recommended limit the conclusions on the additional effect of ivabradine. Further well-designed prospective studies are warranted to study the additional effects of ivabradine, especially on final outcomes.

Kommentare zum Review

The magnitude of the effect of ivabradine in HFrEF cannot be known with certainty since the beta-blocker dose was not achieved or not reported in all studies. Therefore, it remains unclear whether ivabradine has an isolated effect or if the effects reported in the included studies could be attributed to the beta-blocker target doses and their primary reduction in heart rate.

Tai C et al., 2017 [16].

Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on cardiovascular events in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

To assess the efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin II receptor blockers (ARBs) on all-cause and cardiovascular (CV) mortality in patients with heart failure.

Methodik

Population:

- HF patients with reduced ejection fraction (HFrEF, left ventricular ejection fraction $\leq 45\%$)

Intervention/Komparator:

- ACEIs and ARBs treatment with placebo treatment, no treatment, or other anti-HF drugs treatment;

Endpunkte:

- All-cause mortality and CV mortality

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials for randomized clinical trials (RCTs) from November 1977 to June 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 38 studies:
 - six trials (n = 8404) compared ARBs with placebo,
 - 32 trials (n = 39,254) compared ACEIs with various control therapies, (13 arms (n = 10,134) compared with placebo treatment; 10 arms (n = 8714) in which the comparator was active treatment
 - nine trials (n = 20,406) compared ACEIs with ARBs.

Charakteristika der Population:

Table 1 Study characteristics

Study, year	No of patients	Drugs		Baseline characteristics			Follow-up, w	Cause of heart failure					Risk factors			Jadad Score
		Treatment	Control	Men, %	Age, y	LVEF, %		MI, %	HTN, %	ICM, %	NICM, %	VHD, %	DM, %	HTN, %	AF, %	
ARBs vs Controls																
Havranek [43], 1999	218	Irbesartan	Placebo	82	60	≤0.40	12	-	-	67	-	-	-	-	-	2
STRETCH [45], 1999	844	Candesartan	Placebo	68	62	0.35–0.45	12	-	29	71	2	2	-	-	-	4
SPICE [44], 2000	270	Candesartan	Placebo	69	66	<0.35	12	-	4	71	16	11	48	34	24	5
ARCH-J [47], 2003	292	Candesartan	Placebo	78	64	≤0.45	24	25	7	-	57	8	-	-	-	4
Val-HeFT [46], 2001	5010	Valsartan	Placebo	80	63	≤0.40	100	-	7	57	31	-	26	-	12	5
CHARM-Alternative [13], 2003	2028	Candesartan	Placebo	68	67	≤0.40	135	-	6	68	-	-	27	50	25	5
ARBs vs ACEIs																
REPLACE [42], 2001	378	Telmisartan	Enalapril	89	64	≤0.40	12	-	-	-	-	-	-	-	-	4
HEAVEN [40], 2002	141	Valsartan	Enalapril	75	67	≤0.45	12	-	-	87	-	-	-	-	-	3
Dickstein [39], 1995	166	Losartan	Enalapril	78	64	<0.35	12	-	-	69	3	12	-	23	-	3
ELITE [14], 1997	722	Losartan	Captopril	67	73	≤0.40	48	-	-	68	-	-	25	57	23	4
ELITE II [10], 2000	3152	Losartan	Captopril	70	71	≤0.40	72	-	-	-	-	-	24	49	30	5
RESOLVD [12], 1999	768	Candesartan	Enalapril	84	63	<0.40	43	-	-	72	-	-	-	-	-	5
OPTIMAAL [9], 2002	5477	Losartan	Captopril	71	67	<0.35	130	100	0	0	0	0	17	36	10	5
VALIANT [11], 2003	14,703	Valsartan	Captopril	69	65	≤0.35–0.45	107	100	0	0	0	0	23	55	-	5
Lang [41], 1997	116	Losartan	Enalapril	78	58	≤0.45	12	-	4	47	44	3	-	-	-	3
ACEIs vs Controls																
AIRE [2], 1993	1986	Ramipril	Placebo	74	65	-	60	-	-	-	-	-	12	28	-	5
Balplitt [23], 1998	169	Captopril	Placebo	-	-	-	24	-	-	-	-	-	-	-	-	2
CASSIS [24], 1995	96	Enalapril	Placebo	83	58	<0.40	12	-	-	70	30	-	23	-	-	3
Chalmers [25], 1987	130	Lisinopril	Placebo	69	58	-	12	-	13	48	30	8	-	-	-	2
Coffey [26], 1992	172	Benazepril	Placebo	-	-	≤0.35	12	-	-	-	-	-	-	-	-	2
CONSENSUS [3], 1987	253	Enalapril	Placebo	70	71	-	27	-	-	73	15	26	23	25	58	3
FEST [27], 1995	308	Fosinopril	Placebo	74	63	≤0.35	12	-	-	-	-	-	-	-	-	4
FHFSG [28], 1995	241	Fosinopril	Placebo	80	62	≤0.35	24	-	-	-	-	-	-	-	-	3
Lechat [29], 1993	125	Perindopril	Placebo	-	-	-	12	-	-	-	-	-	-	-	-	3
Newman [30], 1988	105	Captopril	Placebo	-	-	-	12	-	-	-	-	-	-	-	-	2
SAVE [4], 1992	2231	Captopril	Placebo	82	59	≤0.40	144	100	-	-	-	-	21	43	-	5
SOLVD [5], 1991	2569	Enalapril	Placebo	80	61	≤0.35	166	-	-	-	-	-	26	42	10	5
TRACE [6], 1995	1749	Trandolapril	Placebo	72	68	≤0.35	96–200	100	-	-	-	-	14	23	-	5
Aguilar [31], 1999	345	Captopril	Digoxin	68	63	-	216	-	-	-	-	-	-	-	-	3

Table 1 Study characteristics (Continued)

Study, year	No of patients	Drugs		Baseline characteristics			Follow-up, w	Cause of heart failure					Risk factors			Jadad Score
		Treatment	Control	Men, %	Age, y	LVEF, %		MI, %	HTN, %	ICM, %	NICM, %	VHD, %	DM, %	HTN, %	AF, %	
CARMEN [32], 2008	381	Enalapril	Carvedilol	80	62	<0.40	72	-	-	-	-	-	14	32	17	4
CIBIS III [33], 2011	217	Enalapril	Bisoprolol	71	73	≤0.35	96	-	25	61	12	12	21	59	54	5
Cowley [34], 1994	209	Captopril	Flosequinan	-	-	-	48	-	-	-	-	-	-	-	-	3
Dohmen [35], 1997	266	Captopril	Ibopamine	84	62	<0.40	24	-	6	67	27	-	8	-	15	3
Hy-C [36], 1992	104	Captopril	Hydralazine	86	52	0.2(m)	32	-	-	59	34	4	-	-	17	3
IMPRESS [37], 2007	573	Lisinopril	Omapatrilat	89	64	-	>40	-	4	66	24	3	-	-	-	5
Northridge [38], 1999	45	Captopril	Candoxatril	87	63	<0.40	12	-	-	-	-	-	-	-	-	2
OVERTURE [7], 2002	5770	Enalapril	Omapatrilat	79	63	≤0.30	58	-	-	56	-	-	31	-	-	5
V-HeFT II [8], 1991	804	Enalapril	Nitrates	-	61	<0.45	96	-	-	-	-	-	20	48	14	3

Data was absent in the original article

No number, LVEF left ventricular ejection fraction, MI myocardial infarction, HTN hypertension, DM diabetes mellitus, AF atrial fibrillation, ACEI angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARB angiotensin II Receptor Blockers, ICM ischemic cardiomyopathy, NICM non-ischemic cardiomyopathy, VHD valvular heart disease, m mean

Qualität der Studien:

- There were 32 studies of good quality (Jadad score ≥ 3) with low risk of bias and six studies of low quality (Jadad score < 3) with high risk of bias.

Studienergebnisse:

Effect of ACEIs and ARBs on all-cause mortality:

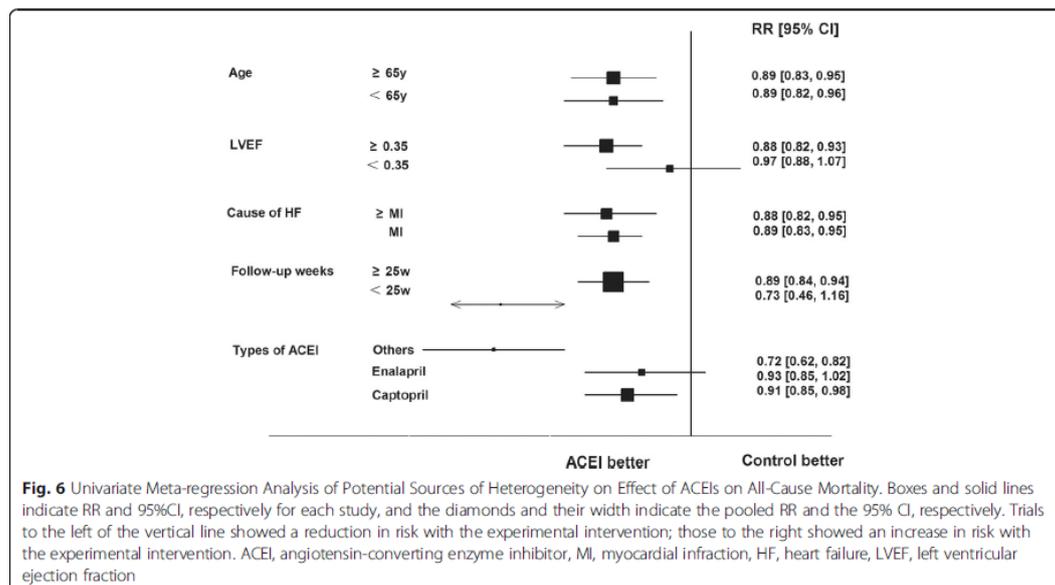
- Thirty-two studies reported the effect of ACEIs on all-cause mortality in a total of 39,254 HF patients with moderate heterogeneity in overall analysis ($I^2 = 44\%$, $p = 0.005$). ACEIs were associated with a statistically significant 11% reduction in all-cause mortality (RR: 0.89, 95% CI: 0.83–0.96, $p = 0.001$, Fig. 2). Similar findings were observed when ACEIs were compared

with placebo treatment ($p < 0.001$). However, when ACEIs were compared with active treatment or ARBs, ACEIs did not significantly reduce all-cause mortality. There was no evidence of publication bias ($p = 0.833$).

- Moreover, 15 studies [9–14, 39–47] reported the effect of ARBs on all-cause mortality in a total of 28,814 HF patients with no significant heterogeneity in overall analysis ($I^2 = 26\%$, $p = 0.17$). ARBs were not associated with a reduction in all-cause mortality (RR: 1.03, 95% CI: 0.98–1.08, $p = 0.28$, Fig. 3). There was no evidence of publication bias ($p = 0.921$).

Effect of ACEIs and ARBs on CV mortality:

- Seventeen studies reported the effectiveness of ACEIs for CV mortality in a total of 28,302 HF patients with moderate heterogeneity in overall analysis ($I^2 = 51\%$, $p = 0.009$). ACEIs were associated with a statistically significant 14% reduction in CV mortality (RR: 0.86, 95% CI: 0.78–0.94, $p = 0.001$, Fig. 5). Similar findings were observed when ACEIs treatment was compared with placebo treatment ($p < 0.001$). However, when ACEIs were compared with active treatment or ARBs, ACEIs did not significantly reduce CV mortality. There was no evidence of publication bias ($p = 0.967$).
- Moreover, 11 studies reported the effectiveness of ARBs for CV mortality in a total of 27,991 HF patients with no significant heterogeneity in overall analysis ($I^2 = 40\%$, $p = 0.08$). ARBs were associated with no reduction in CV mortality (RR: 1.01, 95% CI: 0.92–1.12, $p = 0.78$). Similar findings were observed when ARBs were compared with placebo or ACEIs ($p \leq 0.50$). And there was no evidence of publication bias ($p = 1.000$).



Anmerkung/Fazit der Autoren

In 47,662 subjects, our meta-analysis shows that ACEIs, but not ARBs reduce all-cause mortality and cardiovascular deaths in HF patients. Thus, ACEIs should be considered as first-line therapy to limit excess mortality and morbidity in this population.

Kommentare zum Review

These trials used different ACEIs or ARBs at a different dosage. It is likely that different ACEIs and ARBs may have a total different effect on the cardiac mortality. Moreover, the present study is unable to address whether the efficacy may be varied in HF patients with different ethnic backgrounds.

Pei H et al., 2019 [11].

Ivabradine Improves Cardiac Function and Increases Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure A Systematic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

To systematically review and conduct a meta-analysis of the ivabradine-induced improvement in cardiopulmonary function, exercise capacity, and primary composite endpoints in patients with chronic heart failure (CHF).

Methodik

Population:

- CHF patients whose ejection fraction was decreased or preserved

Intervention/Komparator:

- Ivabradine vs. standard anti-heart failure therapy, including angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin receptor blockers (ARBs), β -blockers, calcium antagonists and diuretics.

Endpunkte:

- Heart rate (HR), left ventricular ejection fraction (LVEF), peak early diastolic mitral flow velocity/late diastolic mitral flow velocity (E/A), peak early diastolic mitral flow velocity/peak early diastolic mitral annular velocity (E/Em), minute ventilation/carbon dioxide production (VE/VCO₂), peak oxygen consumption (peak VO₂), and NYHA class.
- The exercise capability evaluation index included the exercise duration with a submaximal load and the 6-minute walk distance.
- Severe adverse events, cardiac dysfunction, nervous system disorder, and visual disturbance during the treatment and follow-up period.

Recherche/Suchzeitraum:

- Electronic databases, including PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and Clinical Trials and European Union Clinical Trials, were searched from inception until August 2017 for all clinical RCTs

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 22 studies, 12 with 6,526 systematically reviewed patients (qualitative analysis) and 10 studies with 18,036 patients, were subjected to metaanalysis.

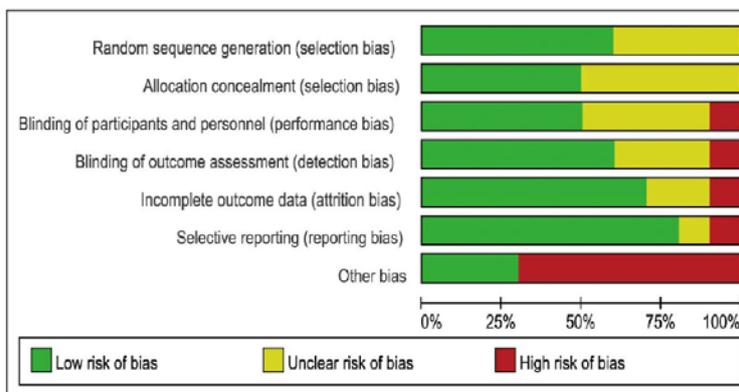
Charakteristika der Population:

Table II. Baseline Characteristics of the Ivabradine Group and the Standard Anti-Heart Failure Treatment Group

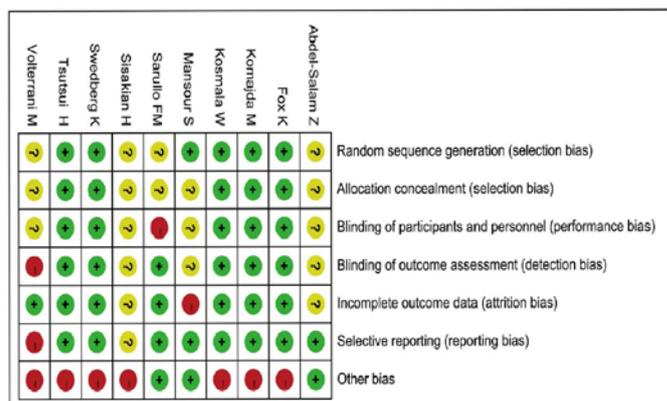
Study	Year	Number of participants	Age (year)	BMI kg/m ²	Males, n	HR, bpm	LVEF, %	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	NYHA class I/II/III/IV
Komajda M	2017	95	72.0 (66.0-78.0)	29.6 (26.4-35.6)	36	75 (72-78)	60 (54-66)	132 (123-142)	76 (69-84)	0/76/19/0
		84	73.0 (67.0-79.0)	28.8 (26.8-32.8)	27	74 (71-79)	61 (55-67)	133 (120-145)	80 (70-85)	0/69/15/0
Sisakian H	2016	27	58.2 ± 12.2	N/A	22	81.3 ± 7.9	30.6 ± 6.66	120.2 ± 15.59	76.2 ± 10.98	0/6/21/0
		27	61.4 ± 9.67	N/A	22	76.4 ± 4.95	30.3 ± 5.76	118.3 ± 12.33	74.3 ± 7.17	0/5/22/0
Tsutsui H	2016	42	60.0 ± 13.9	24.6 ± 4.6	37	83.4 ± 8.2	28.4 ± 4.9	119.5 ± 16.2	72.5 ± 12.1	0/39/3/0
		42	59.4 ± 12.7	24.3 ± 4.3	34	81.5 ± 7.4	28.5 ± 4.9	113.2 ± 16.9	70.3 ± 10.4	0/38/3/0
Abdel-Salam Z	2015	20	49.1 ± 15.7	N/A	10	85 ± 12	34 ± 4	101 ± 17	69 ± 12	0/6/12/2
		23	52.3 ± 13.5	N/A	13	84 ± 10	30 ± 8	91 ± 5	61 ± 4	0/5/14/4
Kosmala W	2013	30	66.5 ± 8.5	30.3 ± 4.0	7	72 ± 7	67 ± 7	130 ± 18	75 ± 8	N/A
		31	68.0 ± 8.7	29.1 ± 4.4	4	70 ± 6	69 ± 6	133 ± 17	76 ± 7	N/A
Volterrani M	2011	42	66.5 ± 9.2	26.4 ± 3.0	28	75.7 ± 12.5	28 ± 4.7	124.8 ± 12.9	71.9 ± 8.6	0/21/21/0
		38	66.7 ± 10.1	26.8 ± 3.2	26	76.7 ± 12.8	26 ± 5.0	125.4 ± 15.2	74.8 ± 9.1	0/22/16/0
Mansour S	2011	30	47 ± 13	N/A	18	96 ± 15	32.1 ± 6.1	97 ± 15	N/A	0/7/22/1
		23	52 ± 13	N/A	14	84 ± 10	29.0 ± 7.4	91 ± 5	N/A	0/3/14/6
Sarullo FM	2010	30	52.1 ± 6.1	N/A	23	75 ± 3	30.6 ± 6	109 ± 7	N/A	0/17/13/0
		30	52.9 ± 4.9	N/A	22	76.7 ± 12.8	29.9 ± 6	110 ± 9	N/A	0/18/12/0
Swedberg K	2010	3241	60.7 ± 11.2	28.0 ± 5.1	2462	79.9 ± 9.5	29.0 ± 5.1	122.0 ± 16.1	75.7 ± 9.6	0/1585/1605/50
		3264	60.1 ± 11.5	28.0 ± 5.0	2508	80.1 ± 9.8	29.0 ± 5.2	121.4 ± 15.9	75.6 ± 9.4	0/1584/1618/61
Fox K	2008	5479	65.3 ± 8.5	28.4 ± 4.4	4540	71.5 ± 9.8	32.4 ± 5.5	128.1 ± 15.7	77.4 ± 9.3	840/3346/1293/0
		5438	65.0 ± 8.4	28.5 ± 4.4	4507	71.6 ± 9.9	32.3 ± 5.5	127.9 ± 15.5	77.5 ± 9.2	840/3359/1239/0

BMI indicates body mass index; HR, heart rate; LVEF, left ventricular ejection fraction; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; NYHA, New York Heart Association; and N/A, not applicable. Data are the median (IQR, interquartile range) or mean ± SD.

Qualität der Studien:



Supplemental Figure 1. Risk of bias graph.



Supplemental Figure 2. Risk of bias summary.

Studienergebnisse:

Cardiopulmonary function:

- treatment with added ivabradine reduced the heart rate (MD = -17.30, 95% confidence interval (CI): 19.52- -15.08, P < 0.00001),

LVEF:

- treatment with added ivabradine significantly increased the LVEF (MD = 3.90, 95% CI: 0.40-7.40, P < 0.0001) and led to a better New York Heart Association (NYHA) classification.

Lung function:

- Ivabradine significantly reduced the minute ventilation/carbon dioxide production (VE/VCO₂) (MD = -2.68, 95% CI: -4.81- -0.55, P = 0.01) and improved the peak VO₂ (MD = 2.80, 95% CI: 1.05-4.55, P = 0.002) and the exercise capacity, including the exercise duration with a submaximal load (MD = 7.82, 95% CI: -2.57--18.21, P < 0.00001) and the 6-minute walk distance.

Cardiovascular composite endpoint events:

- the result showed that the RRs of all-cause mortality and cardiovascular mortality were not significantly different between the added ivabradine group and the standard antiheart failure therapy group (P = 0.59 and P = 0.79, respectively).
- The RR of cardiovascular death or worsening heart failure was significantly decreased (RR = 0.93, 95% CI: 0.87--0.98, P = 0.01) in the patients treated with ivabradine.
- Additionally, the RRs of heart failure and hospitalization also decreased (RR = 0.91, 95% CI: 0.85--0.97, P = 0.006; RR = 0.86, 95% CI: 0.79--0.93, P = 0.0002).

Side effects and adverse events:

- Treatment with ivabradine did not change the RR of serious adverse events compared to the RR of the standard anti-heart failure therapy group (RR 0.97, 95% CI: 0.90-1.04, P = 0.40).
- adverse events such as cardiac dysfunction and nervous system disorders were also decreased (RR = 0.92, 95% CI: 0.83-1.01, P = 0.07), (RR = 0.81, 95% CI: 0.65-1.00, P = 0.06).
- Notably, the RR of visual symptoms in the ivabradine group was significantly higher than that of the standard anti-heart failure therapy group (RR = 3.82, 95% CI: 1.80-8.13, P = 0.0005).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Unlike the results of a previous meta-analysis and systematic review, ivabradine did not reduce the risk of death and hospitalization for heart failure, and no difference was found in safety between ivabradine and placebo. Our current results are positive and optimistic. Presently, the evidence shows that adding ivabradine led to significant improvements in cardiopulmonary function, such as reduced heart rate, increased LVEF, reduced VE/VCO₂, improved peak VO₂, and increased exercise capacity in patients with CHF. Moreover, using ivabradine with the standard anti-heart failure treatment reduced the mortality and hospitalization and improved the quality of life. In addition, ivabradine significantly increased the RR of visual symptoms, thereby rendering ivabradine relatively safe in patients with CHF.

Kommentare zum Review

RCT von Komajda et al (2017) und Kosmala et al (2013) haben Patienten mit LVEF ≥ 45% eingeschlossen.

Beldhuis IE et al., 2017 [2].

Renin–Angiotensin System Inhibition, Worsening Renal Function, and Outcome in Heart Failure Patients With Reduced and Preserved Ejection Fraction A Meta-Analysis of Published Study Data

Fragestellung

To investigate the interaction between the phenotype of chronic heart failure (HF), treatment with RAAS inhibitors, the occurrence of WRF and association with clinical outcome in a meta-analysis of published studies.

Methodik

Population:

- HFpatients with reduced ejection fraction (HFREF) and HF patients with preserved ejection fraction and (HFPEF).

Intervention/Komparator:

- Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi): Enalapril, Captopril vs. placebo
- Angiotensin II receptor blockers (ARB): Valsartan, Candesartan, Irbesartan vs. placebo
- Mineralcorticoid receptor antagonists (MRA): Spironolacton, Eplerenone vs. placebo

Endpunkte:

- worsening renal function (WRF) and mortality

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE was searched to identify eligible studies that were published from inception to December 1, 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Eight RCTs (n= 28,961 patients were included in the individual studies (24,520 in HFREF and 4,441 in HFPEF)
- six investigated solely HFREF patients, one investigated only patients with HFPEF and 1 published information about both HFREF and HFPEF patients.

Charakteristika der Population:

Table 1. Baseline Characteristics of Included Studies for the Primary Analysis

Study	Year	Randomized Treatment	Total No. in Original Study	Follow-Up Time, d	LVEF (%)	Creatinine, mg/dL	eGFR, mL/min per 1.73 m ²	Concomitant Therapy, %						Medical History, %				Baseline Vitals		
								ACEi	ARB	BBL	MRA	Loop Diuretic	Digoxin	AF	HT	DM	Ischemic	SBP, mm Hg	DBP, mm Hg	HR, bpm
HFREF																				
Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi)																				
SOLVD ¹⁸	1991	Enalapril	6377	1230	27	1.20	65.6	50	18	6.1	32	33		38	19	75	119	74	76	
SAVE ¹⁷	1992	Captopril	2231	1278	31	1.19	70	50		35		35	26		43	22	100	113	70	78
Angiotensin II receptor blockers (ARB)																				
Val-HeFT ⁹	2001	Valsartan	5010	1000	27		61.3	93	50	35	4.8	85			7	25	20	124	76	
CHARM-HFREF ⁷	2003	Candesartan	1569	1000	28	1.10	71.5	57	50	56	18	88	64	28	61	36	59	125	73	72
Mineralocorticoid receptor antagonists (MRA)																				
RALES ⁹	1999	Spirolacton	1663	720	26	1.30	64	95	0	11	50	100	73				55	122	75	81
EPHESUS ¹⁰	2003	Eplerenone	5792	480	33		70			76	50	59			61	32	100	118	71	
EMPHASIS-HF ¹¹	2010	Eplerenone	2737	630	26	1.15	71	78	19	87	50	85	27	31	66	31	50	124	75	72
HFPEF																				
Angiotensin II receptor blockers (ARB)																				
CHARM-HFPEF ⁷	2003	Candesartan	836	1000	57	1.00	73.5	24	50	57	10	83	33	31	76	39	41	134	75	70
I-Preserve ⁸	2008	Irbesartan	3595	1380	60	1.00	73	26	50	59	15	83	14	29	89	28	24	137	79	72

*Total number of patients from renal substudy as the definition of HFREF/HFPEF was different in the main trial program. AF indicates atrial fibrillation; BBL, β -blocker; CHARM, Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity; DBP, diastolic blood pressure; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate; EMPHASIS-HF, Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure; EPHESUS, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study; HT, hypertension; I-Preserve, Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study; LVEF, left ventricular ejection fraction; RALES, Randomized Aldactone Evaluation Study; SAVE, Survival and Ventricular Enlargement; SOLVD, Studies of Left Ventricular Dysfunction; SBP, systolic blood pressure; and Val-HeFT, Valsartan Heart Failure Trial.

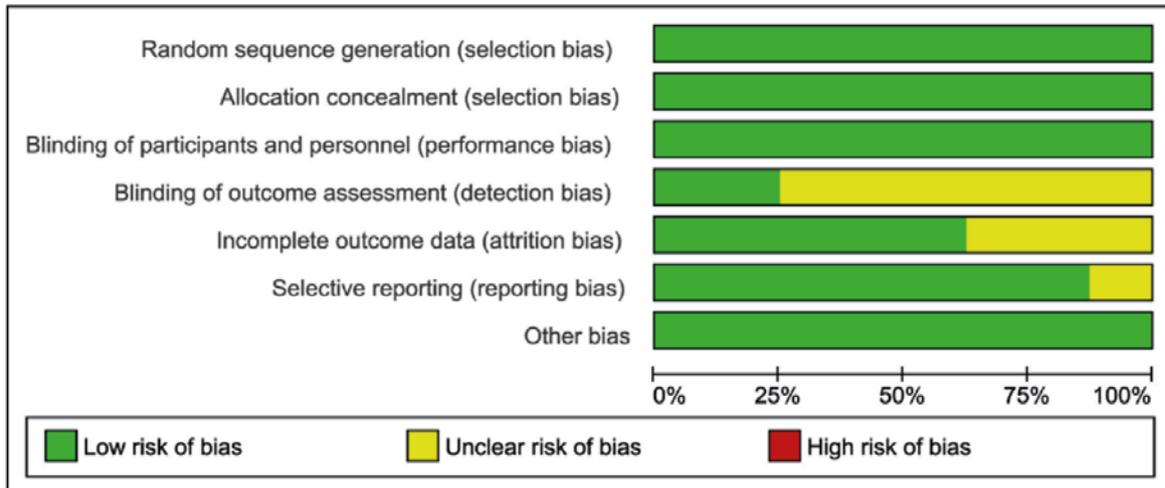
Supplementary Table 1. Definition of Worsening Renal Function in included studies

Study	Change in creatinine/eGFR	During Follow Period
SOLVD ¹	20% decrease in eGFR	2 weeks after randomization
SAVE ²	≥ 0.3 mg/dL increase	2 weeks after randomization
RALES ³	30% decrease in eGFR	12 weeks after randomization
Val-HeFT ⁴	20% decrease in eGFR	4 weeks after randomization
CHARM ⁵	≥ 0.3 mg/dL increase and $\geq 25\%$ increase in serum creatinine	6 weeks after randomization
EPHESUS ⁶	20% decrease in eGFR	2 weeks after randomization
I-PRESERVE ⁷	≥ 0.3 mg/dL increase and $\geq 25\%$ increase in serum creatinine	8 weeks after randomization
EMPHASIS-HF ⁸	20% decrease in eGFR	5 months after randomization

Abbreviations: eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate. CHARM: Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity, EMPHASIS-HF: Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure, EPHESUS: Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study, I-PRESERVE: Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study, RALES: Randomized Aldactone Evaluation Study, SAVE: Survival And Ventricular Enlargement Study, SOLVD: Studies Of Left Ventricular Dysfunction, Val-HeFT: Valsartan Heart Failure Trial

Qualität der Studien:

Figure: Risk of bias of included studies



Studienergebnisse:

Ergebnisse nur für HFREF dargestellt.

Table 2 shows the crude mortality rates stratified for treatment and WRF in each individual study.

Table 2. Incidence of Worsening Renal Function and Clinical Outcome in the Individual Studies

Study	Total No. (Renal Substudy)	Overall		Mortality				HF Hospitalization			
		WRF	No WRF	RAASi		Placebo		RAASi		Placebo	
				Mortality, n (%)	Mortality, n (%)	HF Hospitalization, n (%)	HF Hospitalization, n (%)				
HFREF											
SOLVD ¹⁸	6377	186 (31)	1241 (22)	84 (26)	599 (21)	102 (36)	642 (22)	NA	NA	NA	NA
SAVE ¹⁷	1813	59 (27)	308 (19)	26 (22)	137 (17)	33 (32)	171 (22)	16 (14)	98 (12)	22 (21)	130 (17)
Val-HeFT ⁸	4928	104 (24)	627 (43)	71 (24)	404 (19)	33 (27)	436 (19)	NA	NA	NA	NA
CHARM-HFREF ⁷	1569	49 (26)	31 (25)	31 (24)	152 (23)	18 (33)	189 (26)	47 (36)	151 (23)	27 (50)	204 (28)
RALES ⁹	1663	98 (49)	627 (43)	56 (40)	256 (37)	42 (70)	371 (48)	31 (22)	117 (17)	21 (35)	204 (26)
EPHESUS ¹⁰	5807	133 (15)	532 (11)	66 (13)	256 (11)	67 (16)	276 (11)	82 (17)	248 (10)	79 (19)	307 (12)
EMPHASIS-HF ¹¹	2763	48 (12)	224 (11)	24 (11)	98 (10)	24 (14)	126 (13)	23 (10)	116 (12)	35 (21)	172 (17)
HFPEF											
CHARM-HFPEF ⁷	836	21 (22)	104 (14)	14 (23)	47 (13)	7 (20)	57 (15)	15(24)	66 (19)	9 (26)	87 (22)
I-Preserve ⁶	3595	72 (31)	672 (20)	53 (35)	320 (19)	19 (25)	352 (21)	42 (27)	240 (14)	18 (24)	273 (16)

CHARM indicates Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity; EMPHASIS-HF, Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure; EPHESUS, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study; HF heart failure; I-Preserve, Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study; RAASi, renin-angiotensin aldosterone system inhibition; RALES, Randomized Aldactone Evaluation Study; SAVE, Survival and Ventricular Enlargement; SOLVD, Studies of Left Ventricular Dysfunction; Val-HeFT, Valsartan Heart Failure Trial; and WRF, worsening renal function.

- In the overall study population, WRF developed in 3268 patients (11%) and was more frequent with RAAS inhibition, compared with placebo (13 versus 9%). WRF was overall more frequent with HFREF (12%) compared with HFPEF (7%). However, the excess risk of WRF associated with RAASinhibitor was similar in HFREF (odds ratio, 1.68 [1.25–2.25] and HFPEF [odds ratio, 2.03 [1.60–2.57]; P=0.33).

RAAS Inhibitor–Induced WRF and Mortality in HFREF:

- In HFREF, in patients randomized to RAAS inhibitors, WRF was associated with worse outcomes, compared with patients who experienced no WRF (RR, 1.19 (1.08–1.31); Heterogenität: P=0.81, I²=0%). However, the risk associated with WRF in patients allocated to placebo was larger (RR, 1.48 (1.35–1.62); P<0.001), and significantly different from patients randomized to RAAS inhibitors with WRF (P for interaction=0.005).

RAAS Inhibitor–Induced WRF and HF Hospitalization in HFREF:

- In HFREF, in patients randomized to RAAS inhibitors, WRF was associated with increased risk of HF hospitalization, compared with patients who experienced no WRF (RR, 1.33 (1.07–1.65); Heterogenität: $P=0.07$, $I^2=53\%$). However, the risk did not significantly differ between RAAS and placebo-induced WRF (P for interaction= 0.49).

RAAS Inhibitor–Induced, Investigator Reported, Renal Dysfunction in HFREF:

- In HFREF patients, RAAS inhibitor therapy resulted in higher renal dysfunction compared with placebo (RR, 1.59 (1.14–2.21); Heterogenität: $P=0.04$, $I^2=46\%$).

RAAS Inhibitor–Induced Changes in eGFR in HFREF:

- For change in eGFR, we evaluated change during the entire study period, but for each study this time period differed. In HFREF patients, RAAS inhibitor therapy resulted in a greater decline in eGFR compared with placebo (mean treatment difference -3.47 mL/min per 1.73 m² [$-4.26, -2.68$]; Heterogenität: $P=0.24$, $I^2=26\%$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

RAAS inhibitors cause a significant decline in eGFR and lead to more renal adverse events with similar magnitude in both HFREF and HFPEF patients. Despite this fact, although RAAS inhibitor–induced WRF in HFREF is associated with slightly increased event rates, the prognostic benefit over placebo-induced WRF is maintained. However, in HFPEF, especially WRF that occurs with RAAS inhibition seem detrimental, cautioning the clinician to carefully evaluate these HFPEF patients with increases in creatinine during RAAS inhibitor treatment.

Kommentare zum Review

Another limitation of this meta-analysis is that we pooled different types of RAAS inhibitors: ACE inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and mineralocorticoid receptor antagonists. Because their pharmacological working mechanisms differ, a difference in outcome could be expected as well. Finally, our analyses were carried out in a specific subset of patients, which included post myocardial left ventricular dysfunction, and specifically investigated WRF during initiation of (additional) RAAS-inhibition, not during long-term follow-up.

Burnett H et al., 2017 [4].

Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction A Network Meta-Analysis

Fragestellung

The objective of this study was to systematically identify RCTs evaluating recommended drug classes and combinations for HFREF in terms of all-cause mortality and to perform a valid network meta-analysis (NMA) assessing the comparative efficacy of these therapies.

Methodik

Population:

- Patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFREF)

Intervention:

- Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI), angiotensin II receptor blocker (ARB), β -blocker (BB), mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) and angiotensin receptor–neprilysin inhibitor (ARNI), administered alone or in combination

Komparator:

- Placebo or any intervention of interest of a different class; comparisons within the same class were excluded (eg, ACEI versus ACEI).

Endpunkte:

- All cause mortality

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, EMBASE, and Cochrane CENTRAL were searched to identify studies published between January 1987 and April 28, 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 57 RCTs

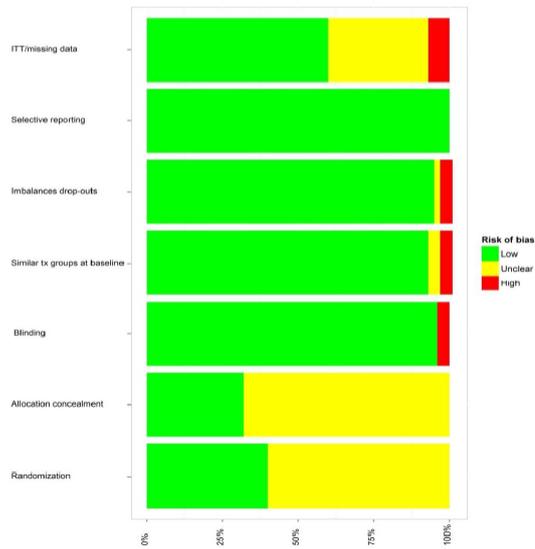
Charakteristika der Population:

- The majority were multicenter, double-blind, placebo-controlled trials, including between 28 and 8399 patients with a mean follow-up duration ranging from 8 weeks to 4 years.
- The treatment classes assessed included ACEI, BB, ARB, MRA, and ARNI.
- Patients were generally allowed concomitant therapies, such as diuretics, digoxin, and nitrates, as well as other permitted concomitant treatment classes.
- Enrolled patients were predominantly male (mean 76%, range 49%–90%) and between the ages of 52 and 73 years (mean 62 years; siehe Anhang).
- Most patients were classified as New York Heart Association class II–III (mean 86%), although 8 (14%) trials included a proportion of patients in class I and 36 (63%) trials included patients in class IV.
- Baseline left ventricular ejection fraction ranged between 15% and 40% (mean 27%)

Qualität der Studien:

Supplementary Figure 1: Quality assessment results A) Summary by domain, B) Summary by RCT

A)



B)



Studienergebnisse:

Network of Evidence

In the network of connected RCTs (Figure 2), the thickness of the lines corresponds to the number of trials included per treatment comparison. The evidence was centralized around placebo and ACEI, with most RCTs informing the comparison of ACEI+BB versus ACEI. The treatment combination with ARNI was informed by a single RCT.

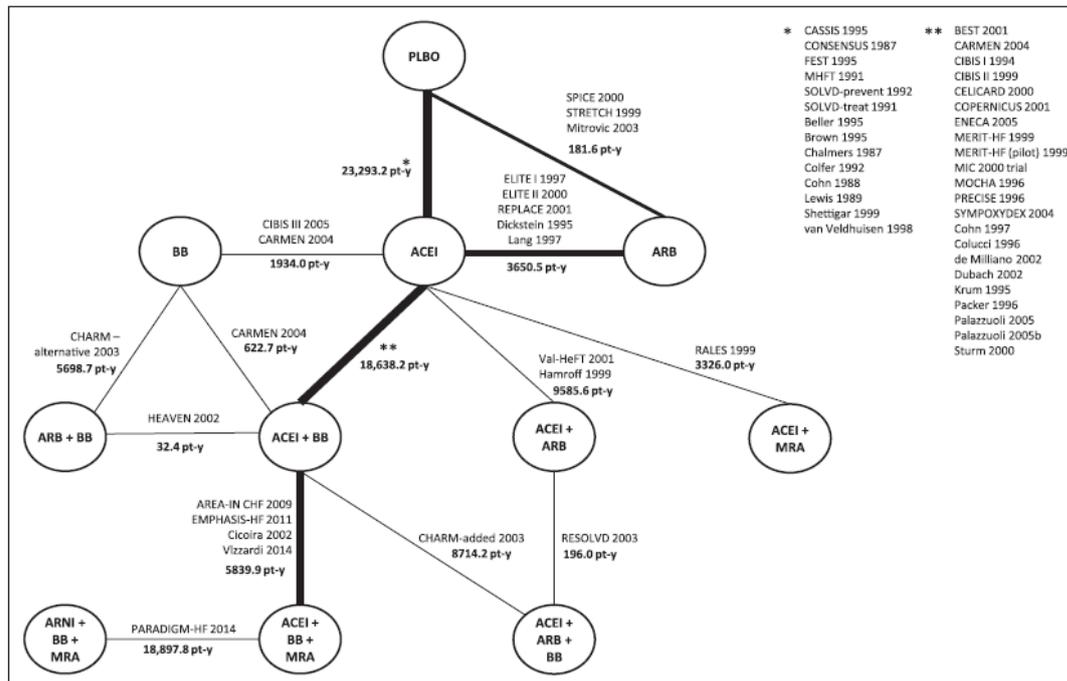


Figure 2. Network diagram of treatment classes and combinations reporting all-cause mortality. ACEI indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-II receptor blocker; AREA-IN CHF, Anti-Remodelling Effect of Canrenone in Patients With Mild Chronic Heart Failure; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BB, beta blocker; BEST, Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial; CARMEN, The Carvedilol and ACE-Inhibitor Remodelling Mild Heart Failure Evaluation Trial; CASSIS, Czech and Slovak Spirapril Intervention Study; CHARM-added, Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Added; CHARM-alternative, Candesartan in Heart Failure-Assessment of Mortality and Morbidity Alternative; CIBIS, Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study; CONSENSUS, Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study; COPERNICUS, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival; ELITE, Evaluation of Losartan in the Elderly Study; EMPHASIS-HF, Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure; ENECA, Efficacy of Nebivolol in the Treatment of Elderly Patients With Chronic Heart Failure as Add-On Therapy to ACE Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers, Diuretics, and/or Digitalis; FEST, Fosinopril Efficacy/Safety Trial; HEAVEN, Heart Failure Valsartan Exercise Capacity Evaluation; MERIT-HF, Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure; MHFT, Munich Mild Heart Failure Trial; MIC, Metoprolol in Patients With Mild to Moderate Heart Failure: Effects on Ventricular Function and Cardiopulmonary Exercise Testing; MOCHA, Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; PARADIGM-HF, Prospective Comparison of ARNI (Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor) With ACEI (Angiotensin–Converting–Enzyme Inhibitor) to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure; PLBO, placebo; PRECISE, Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise; RALES, Randomized Aldactone Evaluation Study; REPLACE, Replacement of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition; RESOLVD, Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction; SOLVD-prevent, Studies of Left Ventricular Dysfunction–Prevention Trial; SOLVD-treat, Studies of Left Ventricular Dysfunction–Treatment Trial; SPICE, Study of Patients Intolerant of Converting Enzyme Inhibitors; STRETCH, Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in Heart Failure; SYMPOXYDEX, Sympathetic and Oxydative Stress Kredex Study; and Val-HeFT, Valsartan Heart Failure Trial.^{7,21–77}

- treatments were categorized to include the concomitant drug when the majority of patients in the study were receiving it at baseline. Specifically, if >50% of the trial patients received a concomitant drug of interest in the systematic review (eg, BB), the treatment was described as a combination therapy (the study drug class+the concomitant drug class(es), eg, ACEI+BB versus BB) in the analysis.

Supplementary Table 4: Proportion of patients taking concomitant ACEI and ARB in RCTs that allow concomitant use of ACEI or ARB

Criteria for ACEI or ARB	n studies	% of studies
ACEI or ARB allowed	9	100%
≥90% patients taking ACEI	3/9	33%
≥75% patients taking ACEI	6/9	67%
Only present pooled % (ACEI or ARB)	2/9	22%
Treatment classification unclear*	1/9	11%

* RESOLVD trial^{51,52}

Abbreviations: ACEI = angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARB = angiotensin-II receptor antagonist

Network Meta-Analysis Results

- All identified RCTs were included in the NMA and provided comparative evidence on all-cause mortality in patients with HFrEF.
- Table 1 presents the results of the random effect NMA for all head-to-head comparisons and illustrates the HRs, the 95% CrIs, and the probability of a treatment being better than the comparator. We found significant between-study heterogeneity in the network of evidence (SD 0.18, 95% CrI 0.06–0.35; Table 1), which was expected given the differences observed in the included studies.

Table 1. Results of Random Effect Network Meta-Analysis for All-Cause Mortality Rates: Difference in Intervention Versus the Comparator, 95% Credible Intervals (CrI), and Probability That the Intervention Is Better Than the Comparator [P(better)]

Intervention	Comparator				
	PLBO	ACEI	ARB	BB	ACEI+BB
PLBO					
Estimate (95% CrI)	1 (1,1)	1.203 (0.989–1.512)	1.132 (0.793–1.65)	1.752 (1.067–3.041)	1.758 (1.382–2.424)
P(better)	NA	0.03	0.23	0.01	0.00
ACEI					
Estimate (95% CrI)	0.831 (0.661–1.011)	1 (1–1)	0.941 (0.679–1.292)	1.454 (0.92–2.38)	1.462 (1.255–1.783)
P(better)	0.97	NA	0.66	0.05	0.00
ARB					
Estimate (95% CrI)	0.883 (0.606–1.261)	1.063 (0.774–1.473)	1 (1–1)	1.548 (0.886–2.8)	1.552 (1.103–2.31)
P(better)	0.77	0.34	NA	0.06	0.01
BB					
Estimate (95% CrI)	0.571 (0.329–0.937)	0.688 (0.42–1.087)	0.646 (0.357–1.129)	1 (1–1)	1.008 (0.615–1.633)
P(better)	0.99	0.95	0.94	NA	0.49
ACEI+BB					
Estimate (95% CrI)	0.569 (0.413–0.724)	0.684 (0.561–0.797)	0.644 (0.433–0.906)	0.992 (0.612–1.626)	1 (1–1)
P(better)	1.0	1.0	0.99	0.51	NA
ACEI+ARB					
Estimate (95% CrI)	0.827 (0.505–1.243)	0.994 (0.658–1.448)	0.935 (0.548–1.514)	1.441 (0.789–2.672)	1.448 (0.964–2.232)
P(better)	0.84	0.52	0.62	0.11	0.03
ARB+BB					
Estimate (95% CrI)	0.472 (0.23–0.855)	0.567 (0.293–1.002)	0.534 (0.254–1.021)	0.828 (0.518–1.215)	0.831 (0.435–1.493)
P(better)	0.99	0.97	0.97	0.85	0.74
ACEI+MRA					
Estimate (95% CrI)	0.574 (0.348–0.908)	0.69 (0.448–1.058)	0.648 (0.378–1.103)	1.003 (0.54–1.935)	1.004 (0.653–1.649)
P(better)	0.99	0.96	0.95	0.50	0.49
ACEI+ARB+BB					
Estimate (95% CrI)	0.518 (0.308–0.795)	0.623 (0.397–0.926)	0.586 (0.334–0.97)	0.903 (0.486–1.68)	0.908 (0.614–1.358)
P(better)	1.0	0.99	0.98	0.64	0.72
ACEI+BB+MRA					
Estimate (95% CrI)	0.44 (0.264–0.661)	0.53 (0.342–0.762)	0.498 (0.286–0.804)	0.767 (0.417–1.397)	0.773 (0.535–1.091)
P(better)	1.0	1.0	1.0	0.81	0.94
ARNI+BB+MRA					
Estimate (95% CrI)	0.372 (0.189–0.647)	0.448 (0.24–0.758)	0.421 (0.206–0.774)	0.648 (0.308–1.329)	0.652 (0.371–1.11)
P(better)	1.0	1.0	0.99	0.89	0.95

Table 1. Continued

Intervention	Comparator					
	ACEI+ARB	ARB+BB	ACEI+MRA	ACEI+ARB+BB	ACEI+BB+MRA	ARNI+BB+MRA
PLBO						
Estimate (95% CrI)	1.21 (0.804–1.979)	2.121 (1.169–4.354)	1.744 (1.101–2.874)	1.929 (1.258–3.244)	2.272 (1.513–3.791)	2.689 (1.545–5.303)
P(better)	0.16	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00
ACEI						
Estimate (95% CrI)	1.007 (0.691–1.521)	1.763 (0.998–3.415)	1.45 (0.945–2.232)	1.605 (1.08–2.518)	1.889 (1.312–2.925)	2.235 (1.319–4.166)
P(better)	0.48	0.03	0.04	0.01	0.00	0.00
ARB						
Estimate (95% CrI)	1.07 (0.66–1.824)	1.871 (0.98–3.945)	1.542 (0.907–2.645)	1.707 (1.031–2.997)	2.009 (1.243–3.501)	2.378 (1.291–4.847)
P(better)	0.38	0.03	0.05	0.02	0.00	0.01
BB						
Estimate (95% CrI)	0.694 (0.374–1.267)	1.207 (0.823–1.929)	0.997 (0.517–1.852)	1.107 (0.595–2.058)	1.304 (0.716–2.398)	1.543 (0.752–3.248)
P(better)	0.89	0.15	0.50	0.36	0.19	0.11
ACEI+BB						
Estimate (95% CrI)	0.691 (0.448–1.037)	1.203 (0.67–2.299)	0.996 (0.607–1.532)	1.102 (0.736–1.63)	1.294 (0.917–1.87)	1.533 (0.901–2.696)
P(better)	0.97	0.26	0.51	0.28	0.06	0.05
ACEI+ARB						
Estimate (95% CrI)	1 (1–1)	1.746 (0.883–3.743)	1.441 (0.787–2.537)	1.594 (0.944–2.734)	1.871 (1.111–3.326)	2.217 (1.148–4.567)
P(better)	NA	0.05	0.09	0.04	0.01	0.01
ARB+BB						
Estimate (95% CrI)	0.573 (0.267–1.132)	1 (1–1)	0.824 (0.368–1.655)	0.916 (0.427–1.838)	1.075 (0.517–2.146)	1.277 (0.551–2.847)
P(better)	0.95	NA	0.71	0.60	0.42	0.26
ACEI+MRA						
Estimate (95% CrI)	0.694 (0.394–1.27)	1.213 (0.604–2.715)	1 (1–1)	1.106 (0.621–2.083)	1.299 (0.755–2.439)	1.541 (0.784–3.311)
P(better)	0.91	0.29	NA	0.35	0.15	0.09
ACEI+ARB+BB						
Estimate (95% CrI)	0.627 (0.366–1.059)	1.092 (0.544–2.34)	0.904 (0.48–1.61)	1 (1–1)	1.174 (0.702–2.045)	1.392 (0.724–2.8)
P(better)	0.96	0.40	0.65	NA	0.25	0.13
ACEI+BB+MRA						
Estimate (95% CrI)	0.534 (0.301–0.9)	0.93 (0.466–1.935)	0.77 (0.41–1.325)	0.852 (0.489–1.425)	1 (1–1)	1.187 (0.784–1.799)
P(better)	0.99	0.58	0.85	0.75	NA	0.17
ARNI+BB+MRA						
Estimate (95% CrI)	0.451 (0.219–0.871)	0.783 (0.351–1.814)	0.649 (0.302–1.275)	0.718 (0.357–1.381)	0.843 (0.556–1.276)	1 (1–1)
P(better)	0.99	0.74	0.91	0.87	0.83	NA

ACEI indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-II receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BB, beta blocker; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; and PLBO, placebo.

- Figure 5 illustrates the HRs for each treatment class versus placebo for all-cause mortality. The combination of ACEI+BB+MRA was associated with a 56% reduction in mortality versus placebo (HR 0.44, 95% CrI 0.26–0.66), while ARNI+BB+MRA was associated with the greatest reduction in all-cause mortality versus placebo (HR 0.37, 95% CrI 0.19–0.65).

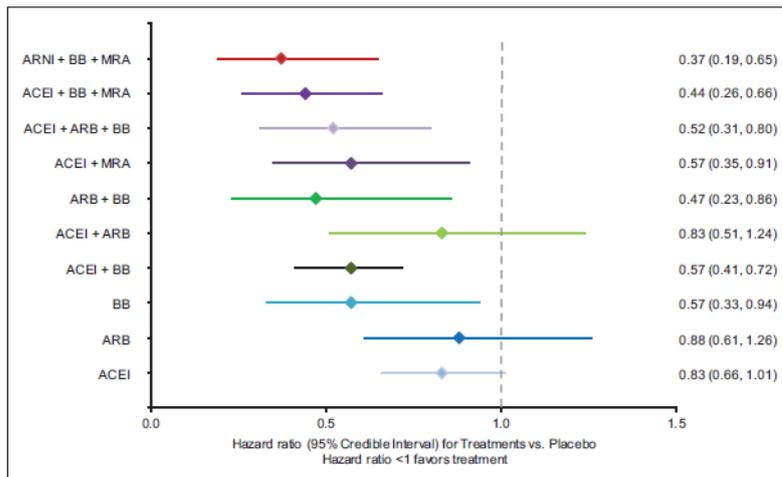


Figure 5. Results of random effect network meta-analysis for all-cause mortality: hazard ratios for intervention versus placebo for all-cause mortality and 95% credible intervals. ACEI indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-II receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BB, beta blocker; and MRA, mineralocorticoid receptor antagonist.

- a sensitivity analysis ignored concomitant therapies and evaluated how ARNI monotherapy was compared with ACEI and ARB monotherapies. The random-effects model suggests that all active treatments are likely to be more efficacious than placebo, although with more uncertainty than the base case analysis.
- The sensitivity analysis showed that in comparison to placebo, ARNI was associated with a 29% reduction in mortality (HR 0.71, 95% CrI 0.39–1.17); ACEI, a 16% reduction (HR 0.84, 95% CrI 0.65–1.01); and ARB, a 12% reduction (HR 0.88, 95% CrI 0.65–1.17).

Anmerkung/Fazit der Autoren

This report provides a comprehensive analysis of the comparative efficacy of the individual drug classes and combinations known to reduce mortality in patients with HFrEF. It was possible to pool and indirectly compare evidence from RCTs published over the last 34 years using NMA, providing insight into treatment comparisons in the absence of head-to-head trials. The threshold approach used to account for concomitant therapy provides a more accurate representation of the treatment comparisons evaluated in RCTs, often reflecting standard of care at the time. Our results show that the most efficacious combinations for reducing all-cause mortality are in line with the most recent guideline recommendations.

Kommentare zum Review

One limitation was the identification of concomitant therapy, which was based on data reported at baseline, which may have differed from treatments used during follow-up and certainly varied across the included trials.

Most notably, differences were identified in terms of study duration, which may imply differences in the study purpose or type of mortality analysis. The length of follow-up in each trial was accounted for in the analysis assuming a proportional hazards model, which allowed for an assessment of the broadest evidence base.

Sources of Funding: This work was supported by Novartis Pharma AG. The publication of this study was not contingent on the sponsor's approval or censorship of the article.

3.4 Leitlinien

Bundesärztekammer (BÄK), 2019 [3].

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

Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz, Langfassung, 3. Auflage, 2019, Version 1.

Zielsetzung /Fragestellung

Die NVL Chronische Herzinsuffizienz soll die sektorenübergreifende Versorgung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz verbessern. Die Empfehlungen betreffen daher sowohl die Versorgung im gesamten ambulanten Bereich, als auch in Teilaspekten des stationären Bereichs (Behandlung der akuten Dekompensation, invasive Therapien). Außerdem definiert die NVL die Übergänge zwischen primärärztlicher und spezialfachärztlicher Versorgung sowie zwischen ambulanter und stationärer Versorgung

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu. Diese Leitlinie wurde am 22. Oktober 2019 durch die Träger des NVL-Programms verabschiedet und ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 22. Oktober 2024 gültig. Die Leitlinie wird regelmäßig überprüft und bei Bedarf kapitelweise überarbeitet.

Recherche/Suchzeitraum:

Für die 3. Auflage der NVL Chronische Herzinsuffizienz wurde abhängig von der jeweiligen Fragestellung systematisch und strukturiert nach Leitlinien, systematischen Übersichtsarbeiten und/oder Primärstudien recherchiert.

LoE/GoR

Die jeweilige Evidenzgrundlage wurde kritisch methodisch und klinisch bewertet. Die Graduierung der Empfehlungen folgte dem in Tabelle 1 dargestellten Grundprinzip. Zur besseren Unterscheidung zwischen Negativ- und Positivempfehlungen ergänzen Pfeilsymbole die Empfehlungen

Die Evidenzgraduierung („Level of Evidence“) der einzelnen Quellen folgte dem Schema des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM, www.cebm.net). Die methodische Qualität systematischer Übersichtsarbeiten wurde mithilfe des AMSTAR-Tools bewertet [23]; die methodische Bewertung von Primärstudien erfolgte adaptiert nach den SIGN-Checklisten [24] sowie gegen Ende des Aktualisierungsprozesses nach den Empfeh-

lungen zur „Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung“ [25].

Tabelle 1: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation) [5]

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Positiv-Empfehlung	soll	↑↑↑
B	Abgeschwächte Positiv-Empfehlung	sollte	↑
O	Offene Empfehlung	kann	↔
B	Abgeschwächte Negativ-Empfehlung	sollte nicht	↓
A	Starke Negativ-Empfehlung	soll nicht	↓↓↓

Die in der NVL verwendete Graduierung der Empfehlungen orientiert sich, wie im Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben [6], an GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) [8,9]. Die Vergabe der Empfehlungsgrade berücksichtigt dabei neben der zugrundeliegenden Evidenz z. B. ethische Verpflichtungen, klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, Patientenpräferenzen und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag [1]. Infolgedessen kann es zu einem Auf- oder Abwerten des Empfehlungsgrades gegenüber der Evidenzklasse kommen. Die Gründe werden im Hintergrundtext bei der jeweiligen Empfehlung dargelegt. Auch Expertenmeinungen werden im formalisierten Konsensverfahren gemeinsam formuliert und abgestimmt.

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

Tabelle 2: Definition der Herzinsuffizienz mit reduzierter, geringgradig eingeschränkter sowie erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (nach [13])

Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF)	Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFmrEF)	Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (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 objektivierete strukturelle oder funktionelle Störungen des linken Ventrikels 	
* nicht zwingend bei frühen Stadien und bei Patienten unter Diuretika-Therapie		

Empfehlungen

6.2 Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit reduzierter links-ventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF)

Im Mittelpunkt der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF) 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. Weitere Medikamente sind nur in spezifischen Situationen (siehe Kapitel 6.2.2 Empfohlene Medikamente für ausgewählte Patientengruppen sowie Kapitel 8 Komorbiditäten) oder bei Komplikationen (siehe Kapitel 9 Akute Dekompensation) indiziert.

Tabelle 18: Medikamentöse Stufentherapie nach NYHA-Klassen bei Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF

		NYHA I (asymptomatische LV-Dysfunktion)	NYHA II	NYHA III	NYHA IV (möglichst 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 ¹	indiziert	indiziert
	Ivabradin²		bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz ≥ 75 /min	bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz ≥ 75 /min	bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz ≥ 75 /min
	Sacubitril/Valsartan		als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik ³	als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik ³	als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik ³
symptomverbessernd	Diuretika		bei Flüssigkeitsretention	indiziert	indiziert
	Digitalisglykoside			bei Sinusrhythmus als Reservemittel (mit niedrigem Zielerumspiegel)	bei Sinusrhythmus als Reservemittel (mit niedrigem Zielerumspiegel)
		bei nicht beherrschbarem tachyarrhythmischem Vorhofflimmern			

Diese Übersicht dient der grundsätzlichen Orientierung. Einschränkungen der Indikationen und Empfehlungen für Subgruppen sind in den Kapiteln zu den jeweiligen Medikamenten aufgeführt.

¹ bei persistierender Symptomatik unter leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern/ARB und Betarezeptorenblockern

² nur bei stabilem Sinusrhythmus

³ trotz leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern/Angiotensinrezeptorblockern, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten

6.2.1 Empfohlene Basismedikation

6.2.1.1 ACE-Hemmer

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-5</p> <p>Allen symptomatischen sowie asymptomatischen Patienten mit einer nachgewiesenen reduzierten Ejektionsfraktion und fehlenden Kontraindikationen sollen ACE-Hemmer empfohlen werden.</p>	

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung beruht auf internationalen Leitlinien [13,17]. Nach Prüfung der dort zitierten Evidenz durch die Leitliniengruppe wurden Inhalt und Empfehlungsgrad übernommen.

In RCTs [153–156] und Metaanalysen [157,158] 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 [153–155].

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 [159]. In Abhängigkeit vom Mortalitätsrisiko schwanken die Effektmaße in den ausgewerteten Studien deshalb erheblich:

- CONSENSUS 1987 [160]: NYHA IV, Follow-up 6 Monate, Enalapril vs. Placebo, Mortalität: ARR 15%, NNT 6 Monate = 7;
- SOLVD 1991 [161]: ~ 90% Patienten NYHA II oder III, Follow-up 3,5 Jahre, Enalapril vs. Placebo, Mortalität: ARR 4,5%, NNT 42 Monate = 22;
- SOLVD 1992 [162]: 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.

Für Patienten mit asymptomatischer HFrEF (NYHA I) ist die Evidenz inkonsistent: In einem RCT (n = 4 228) zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil für asymptomatische Patienten (relative Risikoreduktion 8% (95% KI -8%; 21%), p = 0,30), jedoch reduzierten ACE-Hemmer die Hospitalisierungsrate und die Inzidenz einer symptomatischen Herzinsuffizienz [162].

Der Nutzen von ACE-Hemmern speziell für ältere Patienten mit Herzinsuffizienz kann aus der CONSENSUS-Studie abgeleitet werden, in der das durchschnittliche Alter der Patienten ca. 70 Jahre betrug (s. o.) [160]. Weitere Hinweise auf positive Effekte (Mortalität, Morbidität, kognitiver und funktionaler Status) liegen aus kleinen RCTs [163], retrospektiven Kohortenstudien [164,165] und Subgruppenanalysen [157] vor.

Es gibt Hinweise, dass ACE-Hemmer geschlechtsspezifisch wirken. So zeigte sich in einer Metaanalyse aus sieben großen ACE-Hemmer-Studien für Frauen mit symptomatischer Herzinsuffizienz (n = 1 079) ein geringerer mortalitätsbezogener Vorteil als bei Männern, während Frauen mit asymptomatischer Herzinsuffizienz (n = 1 294) gar nicht profitierten [158].

Bei der Auswahl des Medikaments ist der jeweilige Zulassungsstatus zu beachten, z. B. sind einige ACE-Hemmer nicht für NYHA I, nur in Kombination mit Diuretika und anderen Medikamenten und/oder nur nach Myokardinfarkt zugelassen (CAVE: Off-Label-Use, siehe Hinweis zum Off-Label-Use).

Referenzen:

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>.
17. 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>.
153. 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>.
154. 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>.
155. 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>.
157. 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>.

158. 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>.
159. 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>.
160. 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>.
161. 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>.
162. 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>.
163. Hutcheon SD, Gillespie ND, Crombie IK, et al. Perindopril improves six minute walking distance in older patients with left ventricular systolic dysfunction: A randomised double blind placebo controlled trial. *Heart* 2002; 88(4):373–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12231595>.
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>.
164. Gambassi G, Lapane KL, Sgadari A, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and digoxin on health outcomes of very old patients with heart failure. SAGE Study Group. Systematic Assessment of Geriatric drug use via Epidemiology. *Arch. Intern. Med* 2000; 160(1):53–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10632305>.
165. Zuccala G, Onder G, Marzetti E, et al. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and variations in cognitive performance among patients with heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26(3):226–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15618043>.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-6</p> <p>ACE-Hemmer sollten in zweiwöchentlichen Intervallen konsequent bis zur höchsten in Studien ermittelten Zieldosis oder, falls diese nicht erreicht werden kann, bis zur maximal tolerierten Dosis gesteigert werden.</p>	

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung stellt einen Expertenkonsens dar.

Nach der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe ist die Auftitration bis zur Zieldosis entscheidend, um eine möglichst effektive prognoseverbessernde Therapie zu gewährleisten; die Intervalle können dabei über den empfohlenen zweiwöchentlichen Abstand hinaus auch vergrößert werden. Kürzere Intervalle sind bei stationären oder engmaschiger überwachten ambulanten Patienten möglich.

Die Start- und Zieldosen sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen. Ob eine über die Zieldosen hinausgehende Dosierung zu stärkeren Effekten führt, ist nicht eindeutig [166–168].

Salzrestriktion und Diuretika erhöhen den blutdrucksenkenden Effekt von ACE-Hemmern. Bei einer Vorbehandlung der Patienten mit einem Diuretikum oder bei sonstigem Salz- und Volumenmangel wird eine besonders niedrige Startdosis empfohlen. Bei Niereninsuffizienz muss die Dosierung der ACE-Hemmer angepasst werden.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann die Zugabe von ACE-Hemmern zu einer blutzuckersenkenden Medikation (insbesondere Sulfonylharnstoffe, Glinide, Insulin) zu verstärkter Blutzuckersenkung und Hypoglykämie führen.

Sicherheit

Bei etwa 5-10% der Patienten tritt ACE-Hemmer-Husten auf, bei Frauen und Patienten mit asiatischer Herkunft häufiger [169–171]. Da Husten auch andere Ursachen (Lungenödem, bronchiale/pulmonale Erkrankungen) haben kann, sollten diese abklärt werden (siehe Kapitel 8.5 Atemwegserkrankungen und Tabelle 27). Zur Anwendung von ACE-Hemmern bei Patienten mit Niereninsuffizienz siehe Kapitel 8.1 Nierenerkrankungen) In einer Kohortenstudie waren ACE-Hemmer im Vergleich zu Angiotensinrezeptorblockern (ARB) statistisch mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko assoziiert. [172] Da das Ausmaß insgesamt jedoch sehr gering und ein kausaler Zusammenhang durch die Daten nicht zu belegen ist, wird die Empfehlung zur ACE-Hemmer-Therapie bei chronischer Herzinsuffizienz aus Sicht der Autoren nicht infrage gestellt.

Referenzen:

166. The NETWORK Investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure; a dose comparison. *Eur Heart J* 1998; 19(3):481–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9568453>.
167. Nanas JN, Alexopoulos G, Anastasiou-Nana MI, et al. Outcome of patients with congestive heart failure treated with standard versus high doses of enalapril: A multicenter study. High Enalapril Dose Study Group. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(7):2090–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11127445>.
168. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100(23):2312–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10587334>.
169. Mackay FJ, Pearce GL, Mann RD. Cough and angiotensin II receptor antagonists: Cause or confounding? *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47(1):111–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10073748>.

170. Kubota K, Kubota N, Pearce GL, et al. ACE-inhibitor-induced cough, an adverse drug reaction unrecognised for several years: Studies in prescription-event monitoring. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 49(6):431–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8706766>.
171. Strocchi E, Malini PL, Valtancoli G, et al. Cough during treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Analysis of predisposing factors. *Drug Invest* 1992; 4:69–72.
172. Hicks BM, Fillion KB, Yin H, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: Population based co-hort study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2018; 363:k4209. DOI: 10.1136/bmj.k4209. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30355745>.

6.2.1.2 Angiotensinrezeptorblocker (ARB)

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-7</p> <p>Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) und reduzierter Ejektionsfraktion, die ACE-Hemmer nicht tolerieren, sollen Angiotensinrezeptorblocker empfohlen werden.</p>	

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung beruht auf internationalen Leitlinien [13,17]. Nach Prüfung der dort zitierten Evidenz durch die Leitliniengruppe wurden Inhalt und Empfehlungsgrad übernommen.

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

- ARB vergleichbar effektiv bezüglich Gesamtmortalität: zwei RCTs zu Candesartan (RESOLVD) bzw. Losartan (ELITE II) im Vergleich zu ACE-Hemmern (Enalapril bzw. Captopril) bei symptomatischen Herzinsuffizienzpatienten [173,174];
- 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 [175,176];
- ARB effektiver bezüglich des kombinierten Endpunktes kardiovaskuläre Mortalität und herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung: RCT zu Candesartan (CHARM) bei ACE-Hemmer-intoleranten Patienten mit symptomatischer HFREF im Vergleich zu Placebo [177] sowie Subgruppenanalysen der Val-HeFT-Studie [178].

Während eine Metaanalyse einen grenzwertig statistisch signifikanten Mortalitätsbenefit für ARB gegenüber Placebo zeigen konnte (OR 0,83 (95% KI 0,69; 1,00)) [179], ergaben zwei weitere Metaanalysen keinen Benefit bezüglich Mortalität und Hospitalisierungen, verglichen mit Placebo oder ACE-Hemmern [180,181]. Aufgrund dieser Evidenzlage werden ARB von internationalen Leitlinien als Mittel der zweiten Wahl bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit empfohlen [13,17].

Referenzen:

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>.
17. 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>.
173. 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>.
174. 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>.
175. 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>.
176. 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>.
177. 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>.
178. 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>.



Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-8 Asymptomatischen Patienten (NYHA I), die ACE-Hemmer nicht tolerieren, können alternativ Angiotensinrezeptorblocker empfohlen werden.	↔

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung stellt einen Expertenkonsens dar.

Die Gabe von Angiotensinrezeptorblockern bei asymptomatischen Herzinsuffizienzpatienten (NYHA I) wurde bis-her nicht in randomisierten kontrollierten Studien untersucht. In die Postinfarkt-Studien zu Valsartan und Losartan waren jedoch zum Teil auch Patienten ohne symptomatische Herzinsuffizienz (Killip-Klasse I) eingeschlossen. Es zeigten sich keine signifikanten Effektivitätsunterschiede zwischen ARB und ACE-Hemmern [175,176]. Zudem sprechen nach Ansicht der Autoren pathophysiologische und klinische Aspekte dafür, ihren Einsatz auch bei dieser Patientengruppe zu erwägen.

Die additive Gabe von ARB zusätzlich zu ACE-Hemmern wird nicht mehr empfohlen [178,182,183].

Sicherheit

Typische Nebenwirkungen von Angiotensinrezeptorblockern resultieren aus der Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Systems, z. B. Nierenfunktionseinschränkungen, Hyperkaliämie sowie Hypotension, insbesondere bei Vorbehandlung mit Diuretika. Vorsicht geboten ist bei einem Wechsel auf ARB nach ACE-Hemmer-induziertem Angioödem, da eine Kreuzreaktivität nicht ausgeschlossen ist. Zur Anwendung von ARB bei Patienten mit Niereninsuffizienz siehe Kapitel 8.1 Nierenerkrankungen.

6.2.1.3 Betarezeptorenblocker

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-9 Allen klinisch stabilen* symptomatischen Patienten (NYHA II-IV) mit nachgewiesener Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und Fehlen von Kontraindikationen sollen Betarezeptorenblocker (Bisoprolol, Carvedilol oder Metoprololsuccinat) empfohlen werden, Patienten über 70 Jahren alternativ auch Nebivolol. *1-2 Wochen konstantes Körpergewicht unter Diuretikatherapie, keine Zeichen einer Dekompensation	↑↑

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung beruht auf internationalen Leitlinien [13,17]. Nach Prüfung der dort zitierten Evidenz durch die Leitliniengruppe wurden Inhalt und Empfehlungsgrad übernommen.

Zum Nutzen von Betarezeptorenblockern bei chronischer Herzinsuffizienz liegen RCTs und Metaanalysen vor [158]. 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 [184–187]. Subgruppenanalysen der CIBIS II-Studie ergaben zudem keine unterschiedlichen Ergebnisse für ausgewertete Subgruppen (z. B. Alter, Geschlecht, NYHA-Stadium, EF) [188].

Zum Nutzen von Betarezeptorenblockern speziell bei älteren Patienten mit Herzinsuffizienz liegt ein RCT vor: Nebivolol wurde bei älteren Patienten > 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 [189]. Für Metoprololsuccinat liegen Hinweise aus Subgruppenanalysen eines RCT vor, dass dieser Betarezeptorenblocker auch bei älteren Patienten die Mortalität und Krankenhauseinweisungen reduzieren kann [185,190].

Einen Klasseneffekt gibt es bei Betarezeptorenblockern offenbar nicht, da bei anderen Betarezeptorenblockern keine Mortalitätsreduktion bzw. eine Erhöhung der Sterblichkeit beobachtet wurde [191,192]. Bei asymptomatischen Patienten (NYHA I) nach einem Herzinfarkt führte eine Therapie mit Carvedilol nicht zu einer signifikanten Reduktion des kombinierten Endpunktes aus Tod und Hospitalisierung. Es ergaben sich aber Hinweise auf eine Reduktion der Gesamtsterblichkeit (sekundärer Endpunkt; 12% vs. 15%, HR 0,77 (95% KI 0,60; 0,98); p = 0,03) [193].

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) [184]: NYHA III-IV, LVEF 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) [185]: NYHA II-IV, LVEF 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) [187]: NYHA III und IV: schwere HI (≥ 2 Monate Ruhedyspnoe oder bei minimaler Belastung, LVEF < 25%), LVEF 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) [194]: NYHA II-III, LVEF 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) [189]: HI Einweisung oder LVEF < 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 [195].

In einer Metanalyse von zehn RCTs profitierten Patienten mit Vorhofflimmern (Mortalität: HR 0,97 (95% KI 0,83; 1,14), $p = 0,73$) weniger von einer Therapie mit Betarezeptorenblockern als Patienten mit Sinusrhythmus (HR 0,73 (95% KI 0,67; 0,80); $p < 0,001$, p für Interaktion = 0,002) [196]. Auch wenn kein prognoseverbessernder Effekt zu erwarten ist, bleibt die Fortsetzung der Betarezeptorenblocker-Therapie zur Frequenzkontrolle nach Ansicht der Autoren bei Auftreten von Vorhofflimmern aus symptomatischer Sicht gerechtfertigt.

Bei der Auswahl des Medikaments ist der jeweilige Zulassungsstatus zu beachten (CAVE: Off-Label-Use, siehe Hinweis zum Off-Label-Use). Z. B. ist Nebivolol nicht für NYHA-Klasse IV zugelassen.

Ob die Behandlung zuerst mit ACE-Hemmern oder Betarezeptorenblocker oder mit beiden gleichzeitig begonnen wird, ist individuell zu entscheiden [197].

Referenzen:

184. 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>.
185. 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>.
186. 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>.
187. 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>.
188. 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>.
189. 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>.
190. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353(9169):2001–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10376614>.
196. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25193873>.
197. 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

Empfehlungs- grad

6-11

Bei Patienten, deren Herzinsuffizienz sich akut verschlechtert (Übergang NYHA III-IV) sollten Betarezeptorenblocker möglichst beibehalten werden.



Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung stellt einen Expertenkonsens dar. In einem kleinen RCT ([198], zitiert nach 1. Auflage dieser NVL) konnte eine Therapie mit Betarezeptorenblockern auch während einer Episode akuter Dekompensation fortgesetzt werden, ohne sich nachteilig auszuwirken; selektiv eingebrachte neuere Evidenz aus großen Kohortenstudien weist in dieselbe Richtung [199–201]. Nach Ansicht der Leitliniengruppe ist auch die Verschlechterung von Komorbiditäten kein zwingender Grund, Betarezeptorenblocker abzusetzen.

Sicherheit

Als typische Nebenwirkungen von Betarezeptorenblockern können Bradykardie, Hypotension sowie periphere Durchblutungsstörungen auftreten. Obwohl sie mit Bronchuskonstriktion assoziiert sein können, sind Betarezeptorenblocker auch bei herzinsuffizienten Patienten mit COPD indiziert. Auch Asthma bronchiale stellt keine absolute Kontraindikation für eine Therapie mit β_1 -selektiven Betarezeptorenblockern dar (siehe Kapitel 8.5 Atemwegserkrankungen).

Referenzen:

198. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, et al. B-CONVINCED: Beta-blocker CONTinuation Vs. INTerruption in patients with Con-gestive heart failure hospitalizED for a decompensation episode. *Eur Heart J* 2009; 30(18):2186–92. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp323. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19717851>.
199. Passos LC, Oliveira MG, Duraes AR, et al. Initiation or maintenance of beta-blocker therapy in patients hospitalized for acute heart failure. *Int J Clin Pharm* 2016; 38(4):802–7. DOI: 10.1007/s11096-016-0265-x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27138843>.
200. Miro O, Muller C, Martin-Sanchez FJ, et al. BETAWIN-AHF study: Effect of beta-blocker withdrawal during acute decom-pensation in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol* 2016; 105(12):1021–9. DOI: 10.1007/s00392-016-1014-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27379611>.
201. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, et al. Effects of Beta-Blocker Withdrawal in Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail* 2015; 3(8):647–53. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.03.008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26251094>.

6.2.1.4 Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA)

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
<p>6-12</p> <p>Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion, die trotz leitliniengerechter Therapie mit einem ACE-Hemmer und einem Betarezeptorenblocker symptomatisch sind, sollen zusätzlich Mineralokortikoidrezeptorantagonisten empfohlen werden.</p>	

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung zu Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA, auch: Aldosteronantagonisten) beruht auf internationalen Leitlinien [13,17]. Nach Prüfung der dort zitierten Evidenz durch die Leitliniengruppe wurden Inhalt und Empfehlungsgrad übernommen. Der Nutzen von MRA bei chronischer Herzinsuffizienz wurde in mehreren randomisierten Studien belegt:

- Spironolacton 12,5-50 mg/Tag (RALES) [202]: 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) [203]: 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 [204]: 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) [205]: 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 herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung signifikant reduziert (ARR 7,7%, NNT = 13), Gesamtmortalität reduziert (ARR 3%, NNT = 33);
- Metaanalyse NYHA I/II, n = 3 929 [206]: 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)).

Bezüglich des Nutzens von MRA speziell bei älteren Patienten weisen Subgruppenanalysen darauf hin, dass Patienten mit NYHA III/IV von Spironolacton (RALES [202]) sowie Patienten mit NYHA II von Eplerenon (EMPHA-SIS-HF [205]) profitieren können. Hingegen war der Effekt von Eplerenon nach akutem Myokardinfarkt bei Patienten \geq 65 Jahren nicht signifikant (EPHESUS [203]), und für die Studie zu Spironolacton bei NYHA I/II wurden keine gesonderten Auswertungen zum Alter identifiziert (Baseline-Alter im Spironolacton-Arm: 61 \pm 13 Jahre) [204].

Bei der Auswahl des MRA ist der jeweilige Zulassungsstatus zu beachten (CAVE: Off-Label-Use, siehe Hinweis zum Off-Label-Use). 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).

Referenzen:

202. 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>.
203. 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>.
204. 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>.
205. 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>.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-13</p> <p>Auch Patienten mit Diabetes mellitus, eingeschränkter Nierenfunktion oder grenzwertiger Hyperkaliämie sollten Mineralokortikoidrezeptorantagonisten erhalten, wenn Nutzen und Schaden kritisch abgewogen werden.</p>	

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung stellt einen Expertenkonsens dar.

In den oben 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 sieht die Leitliniengruppe keine Hinweise, dass diese Patienten nicht von MRA profitieren können und empfehlen deshalb die gründliche Prüfung der Indikation (siehe auch Kapitel 8.1 Nierenerkrankungen).

Sicherheit

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-14</p> <p>Das Monitoring von Patienten, die Mineralokortikoidrezeptorantagonisten erhalten, soll aufgrund des Hyperkaliämierisikos in der Einstellungsphase engmaschig, danach mindestens viermonatlich erfolgen.</p>	

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung stellt einen Expertenkonsens dar.

MRA-induzierte Hyperkaliämien wurden in den großen klinischen Studien bei 2-8% (NNH 23-100) [202,203,205], in Zeitreihenuntersuchungen jedoch bei bis zu 36% [152] der Patienten beobachtet und stellen somit unter Alltagsbedingungen eine erhebliche Einschränkung der Therapiesicherheit dar. Insbesondere bei älteren Patienten ist eine engmaschige Kontrolle der Kaliumspiegel erforderlich (siehe Kapitel 3.4 Verlaufskontrolle sowie 8.1 Nierenerkrankungen). Aus Sicht der Leitlinienautoren erfordern geringfügige Anstiege der Serumkaliumspiegel (bis $\leq 5,5$ mmol/l) innerhalb der ersten Wochen der MRA-Therapie keine Intervention. Bei Kaliumspiegeln zwischen 5,5 und 5,9 mmol/l ist es ratsam, die Dosis zu halbieren und ab ≥ 6 mmol/l den MRA abzusetzen, ebenso bei Verschlechterung der Nierenfunktion, einer Episode von Diarrhoe oder Dehydration sowie bei Unterbrechung einer Diuretika-Therapie. Ab einem Serumkalium von $< 5,0$ mmol/l kann eine niedrigdosierte MRA-Therapie wiederaufgenommen werden (nach [205]).

Die unter Spironolacton [202] häufiger zu Therapieabbrüchen führende Gynäkomastie wurde unter Eplerenon nicht häufiger als in der Placebogruppe beobachtet [203,206].

Referenzen:

- 152. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15295047>.
- 202. 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>.
- 203. 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>.
- 204. 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>.
- 205. 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>.
- 206. 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>.

6.2.1.5 Diuretika

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-15 Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion, die Zeichen einer Flüssigkeitsretention aufweisen, sollen Diuretika empfohlen werden.	

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung beruht auf internationalen Leitlinien [13,17]. Nach Prüfung der dort zitierten Evidenz durch die Leitliniengruppe wurden Inhalt und Empfehlungsgrad übernommen.

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 Basismedikation. Unter dieser Prämisse und aufgrund ihrer symptomverbessernden Eigenschaften sind Diuretika zur symptomatischen Therapie der Herzinsuffizienz aus Sicht der Leitlinienautoren und in Übereinstimmung mit internationalen Leitlinien [13] unverzichtbar.

Die Dosierung der Schleifendiuretika orientiert sich an der Symptomatik und der Nierenfunktion. Zur Durchbrechung einer Diuretika-Resistenz wird international entweder die Aufdosierung der Schleifendiuretika oder eine Kombinationsbehandlung mit Thiazid- und Schleifendiuretikum (sequenzielle Nephronblockade) empfohlen [13,17,34]. Ein direkter Vergleich der beiden Strategien existiert nicht [37,43]. Da die Kombinationsbehandlung jedoch zu starken Kalium- und Magnesiumverlusten führen kann, ist die Indikation für eine dauerhafte Nephron-blockade streng zu prüfen. Die engmaschige Kontrolle der Elektrolytwerte im Verlauf ist wichtig.

Sicherheit

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. In Fall-Kontroll-Studien war Hydrochlorothiazid statistisch signifikant mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von nichtmelanozytärem Hautkrebs (NMSC) assoziiert; dabei stieg das Risiko mit höherer kumulativer Dosis [207–209]. Eine Therapieumstellung aller mit Hydrochlorothiazid behandelten Patienten (z. B. auf Chlortalidon) ist aus Sicht der Autoren jedoch nicht generell erforderlich, sondern lediglich individuell zu prüfen (z. B. bei Risikopatienten für Hautkrebs und jüngeren Patienten mit voraussichtlich langer Therapiedauer).

Für Informationen zu selbstständiger Gewichtskontrolle und individueller Dosisanpassung von Diuretika siehe Kapitel 5.6 Selbstmanagement.

Referenzen:

17. 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>.
34. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol* 2017; 33(11):1342–433. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.08.022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29111106>.
37. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Acute heart failure: diagnosing and managing acute heart failure in adults. 2014 (NICE Clinical Guideline; 187) [cited: 2018-11-09]. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg187/resources/acute-heart-failure-diagnosis-and-management-pdf-35109817738693>.
43. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Surveillance programme Surveillance proposal consultation document Acute heart failure NICE guideline CG187 – 2017 surveillance review. 2017 (NICE Clinical Guideline; 187) [cited: 2018-11-09].

6.2.2 Empfohlene Medikamente für ausgewählte Patientengruppen

6.2.2.1 Sacubitril/Valsartan

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-16</p> <p>Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch sind, sollte ein Wechsel von ACE-Hemmern auf Sacubitril/Valsartan empfohlen werden, unter Berücksichtigung der Unsicherheiten bezüglich der Langzeitverträglichkeit und des Nebenwirkungsprofils.</p>	

Hintergrundinformationen:

In einer systematischen Recherche wurden zwei randomisierte kontrollierte Studien zu Sacubitril/Valsartan identifiziert, von denen aber nur eine Patienten mit HFrEF einschloss: In der Zulassungsstudie PARADIGM-HF wurde der Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNI) mit dem ACE-Hemmer Enalapril verglichen. Die Studie schloss über 8 000 Patienten mit LVEF < 40% (später geändert auf < 35%) und vorwiegend NYHA-Klasse II ein, die trotz mindestens vierwöchiger leitliniengerechter Vorbehandlung u. a. mit ACE-Hemmern oder ARB symptomatisch waren. Der primäre Komposit-Endpunkt – Tod durch kardiovaskuläre Ursachen oder herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung – wurde nach median 27 Monaten Nachbeobachtungszeit mit 21,8% unter Sacubitril/Valsartan gegenüber 26,5% unter Enalapril signifikant verbessert (HR 0,80 (95% KI 0,73; 0,87); $p < 0,001$, ARR 4,7%, NNT 22), zudem ergaben sich signifikante Vorteile bezüglich Gesamtmortalität (ARR 2,8%, NNT 36), kardiovaskulärer Mortalität und herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen [210].

Allerdings wird die Studie aufgrund ihres Designs kritisiert: Zum einen wurde die Patientenpopulation über strenge Ausschlusskriterien (z. B. verringerte GFR, erhöhte Serumkaliumspiegel, Nicht-Toleranz von ACE-Hemmern oder ARB) stark vorselektiert. Zum anderen wurden während einer Run-in-Phase, bei der alle Teilnehmer nacheinander erst Enalapril und dann Sacubitril/Valsartan erhielten, Patienten mit relevanten Nebenwirkungen (12%) ausgeschlossen. Das Studiendesign führt daher zu einer möglichen Unterschätzung von Nebenwirkungen in beiden Armen und begünstigt zum anderen vermutlich bessere Ergebnisse als bei Patienten in der täglichen Praxis.

Die Patienten in PARADIGM-HF waren – wie häufig in klinischen Studien – im Vergleich zur herzinsuffizienten Gesamtpopulation verhältnismäßig jung. In einer Subanalyse ergaben sich aber keine Hinweise auf einen Einfluss des Alters auf den Effekt von Sacubitril/Valsartan [211].

Der G-BA sah im Rahmen des Verfahrens zur Frühen Nutzenbewertung für Sacubitril/Valsartan „Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen“, allerdings nur bei Patienten ohne Diabetes mellitus. Die Einschränkung basiert auf einer Subgruppenanalyse in der Nutzenbewertung: Während Patienten ohne Diabetes mellitus signifikant bezüglich des Gesamtüberlebens profitierten (HR 0,77 (95% KI 0,68; 0,88); $p < 0,001$), ergab sich für Patienten mit Diabetes mellitus kein signifikanter Effekt (HR 0,97 (95% KI 0,83; 1,14); $p = 0,727$; p für Interaktion: 0,025). Bezüglich Lebensqualität und Hospitalisierungsrate ergaben sich jedoch positive Effekte, so dass in dieser Patientengruppe der Zusatznutzen als „gering“ eingeschätzt wird [212].

ARNI als Initialtherapie nach akuter Dekompensation von Patienten mit HFrEF ($n = 881$) führten im Vergleich zu Enalapril zu einer signifikant stärkeren Absenkung von NT-proBNP innerhalb der ersten 8 Wochen (-46,7% vs. -25,3%, $p < 0,001$). Klinische Outcomes wurden nur exploratorisch erhoben; aufgrund der mangelnden statistischen Power (geringe Eventanzahl) kann keine diesbezügliche Aussage abgeleitet werden. Die Leitliniengruppe schätzt die Evidenz daher als noch nicht überzeugend genug ein, um eine Empfehlung zur Initialtherapie auszusprechen. [213]

Sicherheit

Unter Enalapril kam es in der PARADIGM-HF-Studie häufiger zu Hyperkaliämien (Serumkaliumspiegel > 6,0 mmol/l), erhöhten Serumkreatininspiegeln ($\geq 2,5$ mg/dl) und Husten (jeweils $p < 0,05$, NNH 76, 83 bzw. 33) [210]. Das Hypotonierisiko war insgesamt signifikant erhöht unter Sacubitril/Valsartan (24,43% vs. 18,59%, RR 1,31 (95% KI 1,21; 1,43); $p < 0,001$, NNH 17) [214]. Milde und moderate Hypotonien kamen unter Sacubitril/Valsartan häufiger vor, wohingegen schwere Hypotonien eher unter Enalapril auftraten, jedoch jeweils ohne statistische Signifikanz [215]. Statistisch signifikante Nachteile von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril zeigten sich bezüglich der insgesamt aber seltenen (< 2%) Nebenwirkungen Orthostasesyndrom, orthostatischer Schwindel und Stürze [214].

Angioödeme traten in der Zulassungsstudie häufiger auf als unter Enalapril (RR adjudiziert 1,88, n.s.) [214]. Kontraindiziert ist Sacubitril/Valsartan bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren Therapie mit ACE-Hemmern oder ARB. Aufgrund des erhöhten Angioödem-Risikos darf eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis einer ACE-Hemmer-Therapie begonnen werden [216].

Zur Langzeitverträglichkeit von Sacubitril/Valsartan lassen sich auf Grundlage der vorliegenden Daten keine Aussagen treffen. So bestehen Bedenken zum Einfluss von Nepriylisin-Inhibitoren auf den Abbau von Beta-Amyloid-Peptid in der Retina und im Gehirn, auch wenn eine kleine Studie eher für die zerebrale Sicherheit von Sacubitril/Valsartan spricht [217]. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat daher dem Hersteller auferlegt, die Wirkung von Sacubitril/Valsartan auf kognitive Funktionen bei Patienten mit HFrEF zu untersuchen [218].

Da bislang nur eine Studie zu Sacubitril/Valsartan bei HFREF vorliegt und aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten schränken die Autoren die Empfehlung von Sacubitril/Valsartan gegenüber dem Zulassungsstatus auf Patienten ein, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, Betarezeptorenblockern und MRA symptomatisch sind.

Aufgrund der Wirkungsweise von ARNI wird unter Therapie mit Sacubitril/Valsartan der Abbau von BNP gehemmt. Daher verlieren die BNP-Plasmaspiegel ihre diagnostische und prognostische Aussagekraft (nicht aber die Plasmaspiegel von NT-proBNP).

Referenzen:

210. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(11):993–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25176015>.

211. Jhund PS, Fu M, Bayram E, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: Insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J* 2015; 36(38):2576–84. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv330. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26231885>.

212. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sacubitril/Valsartan - Addendum zum Auftrag A15-60. Addendum. Auftrag A16-29. Version 1.0. 2016 (IQWiG-Berichte; 394) [cited: 2019-10-01]. http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1411/Addendum%20zur%20Nutzenbewertung%20des%20IQWiG_Sacubitril_Valsartan.pdf.

213. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-Nepriylisin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2019; 380(6):539–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1812851. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30415601>.

214. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sacubitril/Valsartan - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A15-60. Version: 1.0. 2016 (IQWiG-Berichte; 379) [cited: 2019-10-01]. http://www.iqwig.de/download/A15-60_Sacubitril-Valsartan_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

215. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Sacubitril/Valsartan (Entresto®) Modul 4 A. Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. 2015 [cited: 2019-10-01]. http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1312/2015-12-21_Modul4A_Sacubitril-Valsartan.pdf.

216. Novartis Pharma, Rote Liste/Fachinfo-Service. Entresto® Filmtabletten. Fachinformation. 2016 [cited: 2017-02-22]. <http://www.fachinfo.de>.

217. Feldman AM, Haller JA, DeKosky ST. Valsartan/Sacubitril for Heart Failure: Reconciling Disparities Between Preclinical and Clinical Investigations. *JAMA* 2016; 315(1):25–6. DOI: 10.1001/jama.2015.17632. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26641736>.

218. Food and Drug Administration (FDA). Entresto Label and Approval History. 2015 [cited: 2019-10-01]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2015/207620Orig1s000ltr.pdf.

Patienten mit chronischer Nierenfunktionsstörung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-17</p> <p>Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und chronischer Nierenerkrankung mit eGFR < 30 ml/min/1,73 m² sollte Sacubitril/Valsartan nicht empfohlen werden.</p>	<p style="text-align: center;">↓</p>

Hintergrundinformationen:

Patienten mit eGFR < 30 ml/min/1,73 m² waren aus der Zulassungsstudie ausgeschlossen; dennoch ist Sacubitril/Valsartan formell auch für diese Patienten zugelassen. Die systemische Exposition von Sacubitrilat, dem aktiven Metaboliten von Sacubitril, ist bei Patienten mit leichter bis schwerer Niereninsuffizienz erhöht [216,219]. Wenn Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m² behandelt werden, soll dies laut Fachinformation „mit Vor-sicht“ erfolgen. Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen wird von einer Anwendung abgeraten [216]. Sacubitril/Valsartan kann die Nierenfunktion (weiter) vermindern; laut Fachinformation soll bei klinisch bedeutsamer Abnahme eine schrittweise Dosisreduktion in Betracht gezogen werden [216].

Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung hatten in der Zulassungsstudie ein erhöhtes Hypotonie-Risiko. [216]

Chronische Nierenerkrankungen führen zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel natriuretischer Peptide, die durch die Akkumulation von Sacubitril/Valsartan bzw. Sacubitrilat weiter gesteigert wird. Die klinische Bedeutung dieses Umstandes ist unklar.

Es existieren bislang nur geringe klinische Erfahrungswerte für die Therapie mit Sacubitril/Valsartan bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen. Die Leitliniengruppe plädiert daher mehrheitlich für eine schwache Nega-tiv-Empfehlung bei dieser Patientengruppe. In Ausnahmefällen, insbesondere bei einer eGFR nahe 30 ml/min/1,73 m², ist eine vorsichtige Anwendung in Absprache mit dem behandelnden Nephrologen zu diskutieren (siehe auch Kapitel 8.1 Nierenerkrankungen).

Referenzen:

216. Novartis Pharma, Rote Liste/Fachinfo-Service. Entresto® Filmtabletten. Fachinformation. 2016 [cited: 2017-02-22]. <http://www.fachinfo.de>.

219. Food and Drug Administration (FDA). Entresto. Clinical Pharmacology Review. 2014 [cited: 2018-09-06]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207620Orig1s000ClinPharmR.pdf.

6.2.2.2 Ivabradin

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-18 Symptomatischen Patienten sollte zusätzlich Ivabradin empfohlen werden, wenn sie folgende Voraussetzungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LVEF \leq 35%; • stabiler Sinusrhythmus; • Therapie mit ACE-Hemmern (bzw. Angiotensinrezeptorblockern) und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten; • Ruheherzfrequenz \geq 75/min trotz Zieldosis bzw. maximal tolerierter Betarezeptorenblocker-Dosis. 	
<p>6-19 Symptomatischen Patienten mit Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder -Kontraindikationen sollte Ivabradin empfohlen werden, wenn sie folgende Voraussetzungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LVEF \leq 35%; • stabiler Sinusrhythmus; • Therapie mit ACE-Hemmern (bzw. Angiotensinrezeptorblockern) und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten; • Ruheherzfrequenz \geq 75/min. 	
<p>6-20 Unter Therapie mit Ivabradin soll der Herzrhythmus regelmäßig kontrolliert werden. Liegt kein stabiler Sinusrhythmus vor, soll die Therapie beendet werden.</p>	

Hintergrundinformationen:

Eine systematische Recherche erbrachte drei Metaanalysen, zehn RCTs sowie 24 Subanalysen.

Die SHIFT-Studie untersuchte die Wirksamkeit des If-Kanal-Hemmers Ivabradin additiv zur Standardtherapie bei Patienten mit LVEF \leq 35%, einer Ruheherzfrequenz \geq 70/min und Sinusrhythmus, die innerhalb der letzten 12 Monate aufgrund der Herzinsuffizienz stationär behandelt werden mussten. Der primäre zusammengesetzte Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität oder herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen wurde mit 24% gegenüber 29% signifikant verringert (HR 0,82 (95% KI 0,75; 0,90); $p < 0,0001$, ARR 5%, NNT 20), nicht jedoch bei Patienten, die mindestens 50% der Zieldosis der Betarezeptorenblocker einnahmen [220]. Eine Post-hoc-Analyse bestätigte, dass der Effekt von Ivabradin mit zunehmender Dosis der Betarezeptorenblocker sinkt (bei \leq 25% der Zieldosis: $p = 0,007$; bei 25-50% der Zieldosis: $p = 0,029$; $> 50\%$: kein signifikanter Benefit) [221]. Bezüglich des Nutzens von Ivabradin bei Patienten \geq 65 Jahren deutet eine Subgruppenanalyse auf einen nicht signifikanten Effekt hin (HR 0,89 (95% KI 0,77; 1,02)) [220].

Eine weitere Post-hoc-Analyse [222] sowie eine Metaanalyse [223] zeigten weiterhin, dass nur Patienten mit einer Baseline-Herzfrequenz \geq 75/min signifikant von Ivabradin profitierten. Die EMA-Zulassung für Ivabradin bei Herzinsuffizienz [224] basiert auf diesen Ergebnissen. Die Autoren der ESC-Leitlinie 2016 empfehlen Ivabradin abweichend davon für Patienten mit dem in der SHIFT-Studie vordefinierten Cut-off-Wert der Ruheherzfrequenz von 70/min [13].

Basierend auf der vorliegenden Evidenz befürworten die Autoren den Einsatz von Ivabradin erst nach der konsequenten Aufdosierung von Betarezeptorenblockern bis zur Zieldosis (siehe Kapitel 6.2.1.3 Betarezeptorenblocker) bzw. bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder -Kontraindikationen. Da bislang nicht ausreichend nachgewiesen ist, ob auch Patienten mit permanentem oder intermittierendem Vorhofflimmern von einer Therapie mit Ivabradin profitieren [225–227], ist die Empfehlung auf Patienten mit stabilem Sinusrhythmus eingeschränkt.

Sicherheit

Die Ivabradin-Therapie ist mit einem signifikant häufigeren Auftreten symptomatischer Bradykardien, Sehstörungen (Phosphene, verschwommenes Sehen) und Vorhofflimmern verbunden [223,228]. Eine Metaanalyse von RCTs, die viele nicht publizierte Daten miteinschloss, errechnete ein um relativ 15% erhöhtes Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern (NNH 208 pro Behandlungsjahr) [229]. Eine regelmäßige klinische Überwachung der Patienten bezüglich des Auftretens von Vorhofflimmern und die regelmäßige Kontrolle der Herzfrequenz werden empfohlen [224,230]; zudem erscheint die vorzugsweise Erstverschreibung von Ivabradin durch Kardiologen sinnvoll [231].

Referenzen:

220. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): A randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376(9744):875–85. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20801500>.

221. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: Is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(22):1938–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22617188>.
222. Bohm M, Borer J, Ford I, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: Analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013; 102(1):11–22. DOI: 10.1007/s00392-012-0467-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22575988>.
223. Fox K, Komajda M, Ford I, et al. Effect of ivabradine in patients with left-ventricular systolic dysfunction: A pooled analysis of individual patient data from the BEAUTIFUL and SHIFT trials. *Eur Heart J* 2013; 34(29):2263–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23536611>.
224. Servier Deutschland GmbH, Rote Liste/Fachinfo-Service. Procoralan®. Fachinformation. 2015 [cited: 2016-07-17]. <http://www.fachinfo.de>.
225. Kosiuk J, Lindemann F, Hindricks G, et al. Need for further studies on ivabradine in patients with persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2016; 223:915–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.329. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27589039>.
226. Cowie MR. Ivabradine and atrial fibrillation: What should we tell our patients? *Heart* 2014; 100(19):1487–8. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306287. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24986893>.
227. Kosiuk J, Oebel S, John S, et al. Ivabradine for rate control in atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2015; 179:27–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.062. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25464400>.
228. Cammarano C, Silva M, Comee M, et al. Meta-analysis of Ivabradine in Patients With Stable Coronary Artery Disease With and Without Left Ventricular Dysfunction. *Clin Ther* 2016; 38(2):387–95. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.12.018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26839043>.
229. Martin RI, Pogoryelova O, Koref MS, et al. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2014; 100(19):1506–10. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305482. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24951486>.
230. Servier Deutschland GmbH. Information für medizinisches Fachpersonal. Procoralan (Ivabradin) - Neue Kontraindikation und Empfehlungen zur Risikominimierung von kardiovaskulären Ereignissen und schweren Bradykardien. 2014 [cited: 2016-07-17]. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2014/rhb-procoralan.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
231. Verordnungseinschränkungen für Ivabradin (PROCORALAN) in Frankreich. *Arznei-Telegramm* 2016; 48(6):54.

6.2.3 Weitere Medikamente

6.2.3.1 Digitalisglykoside

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-21</p> <p>Patienten im Sinusrhythmus, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern (bzw. Angiotensinrezeptorblockern), Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch bleiben, können nach Zielplasmakonzentration dosierte Digitalisglykoside empfohlen werden.</p>	

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung beruht auf internationalen Leitlinien [13,17]. Nach Prüfung der dort zitierten Evidenz durch die Leitliniengruppe wurden Inhalt und Empfehlungsgrad übernommen.

Bei HFREF und Sinusrhythmus sehen die Autoren Digoxin oder Digitoxin nur als zusätzliches Reservemittel, wenn die Patienten trotz optimaler Therapie im Stadium III-IV bleiben. Digoxin oder Digitoxin wirken nicht lebensverlängernd, können aber die Symptomatik und Lebensqualität verbessern sowie die Belastungstoleranz erhöhen und die Hospitalisierungsrate senken [232,233]. Bei Frauen sollte die Indikationsstellung für Digoxin oder Digitoxin besonders kritisch erfolgen, da die Evidenzlage zum Nutzen dieser Therapie unklar ist [234].

Die Kontrolle der Ruhefrequenz ist ein vorrangiges Therapieziel. Ist dies bei tachyarrhythmischem Vorhofflimmern mit Betarezeptorenblockern allein nicht möglich, können Digoxin oder Digitoxin bei Patienten mit Herzinsuffizienz (alle NYHA-Klassen) zur Kontrolle der Ruhefrequenz gegeben werden [232,235]. Zur Kontrolle der Frequenz unter Belastung ist dagegen die Therapie mit Betarezeptorenblockern besser geeignet [236], zitiert nach [237].

Obwohl sich sämtliche Studiendaten auf Digoxin beziehen, kommen nach Meinung der Leitlinienautoren auch die halbsynthetischen Digoxin-Derivate (Beta-Acetyldigoxin, Metildigoxin) und Digitoxin für die Therapie der Herzinsuffizienz in Betracht.

Referenzen:

232. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997; 336(8):525–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9036306>.

233. Hood WB, Dans AL, Guyatt GH, et al. Digitalis for treatment of heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(4):CD002901. DOI: 10.1002/14651858.CD002901.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24771511>.

234. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N. Engl. J Med* 2002; 347(18):1403–11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12409542>.

235. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: Systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015; 351:h4937. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26374771>.
236. Lewis RV, McMurray J, McDevitt DG. Effects of atenolol, verapamil, and xamoterol on heart rate and exercise tolerance in digitalised patients with chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13(1):1–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2468920>.
237. 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. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs105. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22828712>.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-22 Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und chronischer Nierenerkrankung sollte die Erhaltungsdosis von Digoxin reduziert bzw. auf Digitoxin umgestellt werden.	↑↑

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung stellt einen Expertenkonsens dar.

Digoxin wird ausschließlich renal eliminiert und hat nur eine geringe therapeutische Breite. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und generell bei älteren und weiblichen Patienten ist daher besondere Vorsicht geboten, um toxische Dosierungen zu vermeiden [234,238]. Die Leitliniengruppe empfiehlt Zielserumkonzentrationen im unteren therapeutischen Bereich [234,238,239] oder alternativ den Einsatz des bei Nierenfunktionsstörung hepatisch metabolisierten Digitoxins.

Referenzen:

234. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N. Engl. J Med* 2002; 347(18):1403–11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12409542>.
238. Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: A comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J* 2006; 27(2):178–86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16339157>.
239. Bavendiek U, Aguirre DL, Koch A, et al. Assumption versus evidence: The case of digoxin in atrial fibrillation and heart failure. *Eur Heart J* 2017(0):1–5. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw577. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28065909>.

6.2.3.2 Orale Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-23 Patienten mit Herzinsuffizienz ohne weitere Indikation zur Blutgerinnungshemmung sollen keine Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmer erhalten.	↓↓↓

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung stellt einen Expertenkonsens dar.

Obwohl eine Herzinsuffizienz mit einem erhöhten Risiko für Thrombembolien assoziiert ist, stellt eine Herzinsuffizienz aus Sicht der Leitliniengruppe per se keine Indikation zur Gabe von Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern dar:

- Eine orale Antikoagulation ist bei Herzinsuffizienzpatienten nur indiziert, wenn Erkrankungen wie Vorhofflimmern, Zustand nach mechanischem Herzklappenersatz, intrakavitäre Thromben oder Zustand nach Lungenarterienembolie/tiefer Beinvenenthrombose vorliegen [240–242].
- Die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern ist bei Herzinsuffizienz nur indiziert, wenn andere Erkrankungen wie KHK, pAVK oder zerebrovaskuläre Insuffizienz dies notwendig machen. Für die Therapie mit oralen Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern existieren spezifische Leitlinien [243,244].

Referenzen:

240. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012; 366(20):1859–69. DOI: 10.1056/NEJMoa1202299. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22551105>.
241. Lip GY, Ponikowski P, Andreotti F, et al. Thrombo-embolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm. A joint consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(7):681–95. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs073. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22611046>.
242. Lip GY, Shantsila E. Anticoagulation versus placebo for heart failure in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(3):CD003336. DOI: 10.1002/14651858.CD003336.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24683002>.

243. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Encke A, Haas S, et al. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). 2015 [cited: 2016-06-30]. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-0011_S3_VTE-Prophylaxe_2015-12.pdf.

244. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guide-lines. Chest 2012; 141(2 Suppl):e691S-e736S. DOI: 10.1378/chest.11-2300. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315276>.

Empfehlungen für medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit HFmrEF

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 HFpEF geeignet.

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: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu.

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.

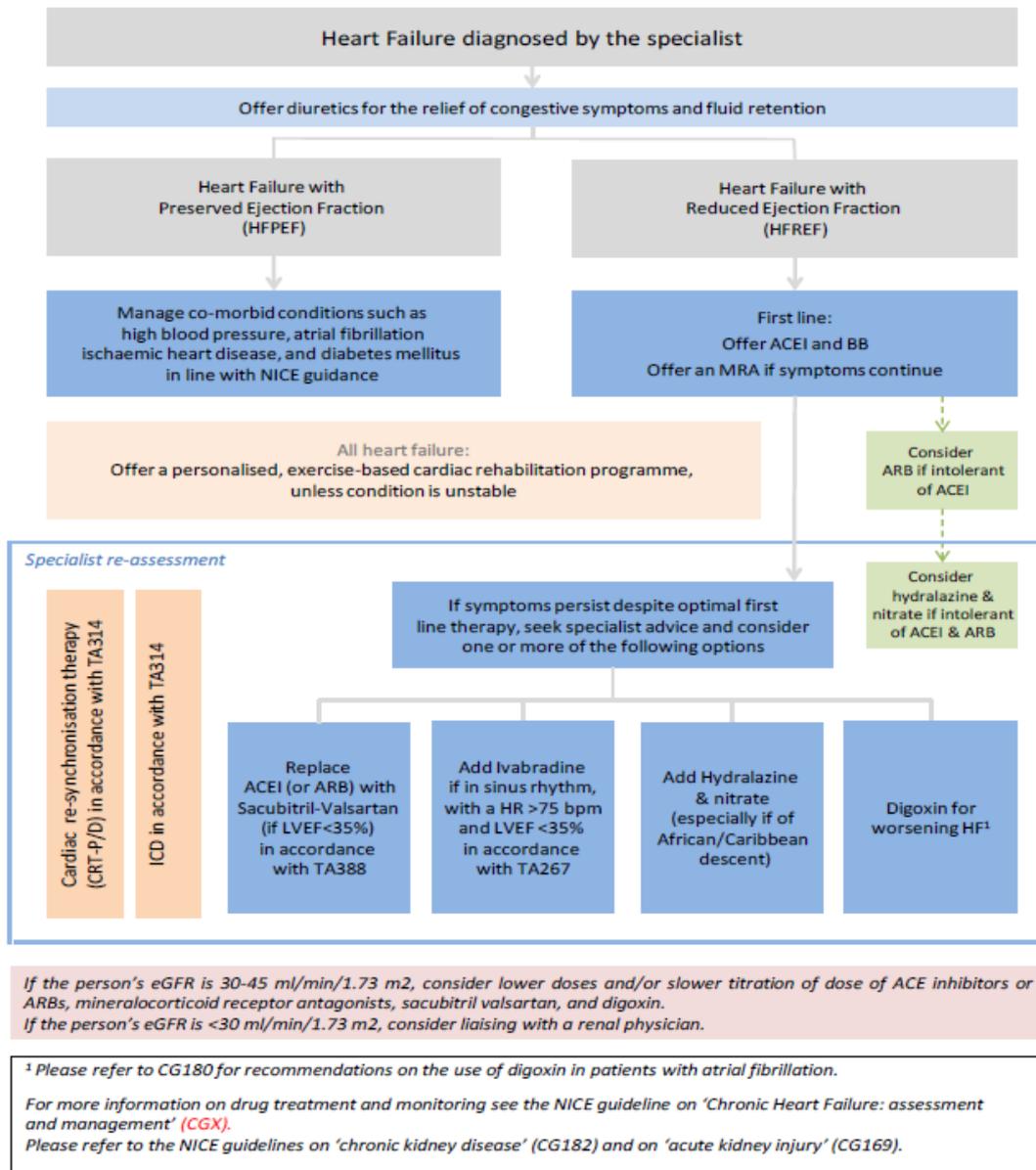
The GDG recognises that the two terms HFREF and HFPEF have several limitations. These include the variability of the left ventricular ejection fraction measured by different imaging modalities, and the lack of universal agreement on the threshold of ejection fraction at which these are defined or the 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, Ziaeiian 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)

Empfehlungen

Therapeutic algorithm



6.2.7 All recommendations for the pharmacological treatment of heart failure

6.2.7.1 Diuretics

25. Diuretics should be routinely used for the relief of congestive symptoms and fluid retention in people with heart failure, and titrated (up and down) according to need following the initiation of subsequent heart failure therapies. [2003]

26. 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]

6.2.7.2 Calcium-channel blockers

27. Avoid verapamil, diltiazem and short-acting dihydropyridine agents in people who have heart failure with reduced ejection fraction. [2003, amended 2018]

6.2.7.6 ACE inhibitors and beta-blockers

33. Offer an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor and a beta-blocker licensed for heart failure to people who have heart failure with reduced ejection fraction. Use clinical judgement when deciding which drug to start first. [2010]

34. Do not offer ACE inhibitor therapy if there is a clinical suspicion of haemodynamically significant valve disease until the valve disease has been assessed by a specialist. [2003]

35. Do not withhold treatment with a beta-blocker solely because of age or the presence of peripheral vascular disease, erectile dysfunction, diabetes, interstitial pulmonary disease or chronic obstructive pulmonary disease. [2010]

6.2.7.6.1 Starting and monitoring ACE inhibitors

36. Start ACE inhibitor therapy at a low dose and titrate upwards at short intervals (for example, every 2 weeks) until the target or maximum tolerated dose is reached. [2010]

37. Measure serum sodium and potassium and assess renal function before and 1 to 2 weeks after starting an ACE inhibitor, and after each dose increment.[2010,amended 2018]

38. Measure blood pressure before and after each dose increment of an ACE inhibitor. Follow the recommendations on measuring blood pressure, including measurement in people with symptoms of postural hypotension, in the NICE guideline on hypertension in adults. [2018]

39. Once the target or maximum tolerated dose of an ACE inhibitor is reached, monitor treatment monthly for 3 months and then at least every 6 months, and at any time the person becomes acutely unwell. [2010, amended 2018]

6.2.7.6.2 Starting and monitoring beta-blockers

40. Introduce beta-blockers in a 'start low, go slow' manner. Assess heart rate, and clinical status after each titration. Measure blood pressure before and after each dose increment of a beta-blocker. [2010, amended 2018]

41. Switch people whose condition is stable and who are already taking a beta-blocker for a comorbidity (for example, angina or hypertension), and who develop heart failure with reduced ejection fraction, to a beta-blocker licensed for heart failure. [2010]

6.2.7.7 Alternative treatments if ACE inhibitors are not tolerated

6.2.7.7.1 Angiotensin II receptor antagonists (ARBs)

42. Consider an angiotensin II receptor blocker (ARB) licensed for heart failure as an alternative to an ACE inhibitor for people who have heart failure with reduced ejection fraction and intolerable side effects with ACE inhibitors. [2010]

43. Measure serum sodium and potassium and assess renal function before and after starting an ARB and after each dose increment.[2010, amended 2018]

44. Measure blood pressure after each dose increment of an ARB. Follow the recommendations on measuring blood pressure, including measurement in people with symptoms of postural hypotension, in the NICE guideline on hypertension in adults. [2018]

45. Once the target or maximum tolerated dose of an ARB is reached, monitor treatment monthly for 3 months and then at least every 6 months, and at any time the person becomes acutely unwell. [2010 amended 2018]

6.2.7.7.2 Hydralazine in combination with nitrate

46. If neither ACE inhibitors nor ARBs are tolerated, seek specialist advice and consider hydralazine in combination with nitrate for people who have heart failure with reduced ejection fraction. [2010]

6.2.7.8 Additional treatments if heart failure remains symptomatic or worsens

6.2.7.8.1 Mineralcorticoid receptor antagonists (MRAs)

47. Offer a mineralcorticoid receptor antagonist (MRA) in addition to an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE) or ARB and beta-blocker, to people who have heart failure with reduced ejection fraction if they continue to have symptoms of heart failure. [2018]

48. Measure serum sodium and potassium and assess renal function before and after starting an MRA and after each dose increment. [2018]

49. Measure blood pressure before and after each dose increment of MRA. Follow the recommendations on measuring blood pressure, including measurement in people with symptoms of postural hypotension, in the NICE guideline on hypertension in adults. [2018]

50. Once the target, or maximum tolerated, dose of an MRA is reached, monitor treatment monthly for 3 months and then at least every 6 months, and at any time the person becomes acutely unwell. [2018]

6.2.7.8.2 Specialist treatment

Ivabradine

6.2.7.8.3 These recommendations are from Ivabradine for treating chronic heart failure (NICE technology appraisal guidance 267).

51. Ivabradine is recommended as an option for treating chronic heart failure for people:

- with New York Heart Association (NYHA) class II to IV stable chronic heart failure with systolic dysfunction and
- who are in sinus rhythm with a heart rate of 75 beats per minute (bpm) or more and
- who are given ivabradine in combination with standard therapy including beta-blocker therapy, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor and aldosterone antagonists, or when beta-blocker therapy is contraindicated or not tolerated and
- with a left ventricular ejection fraction of 35% or less. [2012]

52. Ivabradine should only be initiated after a stabilisation period of 4 weeks on optimised standard therapy with ACE inhibitors, beta-blockers and aldosterone antagonists. [2012]

53. Ivabradine should be initiated by a heart failure specialist with access to a multidisciplinary heart failure team. Dose titration and monitoring should be carried out by a heart failure

specialist, or in primary care by either a GP with a special interest in heart failure or a heart failure specialist nurse. [2012]

Sacubitril valsartan

These recommendations are from Sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction (NICE technology appraisal guidance 388)a.

54. Sacubitril valsartan is recommended as an option for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction, only in people

- With New York Heart Association (NYHA) class II to IV symptoms and
- With a left ventricular ejection fraction of 35% or less and
- Who are already taking a stable dose of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin II receptor-blockers (ARBS) [2016]

55. Treatment with sacubitril valsartan should be started by a heart failure specialist with access to a multidisciplinary heart failure team. Dose titration and monitoring should be performed by the most appropriate team members as defined in NICE's guideline on chronic heart failure in adults: diagnosis and management. [2016]

56. This guidance is not intended to affect the position of patients whose treatment with sacubitril valsartan was started within the NHS before this guidance was published. Treatment of those patients may continue without change to whatever funding arrangements were in place for them before this guidance was published until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop. [2016]

Digoxin

For recommendations on digoxin for people with atrial fibrillation see the section on rate and rhythm control in the NICE guideline on atrial fibrillation

58. Digoxin is recommended for worsening or severe heart failure with reduced ejection fraction despite first line treatment for heart failureb. Seek specialist advice before initiating.[2010, amended 2018]

59. Routine monitoring of serum digoxin concentrations is not recommended. A digoxin concentration measured within 8–12 hours of the last dose may be useful to confirm a clinical impression of toxicity or non-adherence[2003]

60. the serum digoxin concentration should be interpreted in the clinical context as toxicity may occur even when the concentration is within the 'therapeutic range'. [2003]

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2016 [13].

Management of chronic heart failure

Zielsetzung/Fragestellung

The aim of this guideline is to improve the care of patients with heart failure (HF). This guideline provides recommendations, based on current evidence, for best practice in the management of patients with HF. In particular it focuses on the management of patients with stable HF rather than on in-hospital management of an episode of acute decompensation of HF (acute HF).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft teilweise zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: This guideline was first issued in 2016 and revalidated in 2019. Details can be found in the scoping report [14]. It will be considered again for review in 2023. The review history, and any updates to the guideline in the interim period, are noted in the review report.

Recherche/Suchzeitraum:

- Databases searched include Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library. The year range covered was 2006–2014. Internet searches were carried out on various websites including the US National Guidelines Clearinghouse.

LoE

LEVELS OF EVIDENCE	
1 ⁺⁺	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies
2 ⁺⁺	High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁻	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

GoR

RECOMMENDATIONS	
<p>Some recommendations can be made with more certainty than others. The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendation is made (the 'strength' of the recommendation).</p> <p>The 'strength' of a recommendation takes into account the quality (level) of the evidence. Although higher-quality evidence is more likely to be associated with strong recommendations than lower-quality evidence, a particular level of quality does not automatically lead to a particular strength of recommendation.</p> <p>Other factors that are taken into account when forming recommendations include: relevance to the NHS in Scotland; applicability of published evidence to the target population; consistency of the body of evidence, and the balance of benefits and harms of the options.</p>	
R	<p>For 'strong' recommendations on interventions that 'should' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more good than harm. For 'strong' recommendations on interventions that 'should not' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more harm than good.</p>
R	<p>For 'conditional' recommendations on interventions that should be 'considered', the guideline development group is confident that the intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention is therefore more likely to vary depending on a person's values and preferences, and so the healthcare professional should spend more time discussing the options with the patient.</p>
GOOD-PRACTICE POINTS	
<input checked="" type="checkbox"/>	<p>Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.</p>

Definitions

- Heart failure can be defined on the basis of left ventricular ejection fraction (LVEF) as heart failure with reduced ejection fraction (HF-REF) or heart failure with preserved ejection fraction (HF-PEF). Heart failure with reduced ejection fraction (also referred to as HF with systolic dysfunction) is defined as the presence of signs and symptoms of HF with a left ventricular ejection fraction of <40% (although the cut-off level varies from $\leq 35\%$ to $\leq 40\%$ or $\leq 45\%$).
- This guideline will focus on the management of HF-REF. The term HF-REF will be used throughout in preference to other terms such as systolic dysfunction or reduced systolic function to refer to patients with heart failure and an ejection fraction of $\leq 40\%$, the upper limit for inclusion into the trials underpinning the guideline.

Empfehlungen

5. Pharmacological therapies

5.1 Beta Blockers

R	<p>All patients with heart failure with reduced ejection fraction, NYHA class II-IV, should be started on beta blocker therapy as soon as their condition is stable.</p>
<input checked="" type="checkbox"/>	<p>Bisoprolol, carvedilol or nebivolol should be the first choice of beta blocker for the treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction.</p>
<input checked="" type="checkbox"/>	<p>If beta blockers are contraindicated consider using ivabradine (<i>see section 5.6</i>).</p>

Hintergrundinformationen:

<p>Many RCTs of beta blockers have been undertaken in patients with HF-REF. In the CIBIS II,⁶⁷ MERIT-HF,⁶⁸ and COPERNICUS⁶⁹ trials a consistent, approximately one third reduction in total mortality was seen with each of bisoprolol, extended release metoprolol succinate and carvedilol. In the SENIORS trial, nebivolol significantly reduced a composite outcome of death or cardiovascular hospitalisations in patients with heart failure aged 70 or older.⁷⁰</p>	<p>1++ 1+</p>
<p>There is consistent evidence for positive benefits from beta blockers in patients with HF, NYHA II-IV, LVEF $\leq 35\%$, as risk of mortality from cardiovascular causes reduced by 29% (95% CI 14% to 42%); mortality due to pump failure reduced by 36% (95% CI 9% to 55%); and all-cause mortality reduced by 23% (95% CI 8% to 35%).⁷¹ Benefits were seen with beta blockers with different pharmacological properties, whether $\beta 1$ selective (bisoprolol, metoprolol, nebivolol) or non-selective (carvedilol).</p>	<p>1+</p>
<p>Two formulations of metoprolol were used in clinical trials of patients with HF. Only long-acting metoprolol succinate has been shown to perform better than placebo in reducing mortality (in the MERIT-HF trial).⁶⁸ Short-acting metoprolol tartrate, given twice daily, was compared to carvedilol in the COMET trial.⁷² Carvedilol reduced mortality over five years by 17% compared with patients treated with metoprolol tartrate (33.8% v 39.5%), hazard ratio (HR) 0.83 (0.74 to 0.93), absolute risk reduction (ARR) 5.7%; p=0.0017.</p>	<p>1+</p>
<p>Extended-release metoprolol succinate is not available in the UK and no evidence was identified for the effectiveness of metoprolol tartrate, the preparation that is available in the UK.</p>	<p></p>
<p>Beta blockers produce benefit in the medium to long term. In the short term they can produce decompensation with worsening of heart failure and hypotension. For that reason, they should be initiated at low dose and only gradually increased, with monitoring, up to their target doses shown to be effective in RCTs. Beta blockers are contraindicated in patients with asthma, second- or third- degree atrioventricular heart block or symptomatic hypotension and should be used with caution in those with low initial blood pressure (BP) (systolic BP <90 mm Hg). There is some evidence that cardioselective beta blockers can be used safely in patients with chronic obstructive pulmonary disease and HF.⁷³</p>	<p>1+</p>
<p>A meta-analysis confirms that beta blockers also reduce mortality in patients with diabetes and HF (relative risk (RR) 0.84, 95% CI 0.73% to 0.96%; p=0.011).⁷⁴</p>	<p>1++</p>

Referenzen:

67. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353(9146):9-13.
68. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA Intern Med* 2000;283(10):1295-302.
69. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344(22):1651-8.
70. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, 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.
71. Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, Massie BM, Deedwania P, Follmann D, Kovar D, et al. A comparative analysis of the results from 4 trials of beta blocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF, and COPERNICUS. *J Card Fail* 2003;9(5):354-63.
72. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362(9377):7-13.
73. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE, Poole PJ, Cates CJ. Cardioselective beta blockers for chronic obstructive pulmonary disease: a metaanalysis. *Respir Med* 2003;97(10):1094-101.
74. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are beta blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of largescale clinical trials. *Am Heart J* 2003;146(5):848-53.

5.2 Angiotensin-converting enzyme inhibitors

R Patients with heart failure with reduced ejection fraction of all NYHA functional classes, should be given angiotensin-converting enzyme inhibitors.

Hintergrundinformationen:

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors were first shown to be effective in patients with HF in the 1980s. Since then, many RCTs have confirmed their benefit on mortality and morbidity, not only in HF itself,^{52,53} but also in patients with left ventricular systolic dysfunction, HF or both after myocardial infarction (MI)⁵⁴⁻⁵⁶ and in patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction.⁵⁷ Meta-analysis of these and other major trials (n=7,105 patients) has shown that, in HF, treatment with an ACE inhibitor reduces RR of mortality by 23% (odds ratio (OR) 0.77, 95% CI 67 to 88; ARR 6.1%) and admission for HF is reduced by 35% (95% CI 26 to 43%, ARR 10.2%).⁵⁸ In a further meta-analysis in patients with reduced ejection fraction, heart failure or both after MI, and LVEF ≤40%, the relative risk of mortality was reduced by 26% (95% CI 17 to 34%, ARR 5.7%) and hospital admission by 27% (95% CI 15 to 37%, ARR 3.6%).⁵⁹

1++

Important adverse effects are cough, hypotension, renal impairment and hyperkalaemia.^{5,60} A key but rare adverse effect, which can be life threatening (due to laryngeal involvement), is angioedema. Any patient who experiences angioedema should have the ACE inhibitor withdrawn immediately and be prescribed an alternative agent. Renal impairment is likely to occur in those with unsuspected (bilateral) renovascular disease. ACE inhibitor-induced renal dysfunction is a possible indicator of renovascular disease and may warrant magnetic resonance imaging (MRI) renal scan.

A systematic review of six RCTs of concomitant ACE inhibitor and aspirin use did not show any significant reduction in efficacy of ACE-inhibitor therapy in patients also taking aspirin.⁶¹ A randomised trial of aspirin versus warfarin in patients with HF-REF did not raise any concerns about a detrimental interaction between aspirin and ACE inhibitors.⁶² This combination of drugs can be considered to be safe and effective in reducing cardiovascular disease events in patients with HF.

1++

Annex 2 provides practical guidance on the use of ACE inhibitors.

Referenzen:

5. Joint Formulary Committee. Guidance on prescribing. In: British National Formulary (online) London: BMJ Group and Pharmaceutical Press. [cited 22 Jan 2016]. Available from url: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/PHP97234-guidance-on-prescribing.htm>
52. The 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.
53. 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.
54. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342(8875):821-8.
55. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, 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.
56. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, 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. *N Engl J Med* 1992;327(10):669-77.
57. 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.
58. Garg R, Yusuf S. Overview of randomised 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.
59. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or leftventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet* 2000;355(9215):1575-81.
60. McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, Eichhorn E, Erhardt L, Hobbs FD, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail* 2005;7(5):710-21.
61. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, Torp-Pedersen C, Køber L, Hall A, et al. Effects of long-term treatment with angiotensin-convertingenzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002;360(9339):1037-43.
62. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012;366(20):1859-69.

5.3 Angiotensin Receptor Blockers

- R** Patients with heart failure with reduced ejection fraction, NYHA class II-IV, who are intolerant of angiotensin-converting enzyme inhibitors should be given an angiotensin receptor blocker.
- R** An angiotensin receptor blocker in addition to an angiotensin-converting enzyme inhibitor should be considered in patients with heart failure with reduced ejection fraction NYHA class II-IV, who are unable to tolerate a mineralocorticoid receptor antagonist.

Hintergrundinformationen:

Angiotensin II type 1 receptor blockers (ARBs) block the biological effect of angiotensin II. Unlike ACE inhibitors they do not produce cough as a side effect and should be used in patients who cannot tolerate an ACE inhibitor due to cough. In the CHARM-Alternative trial, 2,028 patients, NYHA class II-IV, LVEF \leq 40%, intolerant to an ACE inhibitor were randomised to placebo or candesartan, there was a RR reduction of 23% (95% CI 11% to 33%, $p=0.0004$) in the primary composite outcome of cardiovascular death or hospitalisation for HF in patients receiving candesartan (ARR of seven fewer patients experiencing this outcome per 100 treated).⁶³

1++

Angiotensin receptor blockers can also be added to ACE-inhibitor therapy in patients with HF. In the ValHeFT trial, in which 93% of patients were already taking an ACE inhibitor and 35% using a beta blocker, adding the ARB valsartan had no effect on mortality, but it did significantly reduce HF hospitalisation and mortality combined (RR 0.87, 97.5% CI, 0.77 to 0.97, $p=0.009$).⁶⁴ The CHARM-Added trial showed a 15% RR reduction (95% CI 4% to 25%, $p=0.01$, ARR 4.4%; NNT=27) for cardiovascular death or hospitalisation for HF in patients receiving candesartan in addition to an ACE inhibitor.⁶⁵ The overall effect of ARBs on hospitalisations for heart failure was HR 0.81, 95% CI 0.74 to 0.89 in meta-analysis.⁶⁶

1+
1++

The use of ARB in addition to an ACE inhibitor increased the risk of, and elevation in, serum creatinine (7.8% in the candesartan group versus 4.1% in the placebo group, $p=0.0001$) in the CHARM-Added trial. In the ValHeFT trial the use of valsartan increased serum creatinine by 7.8 micromol/l more than placebo ($p<0.001$). Valsartan increased serum potassium by 0.05 mmol/l compared to placebo ($p<0.001$) in ValHeFT. In CHARM-Added hyperkalaemia was more common in the candesartan group (3.4%) than the placebo group (0.7%), $p<0.0001$. Rates of hypotension were not increased by the addition of an ARB in ValHeFT or CHARM-Added.⁶⁶

1++

Referenzen:

63. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, 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.

64. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomised trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345(23):1667-75.

65. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. 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(9386):767-71.

66. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 4.

5.4 Mineralocorticoid Receptor Antagonists

- R** Patients with heart failure with reduced ejection fraction who have ongoing symptoms of heart failure, NYHA class II-IV, LVEF \leq 35%, despite optimal treatment, should be given mineralocorticoid receptor antagonists unless contraindicated by the presence of renal impairment (chronic kidney disease stage \geq 4-5) and/or elevated serum potassium concentration ($K^+ >5.0$ mmol/l).
- ✓ Eplerenone can be substituted for spironolactone in patients who develop gynaecomastia.

Hintergrundinformationen:

Aldosterone produces many adverse extrarenal effects, for example on vascular function and myocardial fibrosis. The RALES trial demonstrated that adding the mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) spironolactone to an ACE inhibitor reduced all-cause mortality by 30% (RR 0.70, 95% CI 0.60% to 0.82%, p<0.001, ARR 11%; NNT=9) and cardiac mortality by 31% (RR 0.69, 95% CI 0.58% to 0.82%, p<0.001) in patients with HF-REF NYHA class II-IV, LVEF ≤35%.⁷⁵ The frequency of hospitalisation for worsening HF was 35% lower in the spironolactone group than in the placebo group (RR 0.65; 95% CI 0.54 to 0.77, p<0.001). 1++

In the EMPHASIS-HF study, which included patients with less symptomatic but still severe HF (NYHA II and LVEF <30% or ≤35% with a QRS>130) on optimal therapy, who had either been hospitalised in the last six months for a cardiovascular event or had an elevated level of BNP or NT-proBNP, eplerenone reduced the risk of any-cause death by 24% (HR 0.76, 95% CI 0.62 to 0.93) and total hospitalisation by 23% (HR 0.77, 95% CI 0.67 to 0.88) compared to placebo.⁷⁶ 1++

The EPHEsus study, carried out in patients with LVEF ≤40% following MI and either diabetes or clinical signs of HF, on optimal therapy, found a 13% reduction (95% CI 5% to 21%, p=0.002, ARR 3.3%, NNT=30) in the rate of mortality from cardiovascular causes or hospitalisation due to cardiovascular events in patients taking eplerenone.⁷⁷ 1+

A systematic review comparing eplerenone to other MRAs reported the rate of gynecomastia to be lower in patients taking eplerenone (RR 0.74, 95% CI 0.43 to 1.27) than other MRAs (RR 6.26, 95% CI 3.38 to 11.57).⁷⁸ 1+

The SMC reported that the use of eplerenone as adjunctive therapy to standard optimal therapy compared to standard optimal therapy alone in patients with NYHA class II HF and left ventricular systolic dysfunction (LVEF ≤30%) is cost effective. The base case cost-effectiveness ratio was a cost per quality-adjusted life year (QALY) of £3,140 based on a QALY gain of 1.21 and an incremental cost of £3,822.

Referenzen:

75. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomised Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341(10):709-17.
76. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364(1):11-21.
77. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, 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.
78. Chatterjee S, Moeller C, Shah N, Bolorunduro O, Lichstein E, Moskovits N, et al. Eplerenone is not superior to older and less expensive aldosterone antagonists. *Am J Med* 2012;125(8):817-25.

5.5 Angiotensin Receptor/Neprilysin Inhibitors

R	<p>Patients with heart failure with reduced ejection fraction who have ongoing symptoms of heart failure, NYHA class II-III, LVEF ≤40% despite optimal treatment should be given sacubitril/valsartan instead of their ACE inhibitor or ARB, unless contraindicated. It may be considered in patients with NYHA class IV symptoms.</p> <p>If the patient is already on an ACE inhibitor, the ACE inhibitor should be stopped for 36 hours before initiating sacubitril/valsartan to minimise the risk of angioedema.</p>
✓	<p>Patients should be seen by a heart failure specialist with access to a multidisciplinary heart failure team before starting treatment with sacubitril/valsartan.</p>

Scoping Report 2019 [14]:

1.4.22 Sacubitril valsartan is recommended as an option for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction, only in people: with New York Heart Association (NYHA) class II to IV symptoms and with a left ventricular ejection fraction of 35% or less and who are already taking a stable dose of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or ARBs. [2016]

Section 5.5
SIGN recommends NYHA class 2-3 (and may be considered in class 4), LVEF 40% or less.
May wish to consider changing wording

Hintergrundinformationen:

A large multicentre RCT (PARADIGM) has reported benefit from sacubitril/valsartan in comparison with enalapril. Patients (n=8,399) had HF-REF with NYHA class II, III or IV with an LVEF \leq 40% (changed to \leq 35% in a protocol amendment). Patients were required to have a plasma BNP level of at least 150 pg/ml (or NT-pro BNP >600 pg/ml), or, if they had been hospitalised for HF within the previous 12 months, a BNP of at least 100 pg/ml (or NT-pro BNP >400 pg/ml). Excluded patients included those with a history of angioedema, low blood pressure, renal dysfunction or an elevated serum potassium.⁷⁹

A run-in phase involved all patients receiving enalapril 10 mg twice daily for two weeks followed by sacubitril/valsartan for four to six weeks (target dose 200 mg twice daily). Patients with no unacceptable side effects were then randomised to either enalapril (10 mg twice daily) or sacubitril/valsartan (200 mg twice daily). To minimise the risk of angioedema caused by overlapping ACE inhibitor and neprilysin inhibition, patients stopped treatment 36 hours before initiating sacubitril/valsartan.

1⁺⁺

The primary outcome was a composite of death from cardiovascular causes or a first hospitalisation for HF. The study was terminated early because of overwhelming benefit with a median follow up of 27 months. During the run-in phase, 12% of patients withdrew with a higher rate of withdrawal in the enalapril group.⁷⁹

The primary outcome occurred in 21.8% of sacubitril/valsartan patients versus 26.5% of enalapril patients (HR 0.80, 95% CI 0.73 to 0.87, p<0.001). Cardiovascular deaths were 13.3% versus 16.5% in sacubitril/valsartan versus enalapril (HR 0.80, CI 0.71 to 0.89, p<0.001). Hospitalisations for HF were 12.8% versus 15.6% for sacubitril/valsartan versus enalapril (HR 0.79, 95% CI 0.71 to 0.89, p<0.001). Total deaths were 17% for sacubitril/valsartan versus 19.8% for enalapril (HR 0.84, 95% CI 0.76 to 0.93, p<0.001). Over the trial duration, the NNT was 21 to prevent one death from cardiovascular causes or hospitalisation for HF and 32 to prevent one cardiovascular death.⁷⁹

A subsequent publication showed that the mortality benefit of sacubitril/valsartan compared to enalapril was the same irrespective of the mode of death; there was a similar reduction in both sudden cardiac deaths (20%) and in deaths due to worsening HF (21%).⁸⁰

The benefit of sacubitril/valsartan over enalapril was consistent over all age subgroups and over all categories of risk.^{81,82} Only 60 patients in the study had HF-REF class IV, so efficacy in this group is less certain.⁷⁹

Reported adverse events of symptomatic hypotension was more common with sacubitril/valsartan than enalapril (14% v 9.2%) whereas cough, serum potassium >6.0mmol/L, and an elevated creatinine (>2.5 mg/dl) were more common with enalapril. Angioedema was non-significantly more common with sacubitril/valsartan (0.45% v 0.24%).⁷⁹

1⁺⁺

SMC has accepted sacubitril/valsartan for use in NHS Scotland in adult patients for treatment of HF-REF (see ...)

Referenzen:

79. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371(11):993-1004.

80. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. Eur Heart J 2015;36(30):1990-7.

5.6 Ivabradine

R	Patients with a diagnosis of heart failure with reduced ejection fraction of NYHA class II-IV, LVEF \leq 35%, who have had a previous hospital admission for heart failure in the preceding 12 months but have stabilised on standard therapy for at least four weeks should be given ivabradine. Patients must have a sinus rhythm heart rate \geq 75 beats/minute despite maximum tolerated dose of beta blockers.
✓	Specialist advice should be sought before initiating ivabradine.

Hintergrundinformationen:

Ivabradine is a new class of drug which targets the sinoatrial node and therefore only acts in patients in sinus rhythm. In a trial of 6,558 participants, when ivabradine was added to usual care for patients with HF-REF, NYHA class II-IV, LVEF \leq 35%, heart rate \geq 70 beats per minute and with a previous hospitalisation for HF in the previous 12 months, stabilised on treatment for at least four weeks, the primary end point of cardiovascular death or hospitalisations for HF was reduced (24% in the ivabradine group compared to 29% in the placebo group had an event over 22.9 months; NNT 24). Cardiovascular deaths and all cause mortality were not significantly reduced with ivabradine but there was a reduction in deaths due to HF (3% with ivabradine v 5% with placebo; HR 0.74, 95% CI 0.58 to 0.94).⁸³ 1++

Ivabradine had an increased risk of symptomatic and asymptomatic bradycardia compared with placebo (5% v 1% for symptomatic; 6% v 1% for asymptomatic), and an increased risk of phosphenes (3% v 1%).⁸³ 1++

An assessment by SMC found that ivabradine, in addition to standard care, was cost effective compared to standard care alone in patients whose resting heart rate remained \geq 75 beats per minute despite optimal standard therapy (see section 10.4). The estimated incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was £6,002 per QALY based on an incremental cost of £1,875 and a QALY gain of 0.3. This result was supported by a further cost-utility analysis undertaken in the UK comparing ivabradine added to standard therapy with standard care which found an ICER of £8,498 for patients whose heart rate remained \geq 75 bpm and £13,764 for those whose heart rate remained \geq 70 bpm.⁸⁴ Probabilistic sensitivity analysis showed a 95% probability that ivabradine would be considered cost effective at a £20,000 per QALY threshold.⁸⁴

Referenzen:

83. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): A randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376(9744):875-85.

84. Griffiths A, Paracha N, Davies A, Branscombe N, Cowie MR, Sculpher M. The cost effectiveness of ivabradine in the treatment of chronic heart failure from the UK National Health Service perspective. *Heart* 2014;100(13):1031-6.

5.7 Diuretics/Loop Diuretics

R Patients with heart failure and clinical signs or symptoms of fluid overload or congestion should be considered for diuretic therapy.

✓ The dose of diuretic should be individualised to reduce fluid retention without overtreating which may cause dehydration or renal dysfunction.

Hintergrundinformationen:

In the majority of patients with heart failure fluid retention occurs, causing ankle oedema, pulmonary oedema or both, contributing to the symptom of dyspnoea. Diuretic treatment relieves oedema and dyspnoea.

A meta-analysis of diuretic therapy found a 75% reduction in mortality (OR 0.25, 95% CI 0.07% to 0.84%, p=0.03, ARR 8.2%, NNT=12) and a 63% improvement in exercise capacity (OR 0.37, 95% CI 0.1% to 0.64%).⁸⁵ Although studies included in this meta-analysis were small and of poor quality they were reasonably consistent. The evidence supports the view that there is benefit in diuretic therapy for patients with dyspnoea or oedema. 1+

In most cases the agent of choice will be a loop diuretic although a thiazide might suffice where the fluid retention is very mild.

Care should be taken to select the dose of the loop diuretic on an individual basis, so that the dose chosen or reached should eliminate ankle or pulmonary oedema without dehydrating the patient and placing them at risk of renal dysfunction or hypotension.

The tendency of loop diuretics to cause hypokalaemia is offset by ACE inhibitors, ARBs and spironolactone. Serum potassium should be monitored to maintain its concentration in the range 4–5 mmol/l and adjustments in therapy should be made to prevent both hypokalaemia and hyperkalaemia.

Referenzen:

85. 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 randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82(2):149-58.

5.8 Digoxin

R	Digoxin should be considered as an add-on therapy for patients with heart failure in sinus rhythm who are still symptomatic after optimum therapy.
✓	If excessive bradycardia occurs with concurrent beta blockade and digoxin therapy, digoxin should be stopped.

Scoping Report 2019 [14]:

1.4.26 Digoxin is recommended for worsening or severe heart failure with reduced ejection fraction despite first-line treatment for heart failure. Seek specialist advice before initiating.

Section 5.8
May wish to include 'seek specialist advice before initiating'.

Hintergrundinformationen:

A Cochrane review found a 64% improvement in symptoms (OR 0.31, 95% CI 0.21% to 0.43%, ARR 11.5%, NNT=9) and a 23% reduction in hospitalisation (OR 0.68, 95% CI 0.61% to 0.75%, ARR 5.7%, NNT=18) for patients receiving digoxin (digitalis). Digoxin did not improve survival.⁸⁶ This review is dominated by one large trial (the DIG study) which was carried out before the introduction of beta blockers and spironolactone for the treatment of patients with HF, which may have influenced the conclusions.⁸⁷ Evidence of benefit must be weighed against the possibility of an increase in sudden deaths associated with digoxin. The risk of digoxin toxicity is increased by hypokalaemia.

1++

In patients with HF and atrial fibrillation a beta blocker is preferred for control of the ventricular rate, although digoxin may be used initially while the beta blocker is being introduced. If excessive bradycardia occurs with both drugs, digoxin should be stopped (*see the SIGN guideline on cardiac arrhythmias in coronary heart disease*).⁸⁸

In patients with HF and sinus rhythm, digoxin may reduce symptoms and hospital admission for worsening HF although it has not been tested in addition to optimum therapy and is usually only reserved for patients with severe HF who have not responded to other treatments.⁸⁶ In two smaller and shorter studies of digoxin withdrawal in patients with stable HF, the PROVED and RADIANCE trials, withdrawal of digoxin was associated with a decline in exercise capacity, deterioration in left ventricular systolic function, and significantly increased risk of hospitalisation for worsening HF.^{89,90}

1++
1+

Referenzen:

86. Hood WJ, Dans A, Guyatt G, Jaeschke R, McMurray J. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1.

87. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336(8):525-33.

88. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Cardiac arrhythmias in coronary heart disease*. Edinburgh: SIGN; 2007. (SIGN publication number 94). [cited 21 Jan 2016]. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/94/index.html>

89. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomised study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *PROVED Investigative Group. J Am Coll Cardiol* 1993;22(4):955-62.

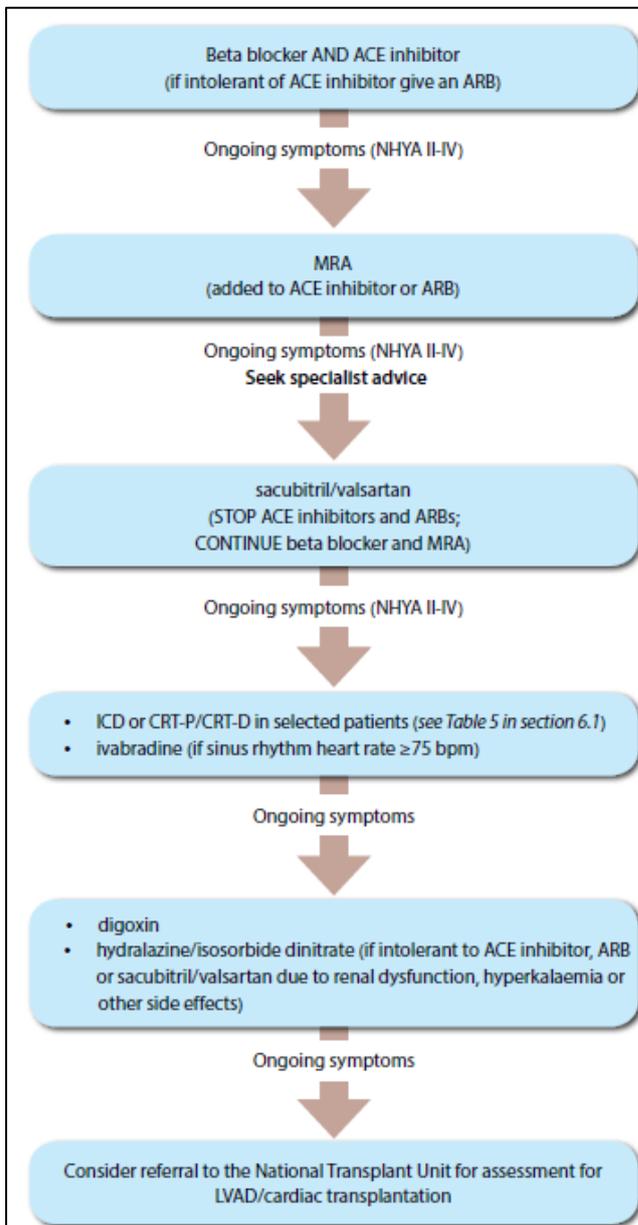
90. Packer M, Gheorghade M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med* 1993;329(1):1-7.

Summary of the use of major drug classes for treatment of heart failure

Unless contraindicated, all patients with HF-REF should be started on an ACE inhibitor and a beta blocker (and a diuretic, in most cases). For those who remain symptomatic, the addition of an MRA may be considered. No patient should receive three drugs which block the renin-angiotensin-aldosterone system as hyperkalaemia and renal dysfunction will be common. Figure 2 provides a flowchart for sequence of therapy.

✓	The safety and efficacy of combining an ACE inhibitor, an ARB and MRA is uncertain and the use of these three drugs together is not recommended.
---	--

Figure 2: Algorithm for pharmacotherapy and device therapy in patients with HF-REF, NYHA class II-IV



Yancy CW et al., 2017 [18].

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 [17]. 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.

Zielsetzung /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.

Methodik

Grundlage 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/GoR

Table 1. Applying Class of Recommendation and Level of Evidence to Clinical Strategies, Interventions, Treatments, or Diagnostic Testing in Patient Care* (Updated August 2015)

CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION	LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE†‡
CLASS I (STRONG) Benefit >>> Risk 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 	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
CLASS IIa (MODERATE) Benefit >> Risk 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 	LEVEL B-R (Randomized) <ul style="list-style-type: none"> ■ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more RCTs ■ Meta-analyses of moderate-quality RCTs
CLASS IIb (WEAK) 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 	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
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 	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
CLASS III: Harm (STRONG) Risk > Benefit 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 	LEVEL C-EO (Expert Opinion) Consensus of expert opinion based on clinical experience

COR and LOE are determined independently (any COR may be paired with any LOE).
 A recommendation with LOE C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in guidelines do not lend themselves to clinical trials. Although RCTs are unavailable, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective.
 * The outcome or result of the intervention should be specified (an improved clinical outcome or increased diagnostic accuracy or incremental prognostic information).
 † For comparative-effectiveness recommendations (COR I and IIa; LOE A and B only), studies that support the use of comparator verbs should involve direct comparisons of the treatments or strategies being evaluated.
 ‡ The method of assessing quality is evolving, including the application of standardized, widely used, and preferably validated evidence grading tools; and for systematic reviews, the incorporation of an Evidence Review Committee.
 COR indicates Class of Recommendation; EO, expert opinion; LD, limited data; LOE, Level of Evidence; NR, nonrandomized; R, randomized; and RCT, randomized controlled trial.

Sonstige methodische Hinweise

- Keine Angabe zu systematischer Suche.
- Auswahl der Evidenz online verfügbar, Bewertung der Evidenz nicht dargelegt.
- Konsensusprozess nicht dargelegt.

Definitions of HFrEF and HFpEF (aus Yancy CW et al 2013 [17])

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.

7.3.2 Pharmacological Treatment for Stage C HF With Reduced Ejection Fraction: Recommendation

7.3.2.10 Renin-Angiotensin System Inhibition With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker or ARNI: Recommendations

Recommendations for Renin-Angiotensin System Inhibition With ACE Inhibitor or ARB or ARNI

COR	LOE	Recommendations	Comment/Rationale
I	ACE-I: A ARB: A ARNI: B-R	The clinical strategy of inhibition of the renin-angiotensin system with ACE inhibitors (Level of Evidence: A) (128–133), OR ARBs (Level of Evidence: A) (134–137), OR ARNI (Level of Evidence: B-R) (138) in conjunction with evidence-based beta blockers (9,139,140), and aldosterone antagonists in selected patients (141,142), is recommended for patients with chronic HFrEF to reduce morbidity and mortality.	NEW: New clinical trial data prompted clarification and important updates.
See Online Data Supplements 1, 2, 18–20.		<p>Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors reduce morbidity and mortality in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). Randomized controlled trials (RCTs) clearly establish the benefits of ACE inhibition in patients with mild, moderate, or severe symptoms of HF and in patients with or without coronary artery disease (128–133). ACE inhibitors can produce angioedema and should be given with caution to patients with low systemic blood pressures, renal insufficiency, or elevated serum potassium. ACE inhibitors also inhibit kininase and increase levels of bradykinin, which can induce cough but also may contribute to their beneficial effect through vasodilation.</p> <p>Angiotensin receptor blockers (ARBs) were developed with the rationale that angiotensin II production continues in the presence of ACE inhibition, driven through alternative enzyme pathways. ARBs do not inhibit kininase and are associated with a much lower incidence of cough and angioedema than ACE inhibitors; but like ACE inhibitors, ARBs should be given with caution to patients with low systemic blood pressure, renal insufficiency, or elevated serum potassium. Long-term therapy with ARBs produces hemodynamic, neurohormonal, and clinical effects consistent with those expected after interference with the renin-angiotensin system and have been shown in RCTs (134–137) to reduce morbidity and mortality, especially in ACE inhibitor-intolerant patients.</p> <p>In ARNI, an ARB is combined with an inhibitor of neprilysin, an enzyme that degrades natriuretic peptides, bradykinin, adrenomedullin, and other vasoactive peptides. In an RCT that compared the first approved ARNI, valsartan/sacubitril, with enalapril in symptomatic patients with HFrEF tolerating an adequate dose of either ACE inhibitor or ARB, the ARNI reduced the composite endpoint of cardiovascular death or HF hospitalization significantly, by 20% (138). The benefit was seen to a similar extent for both death and HF hospitalization and was consistent across subgroups. The use of ARNI is associated with the risk of hypotension and renal insufficiency and may lead to angioedema, as well.</p>	

(continued on next page)



Recommendations for Renin-Angiotensin System Inhibition With ACE Inhibitor or ARB or ARNI (Continued)

COR	LOE	Recommendations	Comment/Rationale
I	ACE-I: A	The use of ACE inhibitors is beneficial for patients with prior or current symptoms of chronic HFrEF to reduce morbidity and mortality (128–133,143). ACE inhibitors have been shown in large RCTs to reduce morbidity and mortality in patients with HFrEF with mild, moderate, or severe symptoms of HF, with or without coronary artery disease (128–133). Data suggest that there are no differences among available ACE inhibitors in their effects on symptoms or survival (143). ACE inhibitors should be started at low doses and titrated upward to doses shown to reduce the risk of cardiovascular events in clinical trials. ACE inhibitors can produce angioedema and should be given with caution to patients with low systemic blood pressures, renal insufficiency, or elevated serum potassium (>5.0 mEq/L). Angioedema occurs in <1% of patients who take an ACE inhibitor, but it occurs more frequently in blacks and women (144). Patients should not be given ACE inhibitors if they are pregnant or plan to become pregnant. ACE inhibitors also inhibit kininase and increase levels of bradykinin, which can induce cough in up to 20% of patients but also may contribute to beneficial vasodilation. If maximal doses are not tolerated, intermediate doses should be tried; abrupt withdrawal of ACE inhibition can lead to clinical deterioration and should be avoided. Although the use of an ARNI in lieu of an ACE inhibitor for HFrEF has been found to be superior, <i>for those patients for whom ARNI is not appropriate, continued use of an ACE inhibitor for all classes of HFrEF remains strongly advised.</i>	2013 recommendation repeated for clarity in this section.
See Online Data Supplement 18.			
I	ARB: A	The use of ARBs to reduce morbidity and mortality is recommended in patients with prior or current symptoms of chronic HFrEF who are intolerant to ACE inhibitors because of cough or angioedema (134–137,145,146). ARBs have been shown to reduce mortality and HF hospitalizations in patients with HFrEF in large RCTs (134–137). Long-term therapy with ARBs in patients with HFrEF produces hemodynamic, neurohormonal, and clinical effects consistent with those expected after interference with the renin-angiotensin system (145,146). Unlike ACE inhibitors, ARBs do not inhibit kininase and are associated with a much lower incidence of cough and angioedema, although kininase inhibition by ACE inhibitors may produce beneficial vasodilatory effects. Patients intolerant to ACE inhibitors because of cough or angioedema should be started on ARBs; patients already tolerating ARBs for other indications may be continued on ARBs if they subsequently develop HF. ARBs should be started at low doses and titrated upward, with an attempt to use doses shown to reduce the risk of cardiovascular events in clinical trials. ARBs should be given with caution to patients with low systemic blood pressure, renal insufficiency, or elevated serum potassium (>5.0 mEq/L). Although ARBs are alternatives for patients with ACE inhibitor–induced angioedema, caution is advised because some patients have also developed angioedema with ARBs. Head-to-head comparisons of an ARB versus ARNI for HF do not exist. <i>For those patients for whom an ACE inhibitor or ARNI is inappropriate, use of an ARB remains advised.</i>	2013 recommendation repeated for clarity in this section.
See Online Data Supplements 2 and 19.			
I	ARNI: B-R	In patients with chronic symptomatic HFrEF NYHA class II or III who tolerate an ACE inhibitor or ARB, replacement by an ARNI is recommended to further reduce morbidity and mortality (138). Benefits of ACE inhibitors with regard to decreasing HF progression, hospitalizations, and mortality rate have been shown consistently for patients across the clinical spectrum, from asymptomatic to severely symptomatic HF. Similar benefits have been shown for ARBs in populations with mild-to-moderate HF who are unable to tolerate ACE inhibitors. In patients with mild-to-moderate HF (characterized by either 1) mildly elevated natriuretic peptide levels, BNP [B-type natriuretic peptide] >150 pg/mL or NT-proBNP [N-terminal pro-B-type natriuretic peptide] ≥600 pg/mL; or 2) BNP ≥100 pg/mL or NT-proBNP ≥400 pg/mL with a prior hospitalization in the preceding 12 months) who were able to tolerate both a target dose of enalapril (10 mg twice daily) and then subsequently an ARNI (valsartan/sacubitril; 200 mg twice daily, with the ARB component equivalent to valsartan 160 mg), hospitalizations and mortality were significantly decreased with the valsartan/sacubitril compound compared with enalapril. The target dose of the ACE inhibitor was consistent with that known to improve outcomes in previous landmark clinical trials (129). This ARNI has been approved for patients with symptomatic HFrEF and is intended to be substituted for ACE inhibitors or ARBs. HF effects and potential off-target effects may be complex with inhibition of the neprilysin enzyme, which has multiple biological targets. Use of an ARNI is associated with hypotension and a low-frequency incidence of angioedema. To facilitate initiation and titration, the approved ARNI is available in 3 doses that include a dose that was not tested in the HF trial; the target dose used in the trial was 97/103 mg twice daily (147). Clinical experience will provide further information about the optimal titration and tolerability of ARNI, particularly with regard to blood pressure, adjustment of concomitant HF medications, and the rare complication of angioedema (14).	NEW: New clinical trial data necessitated this recommendation.
See Online Data Supplements 1 and 18.			
III: Harm	B-R	ARNI should not be administered concomitantly with ACE inhibitors or within 36 hours of the last dose of an ACE inhibitor (148,149). Oral neprilysin inhibitors, used in combination with ACE inhibitors can lead to angioedema and should be avoided. A medication that represented both a neprilysin inhibitor and an ACE inhibitor, omapatrilat, was studied in both hypertension and HF, but its development was terminated because of an unacceptable incidence of angioedema (148,149) and associated significant morbidity. This adverse effect was thought to occur because both ACE and neprilysin break down bradykinin, which directly or indirectly can cause angioedema (149,150). An ARNI should not be administered within 36 hours of switching from or to an ACE inhibitor.	NEW: Available evidence demonstrates a potential signal of harm for a concomitant use of ACE inhibitors and ARNI.
See Online Data Supplement 3.			
III: Harm N/A	C-EO	ARNI should not be administered to patients with a history of angioedema. Omapatrilat, a neprilysin inhibitor (as well as an ACE inhibitor and aminopeptidase P inhibitor), was associated with a higher frequency of angioedema than that seen with enalapril in an RCT of patients with HFrEF (148). In a very large RCT of hypertensive patients, omapatrilat was associated with a 3-fold increased risk of angioedema as compared with enalapril (149). Blacks and smokers were particularly at risk. The high incidence of angioedema ultimately led to cessation of the clinical development of omapatrilat (151,152). In light of these observations, angioedema was an exclusion criterion in the first large trial assessing ARNI therapy in patients with hypertension (153) and then in the large trial that demonstrated clinical benefit of ARNI therapy in HFrEF (138). ARNI therapy should not be administered in patients with a history of angioedema because of the concern that it will increase the risk of a recurrence of angioedema.	NEW: New clinical trial data.

7.3.2.11 *Ivabradine: Recommendation*

Recommendation for Ivabradine			
COR	LOE	Recommendation	Comment/Rationale
IIa	B-R	Ivabradine can be beneficial to reduce HF hospitalization for patients with symptomatic (NYHA class II-III) stable chronic HF_{rEF} (LVEF ≤35%) who are receiving GDEM*, including a beta blocker at maximum tolerated dose, and who are in sinus rhythm with a heart rate of 70 bpm or greater at rest (154-157).	NEW: New clinical trial data.
See Online Data Supplement 4.		Ivabradine is a new therapeutic agent that selectively inhibits the I _f current in the sinoatrial node, providing heart rate reduction. One RCT demonstrated the efficacy of ivabradine in reducing the composite endpoint of cardiovascular death or HF hospitalization (155). The benefit of ivabradine was driven by a reduction in HF hospitalization. The study included patients with HF _{rEF} (NYHA class II-IV, albeit with only a modest representation of NYHA class IV HF) and left ventricular ejection fraction (LVEF) ≤35%, in sinus rhythm with a resting heart rate of ≥70 beats per minute. Patients enrolled included a small number with paroxysmal atrial fibrillation (<40% of the time) but otherwise in sinus rhythm and a small number experiencing ventricular pacing but with a predominant sinus rhythm. Those with a myocardial infarction within the preceding 2 months were excluded. Patients enrolled had been hospitalized for HF in the preceding 12 months and were on stable GDEM* for 4 weeks before initiation of ivabradine therapy. The target of ivabradine is heart rate slowing (the presumed benefit of action), but only 25% of patients studied were on optimal doses of beta-blocker therapy (9,139,140,155). Given the well-proven mortality benefits of beta-blocker therapy, it is important to initiate and up titrate these agents to target doses, as tolerated, before assessing the resting heart rate for consideration of ivabradine initiation (155).	

*In other parts of the document, the term "GDMT" has been used to denote guideline-directed management and therapy. In this recommendation, however, the term "GDEM" has been used to denote this same concept in order to reflect the original wording of the recommendation that initially appeared in the "2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure" (10).

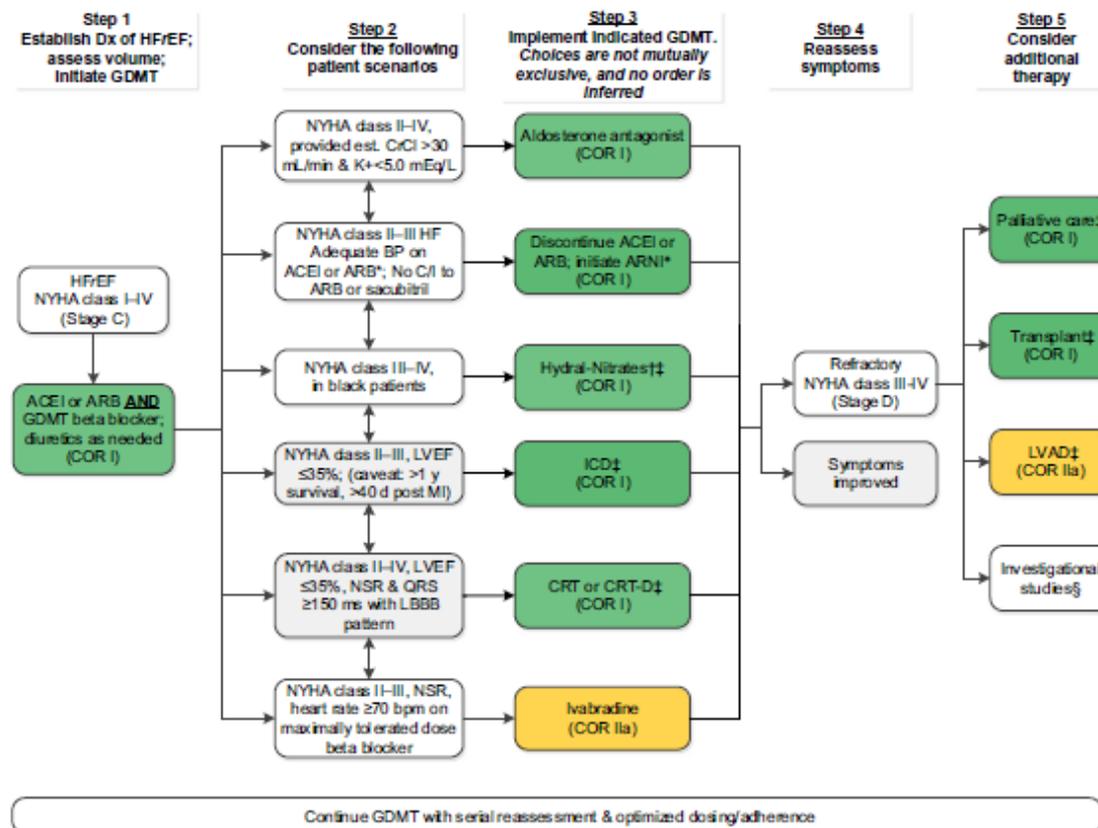


Figure 2. Treatment of HF_{rEF} Stage C and D

Colors correspond to COR in Table 1. For all medical therapies, dosing should be optimized and serial assessment exercised.

*See text for important treatment directions.

†Hydral-Nitrates green box: The combination of ISDN/HYD with ARNI has not been robustly tested. BP response should be carefully monitored.

‡See 2013 HF guideline (9).

§Participation in investigational studies is also appropriate for stage C, NYHA class II and III HF.

ACEI indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor-blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BP, blood pressure; bpm, beats per minute; C/I, contraindication; COR, Class of Recommendation; CrCl, creatinine clearance; CRT-D, cardiac resynchronization therapy–device; Dx, diagnosis; GDMT, guideline-directed management and therapy; HF, heart failure; HF_{rEF}, heart failure with reduced ejection fraction; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; ISDN/HYD, isosorbide dinitrate hydral-nitrates; K+, potassium; LBBB, left bundle-branch block; LVAD, left ventricular assist device; LVEF, left ventricular ejection fraction; MI, myocardial infarction; NSR, normal sinus rhythm; and NYHA, New York Heart Association.

Referenzen:

128. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;316:1429–35.
129. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293–302.
130. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100:2312–8.
131. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé 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;327:669–77.
132. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993;342:821–8.
133. 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;333:1670–6.
134. Cohn JN, Tognoni G, Investigators VHFT. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–75.
135. Pfeffer MA, McMurray JJV, 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;349:1893–906.
136. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;374:1840–8.
137. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759–66.
138. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
139. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–7.
140. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194–9.
141. Eschaliér R, McMurray JJV, Swedberg K, et al. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF study subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1585–93.
142. 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;341:709–17.
143. 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;273:1450–6.
144. Woodard-Grice AV, Lucisano AC, Byrd JB, et al. Sex-dependent and race-dependent association of XPNPEP2 C-2399A polymorphism with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20:532–6.
145. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–59.
146. Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174–83.
147. Entresto [package insert]. Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2015.
148. Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002;106:920–6.
149. Kostis JB, Packer M, Black HR, et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004;17:103–11.
154. Böhm M, Robertson M, Ford I, et al. Influence of cardiovascular and noncardiovascular co-morbidities on outcomes and treatment effect of heart rate reduction with ivabradine in stable heart failure (from the SHIFT Trial). *Am J Cardiol* 2015;116:1890–7.
155. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–85.
156. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:1091–9.
157. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807–16.

Ponikowski P et al., 2016 [12].

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

- Repräsentatives Gremium: 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. [15] 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.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft teilweise zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: unklar.

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.

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund von Therapieempfehlungen für Patienten mit HFmrEF, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

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.

Empfehlungen

7. Pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction

7.2 Treatments recommended in all symptomatic patients with heart failure with reduced ejection fraction

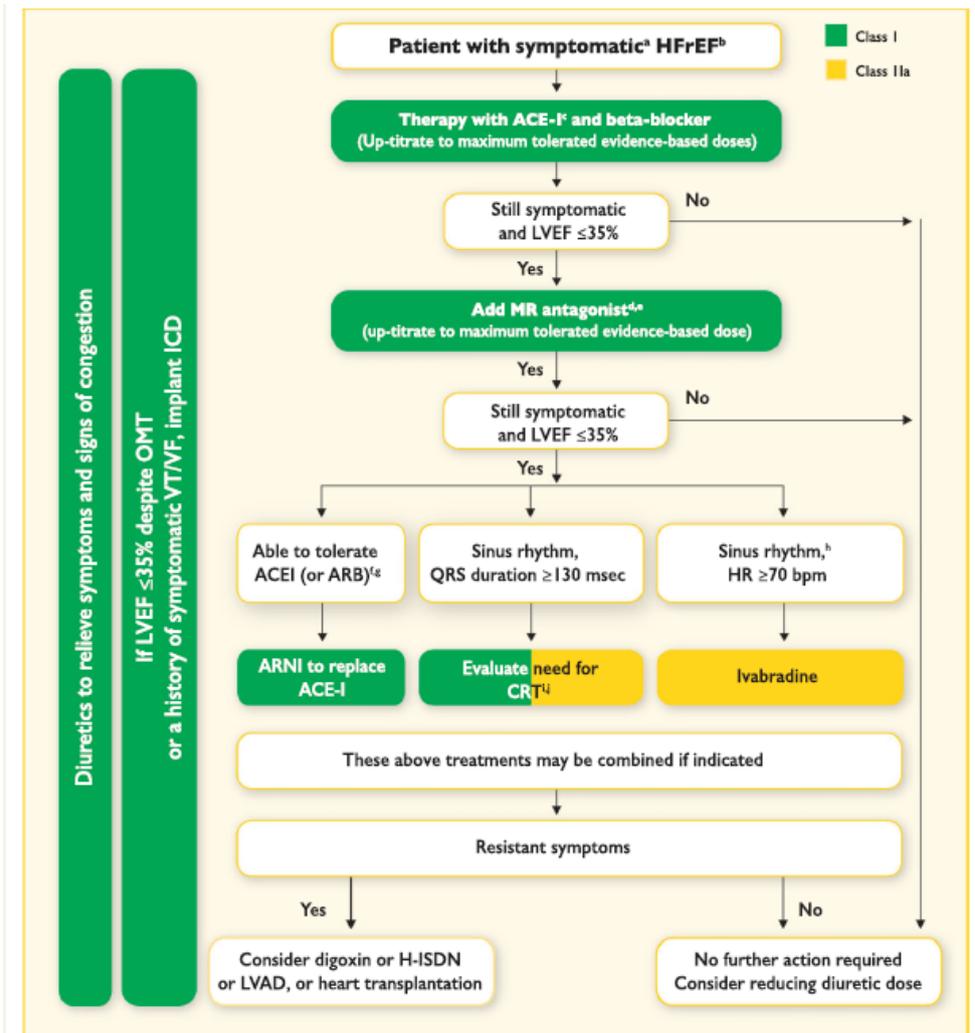


Figure 7.1 Therapeutic algorithm for a patient with symptomatic heart failure with reduced ejection fraction. Green indicates a class I recommendation; yellow indicates a class IIa recommendation. ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; ARNI = angiotensin receptor neprilysin inhibitor; BNP = B-type natriuretic peptide; CRT = cardiac resynchronization therapy; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; H-ISDN = hydralazine and isosorbide dinitrate; HR = heart rate; ICD = implantable cardioverter defibrillator; LBBB = left bundle branch block; LVAD = left ventricular assist device; LVEF = left ventricular ejection fraction; MR = mineralocorticoid receptor; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; OMT = optimal medical therapy; VF = ventricular fibrillation; VT = ventricular tachycardia. ^aSymptomatic = NYHA Class III-IV. ^bHFrEF = LVEF <40%. ^cIf ACE inhibitor not tolerated/contraindicated, use ARB. ^dIf MR antagonist not tolerated/contraindicated, use ARB. ^eWith a hospital admission for HF within the last 6 months or with elevated natriuretic peptides (BNP > 250 pg/ml or NT-proBNP > 500 pg/ml in men and 750 pg/ml in women). ^fWith an elevated plasma natriuretic peptide level (BNP ≥ 150 pg/mL or plasma NT-proBNP ≥ 600 pg/mL, or if HF hospitalization within recent 12 months plasma BNP ≥ 100 pg/mL or plasma NT-proBNP ≥ 400 pg/mL). ^gIn doses equivalent to enalapril 10 mg b.i.d. ^hWith a hospital admission for HF within the previous year. ⁱCRT is recommended if QRS ≥ 130 msec and LBBB (in a sinus rhythm). ^jCRT should/may be considered if QRS ≥ 130 msec with non-LBBB (in a sinus rhythm) or for patients in AF provided a strategy to ensure bi-ventricular capture in place (individualized decision). For further details, see Sections 7 and 8 and corresponding web pages.

Pharmacological treatments indicated in patients with symptomatic (NYHA Class II-IV) heart failure with reduced ejection fraction

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
An ACE-I ^d is recommended, in addition to a beta-blocker, for symptomatic patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A	2, 163–165
A beta-blocker is recommended, in addition an ACE-I ^d , for patients with stable, symptomatic HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A	167–173
An MRA is recommended for patients with HFrEF, who remain symptomatic despite treatment with an ACE-I ^d and a beta-blocker, to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A	174, 175

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA = New York Heart Association.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

^dOr ARB if ACEI is not tolerated/contraindicated

Hintergrundinformationen:

7.2.1 Angiotensin-converting enzyme inhibitors

ACEIs have been shown to reduce mortality and morbidity in patients with HFrEF [2,5,163 – 165] and are recommended unless contraindicated or not tolerated in all symptomatic patients. ACEIs should be up-titrated to the maximum tolerated dose in order to achieve adequate inhibition of the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS). There is evidence that in clinical practice the majority of patients receive suboptimal doses of ACEI. [166] ACEIs are also recommended in patients with asymptomatic LV systolic dysfunction to reduce the risk of HF development, HF hospitalization and death.

7.2.2 Beta-blockers

Beta-blockers reduce mortality and morbidity in symptomatic atients with HFrEF, despite treatment with an ACEI and, in most cases, a diuretic, [167,168,170,172,173] but have not been tested in congested or decompensated patients. There is consensus that beta-blockers and ACEIs are complementary, and can be started together as soon as the diagnosis of HFrEF is made.

There is no evidence favouring the initiation of treatment with a beta-blocker before an ACEI has been started. [176] Betablockers should be initiated in clinically stable patients at a low dose and gradually up-titrated to the maximum tolerated dose. In patients admitted due to acute HF (AHF) beta-blockers should be cautiously initiated in hospital, once the patient is stabilized.

An individual patient data meta-analysis of all the major betablocker trials in HFrEF has shown no benefit on hospital admissions and mortality in the subgroup of patients with HFrEF who are in AF. [177] However, since this is a retrospective subgroup analysis, and because beta-blockers did not increase the risk, the guideline committee decided not to make a separate recommendation according to heart rhythm. Beta-blockers should be considered for rate control in patients with HFrEF and AF, especially in those with high heart rate (see Section 10.1 for details).

Beta-blockers are recommended in patients with a history of myocardial infarction and asymptomatic LV systolic dysfunction to reduce the risk of death (see Section 6).

7.2.3 Mineralocorticoid/aldosterone receptor antagonists

MRAs (spironolactone and eplerenone) block receptors that bind aldosterone and, with different degrees of affinity, other steroid hormone (e.g. corticosteroids, androgens) receptors. Spironolactone or eplerenone are recommended in all symptomatic patients (despite treatment with an ACEI and a beta-blocker) with HFrEF and LVEF ≤35%, to reduce mortality and HF hospitalization. [174,175]

Caution should be exercised when MRAs are used in patients with impaired renal function and in those with serum potassium levels 5.0 mmol/L. Regular checks of serum potassium levels and renal function should be performed according to clinical status.

Referenzen:

2. The 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;316:1429–1435.
5. 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;327:685–691.163. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273:1450–1456.
164. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF, Ryde´n L, Thygesen K, Uretsky BF, ATLAS Study Group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100:2312–2318.
165. SOLVD Investigattors. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325: 293–302.
166. Maggioni AP, Anker SD, Dahlstro¨m U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, Amir O, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Erglis A, Fazlibegovic E, Fonseca C, Fruhwald F, Gatzov P, Goncalvesova E, Hassanein M, Hradec J, Kavoliuniene A, Lainscak M, Logeart D, Merkely B, Metra M, Persson H, Seferovic P, Temizhan A, Tousoulis D, Tavazzi L. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1173–1184.
167. Hjalmarsen A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, ElAlfai D, Vi´tovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Ja´nosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and wellbeing in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000;283:1295–1302.
168. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–1658.
170. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001–2007.
172. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
173. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bo¨hm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA, SENIORS Investigators. 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.
174. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
175. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.
177. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF, Lip GYH, Coats AJS, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD. Efficacy of b blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014; 384:2235–2243.

7.3 Other treatments recommended in selected symptomatic patients with heart failure with reduced ejection fraction

Other pharmacological treatments recommended in selected patients with symptomatic (NYHA Class II-IV) heart failure with reduced ejection fraction

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Diuretics			
Diuretics are recommended in order to improve symptoms and exercise capacity in patients with signs and/or symptoms of congestion.	I	B	178, 179
Diuretics should be considered to reduce the risk of HF hospitalization in patients with signs and/or symptoms of congestion.	IIa	B	178, 179
Angiotensin receptor neprilysin inhibitor			
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I to further reduce the risk of HF hospitalization and death in ambulatory patients with HFrEF who remain symptomatic despite optimal treatment with an ACE-I, a beta-blocker and an MRA ^d	I	B	162
If-channel inhibitor			
Ivabradine should be considered to reduce the risk of HF hospitalization or cardiovascular death in symptomatic patients with LVEF ≤35%, in sinus rhythm and a resting heart rate ≥70 bpm despite treatment with an evidence-based dose of beta-blocker (or maximum tolerated dose below that), ACE-I (or ARB), and an MRA (or ARB).	IIa	B	180
Ivabradine should be considered to reduce the risk of HF hospitalization and cardiovascular death in symptomatic patients with LVEF ≤35% in sinus rhythm and a resting heart rate ≥70 bpm who are unable to tolerate or have contra-indications for a beta-blocker. Patients should also receive an ACE-I (or ARB) and an MRA (or ARB).	IIa	C	181
ARB			
An ARB is recommended to reduce the risk of HF hospitalization and cardiovascular death in symptomatic patients unable to tolerate an ACE-I (patients should also receive a beta-blocker and an MRA).	I	B	182
An ARB may be considered to reduce the risk of HF hospitalization and death in patients who are symptomatic despite treatment with a beta-blocker who are unable to tolerate an MRA.	IIb	C	-
Hydralazine and isosorbide dinitrate			
Hydralazine and isosorbide dinitrate should be considered in self-identified black patients with LVEF ≤35% or with an LVEF <45% combined with a dilated LV in NYHA Class III-IV despite treatment with an ACE-I a beta-blocker and an MRA to reduce the risk of HF hospitalization and death.	IIa	B	183
Hydralazine and isosorbide dinitrate may be considered in symptomatic patients with HFrEF who can tolerate neither an ACE-I nor an ARB (or they are contra-indicated) to reduce the risk of death.	IIb	B	184
Other treatments with less-certain benefits			
Digoxin			
Digoxin may be considered in symptomatic patients in sinus rhythm despite treatment with an ACE-I (or ARB), a beta-blocker and an MRA, to reduce the risk of hospitalization (both all-cause and HF-hospitalizations).	IIb	B	185
N-3 PUFA			
An n-3 PUFA ^e preparation may be considered in symptomatic HF patients to reduce the risk of cardiovascular hospitalization and cardiovascular death.	IIb	B	186

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; BNP = B-type natriuretic peptide; bpm = beats per minute; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LVEF = left ventricular ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; PUFA = polyunsaturated fatty acid. OMT = optimal medical therapy (for HFrEF this mostly comprises an ACEI or sacubitril/valsartan, a beta-blocker and an MRA).

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

^dPatient should have elevated natriuretic peptides (plasma BNP ≥ 150 pg/mL or plasma NT-proBNP ≥ 600 pg/mL, or if HF hospitalization within the last 12 months, plasma BNP ≥ 100 pg/mL or plasma NT-proBNP ≥ 400 pg/mL) and able to tolerate enalapril 10 mg b.i.d.

^eApplies only to preparation studied in cited trial.

Hintergrundinformationen:

7.3.1 Diuretics

Diuretics are recommended to reduce the signs and symptoms of congestion in patients with HFrEF, but their effects on mortality and morbidity have not been studied in RCTs. A Cochrane meta-analysis has shown that in patients with chronic HF, loop and thiazide diuretics appear to reduce the risk of death and worsening HF compared with placebo, and compared with an active control, diuretics appear to improve exercise capacity. [178,179] Loop diuretics produce a more intense and shorter diuresis than thiazides, although they act synergistically and the combination may be used to treat resistant oedema. However, adverse effects are more likely and these combinations should only be used with care. The aim of diuretic therapy is to achieve and maintain euvoemia with the lowest achievable dose. The dose of the diuretic must be adjusted according to the individual needs over time. In selected asymptomatic euvoaemic/hypovolaemic patients, the use of a diuretic drug might be (temporarily) discontinued. Patients can be trained to self-adjust their diuretic dose based on monitoring of symptoms/signs of congestion and daily weight measurements.

7.3.2 Angiotensin receptor neprilysin inhibitor

A new therapeutic class of agents acting on the RAAS and the neutral endopeptidase system has been developed [angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI)]. The first in class is LCZ696, which is a molecule that combines the moieties of valsartan and sacubitril (neprilysin inhibitor) in a single substance. By inhibiting neprilysin, the degradation of NPs, bradykinin and other peptides is slowed. High circulating A-type natriuretic peptide (ANP) and BNP exert physiologic effects through binding to NP receptors and the augmented generation of cGMP, thereby enhancing diuresis, natriuresis and myocardial relaxation and anti-remodelling. ANP and BNP also inhibit renin and aldosterone secretion. Selective AT1-receptor blockade reduces vasoconstriction, sodium and water retention and myocardial hypertrophy.[187,188]

A recent trial investigated the long-term effects of sacubitril/valsartan compared with an ACEI (enalapril) on morbidity and mortality in patients with ambulatory, symptomatic HFrEF with LVEF $\leq 40\%$ (this was changed to $\leq 35\%$ during the study), elevated plasma NP levels (BNP ≥ 150 pg/mL or NT-proBNP ≥ 600 pg/mL or, if they had been hospitalized for HF within the previous 12 months, BNP ≥ 100 pg/mL or NT-proBNP ≥ 400 pg/mL), and an estimated GFR (eGFR) ≥ 30 mL/min/1.73 m² of body surface area, who were able to tolerate separate treatment periods with enalapril (10 mg b.i.d.) and sacubitril/valsartan (97/103 mg b.i.d.) during a run-in period. [162] In this population, sacubitril/valsartan (97/103 mg b.i.d.) was superior to ACEI (enalapril 10mg b.i.d.) in reducing hospitalizations for worsening HF, cardiovascular mortality and overall mortality. [162] Sacubitril/valsartan is therefore recommended in patients with HFrEF who fit this profile,

Despite the superiority of sacubitril/valsartan over enalapril in the PARADIGM-HF trial, some relevant safety issues remain when initiating therapy with this drug in clinical practice. Symptomatic hypotension was more often present in the sacubitril/valsartan group (in those ≥ 75 years of age, it affected 18% in the sacubitril/valsartan group vs. 12% in the enalapril group), although there was no increase in the rate of discontinuation. [162] The risk of angioedema in the trial was reduced by recruiting only those who tolerated therapy with enalapril 10 mg b.i.d. and an sacubitril/valsartan during an active run-in phase of 5–9 weeks (it resulted in a 0.4% rate of angioedema in sacubitril/valsartan group vs. 0.2% in an enalapril group). Also, the number of African American patients, who are at a higher risk of angioedema, was relatively small in this study. To minimize the risk of angioedema caused by overlapping ACE and neprilysin inhibition, the ACEI should be withheld for at least 36 h before initiating sacubitril/valsartan. Combined treatment with an ACEI (or ARB) and sacubitril/valsartan is contraindicated. There are additional concerns about its effects on the degradation of beta-amyloid peptide in the brain, which could theoretically accelerate amyloid deposition. [189 – 191] However, a recent small 14-day study with healthy subjects showed elevation of the beta-amyloid protein in the soluble rather than the aggregable form, which if confirmed over longer time periods in patients with HFrEF may indicate the cerebral safety of sacubitril/valsartan. [192] Long-term safety needs to be addressed.

7.3.3 If-channel inhibitor

Ivabradine slows the heart rate through inhibition of the If channel in the sinus node and therefore should only be used for patients in sinus rhythm. Ivabradine reduced the combined endpoint of mortality or hospitalization for HF in patients with symptomatic HFrEF or LVEF $\leq 35\%$, in sinus rhythm and with a heart rate ≥ 70 beats per minute (bpm) who had been hospitalized for HF within the previous 12 months, receiving treatment with an evidence-based dose of beta-blocker (or maximum tolerated dose), an ACEI (or ARB) and an MRA. [180] The European Medicines Agency (EMA) approved ivabradine for use in Europe in patients with HFrEF with LVEF $\leq 35\%$ and in sinus rhythm with a resting heart rate ≥ 75 bpm, because in this group ivabradine conferred a survival benefit [193] based on a retrospective subgroup analysis requested by the EMA.

7.3.4 Angiotensin II type I receptor blockers

ARBs are recommended only as an alternative in patients intolerant of an ACEI. [182] Candesartan has been shown to reduce cardiovascular mortality. [182] Valsartan showed an effect on hospitalization for HF (but not on all-cause hospitalizations) in patients with HFrEF receiving background ACEIs. [194] The combination of ACEI/ARB for HFrEF was reviewed by the EMA, which suggested that benefits are thought to outweigh risks only in a select group of patients with HFrEF in whom other treatments are unsuitable. Therefore, ARBs are indicated for the treatment of HFrEF only in patients who cannot tolerate an ACEI because of serious side effects. The combination of ACEI/ARB should be restricted to symptomatic HFrEF patients receiving a beta-blocker who are unable to tolerate an MRA, and must be used under strict supervision.

7.3.5 Combination of hydralazine and isosorbide dinitrate

There is no clear evidence to suggest the use of this fixed-dose combination therapy in all patients with HFrEF. Evidence on the clinical utility of this combination is scanty and comes from one relatively small RCT conducted exclusively in men and before ACEIs or beta-blockers were used to treat HF. [184] A subsequent RCT conducted in self-identified black patients (defined as being of African descent) showed that addition of the combination of hydralazine and isosorbide dinitrate to conventional therapy (ACEI, beta-blocker and MRA) reduced mortality and HF hospitalizations in patients with HFrEF and NYHA Classes III–IV. [183] The results of this study are difficult to translate to patients of other racial or ethnic origins. Additionally, a combination of hydralazine and isosorbide dinitrate may be considered in symptomatic patients with HFrEF who can tolerate neither ACEI nor ARB (or they are contraindicated) to reduce mortality. However, this recommendation is based on the results of the Veterans Administration Cooperative Study, which recruited symptomatic HFrEF patients who received only digoxin and diuretics. [184]

Referenzen:

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.
180. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–885.
184. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Francis JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH, Goldman S, Cobb FR, Shah PM, Saunders R, Fletcher RD, Loeb HS, Hughes VC, Baker B. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986; 314:1547–1552.

187. King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Nephilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2015;35:823–837.
188. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, Cataliotti A, Burnett JC. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J* 2013;34:886–893.
189. Vodovar N, Paquet C, Mebazaa A, Launay J-M, Hugon J, Cohen-Solal A. Nephilysin, cardiovascular, and Alzheimer's diseases: the therapeutic split? *Eur Heart J* 2015;36:902–905.
190. Yasojima K, McGeer EG, McGeer PL. Relationship between beta amyloid peptide generating molecules and nephilysin in Alzheimer disease and normal brain. *Brain Res* 2001;919:115–121.
191. Vepsäläinen S, Helisalmi S, Mannermaa A, Pirttilä T, Soininen H, Hiltunen M, Vepsäläinen S, Helisalmi S, Mannermaa A, Pirttilä T, Soininen H, Hiltunen M. Combined risk effects of IDE and NEP gene variants on Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1268–1270.
192. Langenickel TH, Tsubouchi C, Ayalasomayajula S, Pal P, Valentin M-A, Hinder M, Jhee S, Gevorkyan H, Rajman I. The effect of LCZ696 on amyloid- β concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2015 Dec 12. doi:10.1111/bcp.12861 [Epub ahead of print]
193. Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, Reil J-C, Swedberg K, Tavazzi L. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013;102:11–22.
194. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–1675.

7.4 Other treatments with less certain benefits in symptomatic patients with heart failure with reduced ejection fraction

This section describes treatments that have shown benefits in terms of symptomatic improvement, reduction in HF hospitalizations or both, and are useful additional treatments in patients with HF_{rEF}.

7.4.1 Digoxin and other digitalis glycosides

Digoxin may be considered in patients in sinus rhythm with symptomatic HF_{rEF} to reduce the risk of hospitalization (both all-cause and HF hospitalizations), [185] although its effect on top of betablockers has never been tested. The effects of digoxin in patients with HF_{rEF} and AF have not been studied in RCTs, and recent studies have suggested potentially higher risk of events (mortality and HF hospitalization) in patients with AF receiving digoxin. [195,196] However, this remains controversial, as another recent meta-analysis concluded on the basis of non-RCTs that digoxin has no deleterious effect on mortality in patients with AF and concomitant HF, most of whom had HF_{rEF}. [197]

In patients with symptomatic HF and AF, digoxin may be useful to slow a rapid ventricular rate, but it is only recommended for the treatment of patients with HF_{rEF} and AF with rapid ventricular rate when other therapeutic options cannot be pursued. [196,198 – 201] Of note, the optimal ventricular rate for patients with HF and AF has not been well established, but the prevailing evidence suggests that strict rate control might be deleterious. A resting ventricular rate in the range of 70– 90 bpm is recommended based on current opinion, although one trial suggested that a resting ventricular rate of up to 110 bpm might still be acceptable. [202] This should be tested and refined by further research.

Digitalis should always be prescribed under specialist supervision. Given its distribution and clearance, caution should be exerted in females, in the elderly and in patients with reduced renal function. In the latter patients, digitoxin should be preferred.

Referenzen:

185. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525–533. ESC Guidelines 2199 Downloaded from <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/37/27/2129/1748921> by Charité - Med. Bibliothek user on 31 May 2019
195. Ouyang A-J, Lv Y-N, Zhong H-L, Wen J-H, Wei X-H, Peng H-W, Zhou J, Liu L-L. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015;115:901–906.
196. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* 2015;36:1831–1838.
197. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GYH, Steeds RP, Townend J, Kotecha D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015; 351:h4451.
198. Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkier R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP, RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363–1373.
199. Bavishi C, Khan AR, Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;188:99–101.
200. Freeman JV, Reynolds K, Fang M, Udaltsova N, Steimle A, Pomernacki NK, Borowsky LH, Harrison TN, Singer DE, Go AS. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN Study. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2015; 8:49–58.
201. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, Halperin JL, Breithardt G, Singer DE, Mahaffey KW, Hankey GJ, Berkowitz SD, Nessel CC, Fox KAA, Califf RM, Piccini JP, Patel MR. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Lancet* 2015;385:2363–2370.

202. Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJGM, Tijssen JGP, Hillege HL, Alings M, Rienstra M, Groenveld HF, Van den Berg MP, Van Gelder IC, RACE II investigators. Lenient vs. strict rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure: a post-hoc analysis of the RACE II study. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1311–1318.

9. 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.

In clinical practice and clinical trials, compared with HFrEF patients, only slightly fewer patients with HFpEF and HFmrEF currently appear to receive diuretics, beta-blockers, MRAs and ACEIs or ARBs. [166,300–302] This may reflect treatment of cardiovascular co-morbidities, such as hypertension, CAD and AF, or extrapolation of results from trials conducted for these conditions showing a reduction in new-onset HF, [127] or failure to distinguish between guideline recommendations for HFrEF and HFmrEF/HFpEF or a belief that existing clinical trials provide some evidence of benefit with these agents. The pathophysiology underlying HFpEF and HFmrEF is heterogeneous, and they are associated with different phenotypes including diverse concomitant cardiovascular diseases (e.g. AF, arterial hypertension, CAD, pulmonary hypertension) and non-cardiovascular diseases [diabetes, chronic kidney disease (CKD), anaemia, iron deficiency, COPD and obesity]. [303,304] Compared with HFrEF patients, hospitalizations and deaths in patients with HFmrEF/HFpEF are more likely to be non-cardiovascular. [305,306] Therefore patients should be screened for cardiovascular and non-cardiovascular comorbidities, which if present should be managed with interventions that have been shown to improve symptoms, well-being or outcome related to that co-morbidity and not to exacerbate HF.

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.

Hintergrundinformationen:

9.1 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]

9.2 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] spironolactone [301] and candesartan [310] 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 ARBs [315] or ACEIs [311] is inconclusive.

9.3 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]

9.4 Other considerations

Patients in AF should receive an anticoagulant to reduce the risk of thromboembolic events (for details, see the ESC guidelines of AF [316]. 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 metformin [319] 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]

Referenzen:

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. Glucoselowering 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.
166. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, Amir O, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Erglis A, Fazlibegovic E, Fonseca C, Fruhwald F, Gatzov P, Goncalvesova E, Hassanein M, Hradec J, Kavaliuniene A, Lainscak M, Logeart D, Merkely B, Metra M, Persson H, Seferovic P, Temizhan A, Tousoulis D, Tavazzi L. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1173–1184.
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.
300. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, Shi V, Bransford T, Takeuchi M, Gong J, Lefkowitz M, Packer M, McMurray JJ. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380:1387–1395.
301. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383–1392.
302. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, LeWinter MM, Rouleau JL, Bull DA, Mann DL, Deswal A, Stevenson LW, Givertz MM, Ofili EO, O'Connor CM, Felker GM, Goldsmith SR, Bart BA, McNulty SE, Ibarra

- JC, Lin G, Oh JK, Patel MR, Kim RJ, Tracy RP, Velazquez EJ, Anstrom KJ, Hernandez AF, Mascette AM, Braunwald E, RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309:1268–1277.
303. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Diez J, Solomon SD, Smiseth OA, Guazzi M, Lam CSP, Maggioni AP, Tschope C, Metra M, Hummel SL, Edelmann F, Ambrosio G, Stewart Coats AJ, Filippatos GS, Gheorghide M, Anker SD, Levy D, Pfeffer MA, Stough WG, Pieske BM. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J* 2014;35:2797–2815.
304. Ferrari R, Böhm M, Cleland JGF, Paulus WJS, Pieske B, Rapezzi C, Tavazzi L. Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas. *Eur J Heart Fail* 2015;17:665–671.
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, Böhm 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, Böhm 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, Gheorghide 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. Kirchhof 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, Dungen H-D, Frohling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Topper A, Lashki DJ, Schwarz S, Herrmann-Lingen C, Löffler 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 ²²⁰	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 ³³⁰	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.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3 of 12, March 2020)
am 26.03.2020**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees
2	((cardiac OR heart OR myocardial) NEAR/3 (failure* OR decompensat*)):ti
3	(HFref):ti,ab,kw OR (HFmrEF):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from Mar 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 26.03.2020

#	Suchfrage
1	"heart failure/therapy"[MeSH Major Topic]
2	((cardiac[ti] OR heart[ti] OR myocardial[ti]) AND (failure*[ti] OR decompensat*[ti]))
3	HFref[tiab] OR HFmrEF[tiab]
4	((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]))
5	(#2 OR #3) AND #4
6	#1 OR #5
7	(#6) 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 study[pt] OR validation study[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]))))))))))))
8	(#7) AND ("2015/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 26.03.2020

#	Suchfrage
1	heart failure[MeSH Major Topic]
2	((cardiac[ti] OR heart[ti] OR myocardial[ti]) AND (failure*[ti] OR decompensat*[ti]))
3	HFrEF[tiab] OR HFmrEF[tiab]
4	(#1 OR #2 OR #3)
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2015/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Al-Gobari M, Al-Aqeel S, Gueyffier F, Burnand B.** Effectiveness of drug interventions to prevent sudden cardiac death in patients with heart failure and reduced ejection fraction: an overview of systematic reviews. *BMJ Open* 2018;8(7):e021108.
2. **Beldhuis IE, Streng KW, Ter Maaten JM, Voors AA, van der Meer P, Rossignol P, et al.** Renin-Angiotensin system inhibition, worsening renal function, and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction: a meta-analysis of published study data. *Circ Heart Fail* 2017;10(2).
3. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz, Langfassung, 3. Auflage [online]. AWMF-Registernummer nvl-006. Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin; 2019. [Zugriff: 27.03.2020]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/herzinsuffizienz/herzinsuffizienz-3aufl-vers1-lang.pdf>.
4. **Burnett H, Earley A, Voors AA, Senni M, McMurray JJ, Deschaseaux C, et al.** Thirty years of evidence on the efficacy of drug treatments for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2017;10(1).
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V: Anlage 3 Erkrankungen mit besonderen Krankheitsverläufen im Katalog gem. § 116b Abs. 3 SGB V; zuletzt geändert am 15. Dezember 2011 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2011. [Zugriff: 27.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-576/ABK-RL_2011-12-15_WZ-Seite-38_39_43-45_63_rot.pdf.
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: 27.03.2020]. 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. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL); zuletzt geändert am 27. März 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 27.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1788/DMP-A-RL_2019-01-17_iK-2019-04-01.pdf.

8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Sacubitril/Valsartan [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 07.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-213/2016-06-16_Geltende-Fassung_Sacubitril_Valsartan_D-207.pdf.
9. **Hartmann C, Bosch NL, de Aragao Miguita L, Tierie E, Zytinski L, Baena CP.** The effect of ivabradine therapy on heart failure patients with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pharm* 2018;40(6):1443-1453.
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: 27.03.2020]. (NICE Guideline; Band 106). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng106/evidence/full-guideline-pdf-6538850029>.
11. **Pei H, Miao W, Xie WZ, Wang W, Zhao D, Su GH, et al.** Ivabradine improves cardiac function and increases exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Int Heart J* 2019;60(4):899-909.
12. **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.
13. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of chronic heart failure: A national clinical guideline [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2016. [Zugriff: 27.03.2020]. (SIGN Publication; Band 147). URL: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign147.pdf>.
14. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of chronic heart failure: SIGN 147 (2014) [online]. SIGN Publication: 3-year scoping report. Edinburgh (GBR): SIGN; 2019. [Zugriff: 27.03.2020]. URL: https://www.sign.ac.uk/assets/sign147_scoping_report.pdf.
15. **Stollberger C, Schneider B.** Concerns about the ESC heart failure guidelines. *Int J Cardiol* 2017;228:707-708.
16. **Tai C, Gan T, Zou L, Sun Y, Zhang Y, Chen W, et al.** Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on cardiovascular events in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17(1):257.
17. **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.
18. **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.

Anhang

Al Gobari M et al, 2018 [1].

Abbildung 1: Summary of characteristics of included studies of HF

Table 1 Summary of characteristics of included studies of HF (ordered by intervention)							
Author (year), country	Review type	Intervention/comparator	Population type; ejection fraction (%); NYHA	Study design n; participants n	Mean follow-up/range (months)	Authors' findings summary	AMSTAR score
Al-Gobari et al (2013), France ¹⁶	Systematic review and meta-analysis.	Beta-blockers/placebo; 'usual care'.	HF; <45% except one study <62%; I-IV.	RCTs n=30; n=24779.	Mean: 11.51.	Beta-blockers significantly reduced SCD, cardiovascular death and all-cause mortality.	6
Chatterjee et al (2013), USA ¹⁵	Systematic review and meta-analysis.	Beta-blockers/placebo; beta-blocker; 'usual care'.	HF; <45%; II-IV.	RCTs n=21; n=23 122.	Median: 12.	The study confirmed mortality benefits of BBs compared with placebo or usual care in HF with reduced ejection fraction.	8
Brophy et al (2001), Canada ¹⁷	Meta-analysis.	Beta-blockers/placebo; 'usual care'.	CHF; <45%; I-IV.	RCTs n=22; n=10 135.	Range: 3-23.	This study reported a reduction in mortality and morbidity in CHF.	4
Lee et al (2001), USA ¹⁸	Systematic review and meta-analysis.	Beta-blockers/placebo.	HF; <30%; II-III.	RCTs n=6; n=9335.	Range : 12-23.	The authors recommended use of beta-blockers in HF with reduced ejection fraction and NYHA II-III.	4
Bonnet et al (2000), USA ¹⁹	Meta-analysis.	Beta-blockers/placebo; 'usual care'.	HF; <45%; NA.	RCTs n=21; n=5849.	Median: 6.	Beta-blockers reduce total mortality by reducing pump failure and SCD events. Vasodilating beta-blockers have perhaps greater effects on overall mortality than non-vasodilating agents.	4
Heidenreich et al (1997), USA ²⁰	Meta-analysis.	Beta-blockers/placebo; 'usual care'.	HF; <30%; I-IV	RCTs n=17; n=3039.	Range: 3-24.	Beta-blockers significantly reduced all-cause mortality but showed a trend towards better reduction in non-SCD compared with SCD.	5
Le et al (2016), France ²¹	Systematic review and meta-analysis.	Anti-aldosterone/placebo; 'usual care'.	HF, post-MI; <40%→50%; I-IV.	RCTs n=25; n=19 333.	Range: 3-39.6.	In HF, antialdosterones or mineralocorticoid receptor blockers reduced SCD (subgroup analysis: 5 RCTs), all-cause mortality (subgroup analysis: 10 RCTs) and cardiovascular, all-cause and cardiovascular hospitalisation. Adverse effects (hyperkalaemia, degradation of renal function and gynaecomastia) were, however, significantly higher in the treated group compared with placebo.	7
Bapoje et al (2013), USA ²⁴	Systematic review and meta-analysis.	Antialdosterone/placebo; 'usual care'.	HF; <45%; I-IV.	RCTs n=8; n=11 875.	Range: 3-24.	Mineralocorticoid receptor antagonists (or aldosterone antagonists) reduced the risk of SCD in patients with left ventricular dysfunction.	8
Wei et al (2010), China ²²	Meta-analysis.	Antialdosterone/placebo; 'usual care'.	HF; <45%; NA.	RCTs n=6 (two are not double blind); n=00 000.	Range: 2-24.	Two ^{67,68} of the six included studies showed a significant reduction of SCD in the group of spironolactone versus placebo and the group of eplerenone versus placebo cited respectively.	5
Solomon et al (2016), USA ²³	Meta-analysis.	Sacubitril; valsartan/ACE-i.	HF; <30%; II-IV.	RCTs n=3; n=14 742.	Range: 6-27.	The authors concluded that combined neprilysin/RAS inhibition reduced all-cause mortality in HFEF.	7
Flather et al (2000), Canada ²⁵	Systematic review.	ACE-i/placebo.	CHF; post-MI <45%; NA.	RCTs n=5; n=12 763.	Range: 15-42.	This meta-analysis showed a lower risk of death in ACE-i treated group compared with placebo.	NA
Garg et al (1995), Canada ²⁴	Systematic review and meta-analysis.	ACE-i/placebo.	CHF; <45%; I-IV.	RCTs n=32; n=7 105.	Range: 3-42.	Overall, this study reported a significant reduction of total mortality (attributed mainly to less progressive HF deaths) and hospitalisation for worsening HF.	2

Table 1 Continued							
Author (year), country	Review type	Intervention/comparator	Population type; ejection fraction (%); NYHA	Study design n; participants n	Mean follow-up/range (months)	Authors' findings summary	AMSTAR score
Rain and Rada (2015), Chile ²⁶	Systematic review.	ARB/ACE-I.	HF; <45%–<35%; II–IV.	RCTs n=8; n=5201.	NA	The authors concluded that ARBs are probably as effective in mortality reduction as ACE-I with probably less withdrawal rate due to adverse effects.	NA
Heran <i>et al</i> (2012), Canada ^{27*}	Systematic review and meta-analysis (Cochrane).	ARB (or ARB+ACE-I)/ placebo; ACE-I.	HF; <40%; II–IV.	RCTs n=24; n=25 051.	Range: 1–49.5.	Compared with placebo or in addition to ACE-I, ARBs did not reduce all-cause mortality.	10
Shibata <i>et al</i> (2008), Canada ²⁸	Systematic review and meta-analysis	ARB/placebo; ACE-I.	HF; <40%; I–IV.	RCTs n=7; n=27 495.	Range: 11–41.	Compared with ACE-I or used in combination, ARBs provided no beneficial effects on mortality. A 17% reduction in hospitalisations was observed.	4
Lee <i>et al</i> (2004), USA ²⁹	Meta-analysis.	ARB/placebo; ACE-I.	CHF, AMI; <45%; II–IV.	RCTs n=24; n=38 080.	Range: 1–41.	Compared with ACE-I, ARBs do not differ in efficacy for reducing all-cause mortality in CHF and AMI patients.	7
Dimopoulos <i>et al</i> (2004), UK ³⁰	Meta-analysis.	ARB/placebo; ACE-I.	CHF; <40%; II–IV.	RCTs n=4; n=7666.	Mean: 31.	ARBs can be used to prevent events in ACE-I-treated HF patients who are not suitable for beta-blockers.	3
Jong <i>et al</i> (2002), Canada ³¹	Systematic review and meta-analysis.	ARB (or ARB+ACE-I)/ placebo ; ACE-I.	HF; <35%–<45%; II–IV.	RCTs n=17; n=12 469.	Range: 1–23.	The authors could not conclude any superiority of ARBs versus controls, stating this might be due to the use of ACE-I as a comparator or background treatment in the majority of included trials.	8
Rain and Rada (2017), Chile ²⁷	Systematic review.	Statins/placebo; 'usual care'.	HF; <45%; I–IV.	RCTs n=25; n=NR.	NA	The authors summarised that statins do not decrease mortality in chronic HF and might lead to a small reduction in hospital admissions for HF.	NA
Al-Gobari <i>et al</i> (2017), Switzerland ^{32*}	Systematic review and meta-analysis.	Statins/placebo; 'usual care'.	HF, ischaemic/non-ischaemic; NA; I–IV NA.	RCTs n=24; n=11 463.	Range: 1–46.8.	Statins do not significantly reduced SCD and all-cause mortality. They may or may not reduce hospitalisations due to worsening HF.	7
Bonsu <i>et al</i> (2015), Malaysia ³³	Meta-analysis.	Statins/placebo; 'usual care'.	HF; <45%; I–IV.	RCTs n=13; n=10 966.	Range: 3–46.8.	Lipophilic statins showed significant decrease in all-cause mortality, cardiovascular mortality and hospitalisation for worsening HF.	8
Wang <i>et al</i> (2014), China ³⁴	Meta-analysis.	Statins/placebo; 'usual care'.	HF; NA; NA.	RCTs n=6 (9: observational studies); n=10 016.	Range: 12–46.8.	The authors concluded that statins reduce SCD and all-cause mortality in HF.	5
Liu <i>et al</i> (2014), China ³⁵	Meta-analysis.	Statins/placebo; 'usual care'.	HF; <45%; I–IV.	RCTs n=13; n=15 322.	Range: 3–35.5.	The authors reported significant decrease in all-cause mortality but recommended cautious interpretation and further research.	7
Rahimi <i>et al</i> (2012), UK ³⁶	Meta-analysis.	Statins/placebo; 'usual care'.	HF, MI, primary prevention, diabetes, ACS, CHD; NA; NA.	RCTs n=37; n=155 020.		Statins have a modest effect on SCD but no substantial protective effect on ventricular arrhythmic events.	6
Zhang <i>et al</i> (2011), China ³⁶	Meta-analysis.	Statins/placebo; 'usual care'.	HF; <45%; I–IV.	RCTs n=13; n=10 447.	Range: 2–46.8.	This meta-analysis concluded of no difference between treatment groups but benefits may occur in some specific populations and with a specific statin.	7

Table 1 Continued							
Author (year), country	Review type	Intervention/comparator	Population type; ejection fraction (%); NYHA	Study design n; participants n	Mean follow-up/range (months)	Authors' findings summary	AMSTAR score
Xu <i>et al</i> (2010), China ³⁷	Meta-analysis.	Statins/placebo; 'usual care'.	HF; <45%; I–IV.	RCTs n=7; n=540.	Range: 3–31.	The authors suggested that atorvastatin treatment is effective and reduce all-cause mortality and hospitalisation for worsening HF.	6
Lipinski (2009), USA ³⁸	Meta-analysis.	Statins/placebo; 'usual care'.	HF; <45%; I–IV.	RCTs n=10; n=10 192.	Range: 3–47.	The authors stated that statins are safe and improve LVEF and decrease hospitalisation for worsening HF.	7
Levantsev <i>et al</i> (2007), Italy ³⁹	Meta-analysis.	Statins/placebo; 'usual care'.	Secondary prevention; NA; NA.	RCTs n=10; n=22 275.	Range: 6–73.2.	Statins were associated with a significant risk reduction for SCD (in secondary prevention settings).	3
Claro <i>et al</i> (2015), Chile ^{40*}	Systematic review and meta-analysis (Cochrane).	Amiodarone/placebo; 'usual care'.	Subanalysis: HF; NA; NA.	RCTs n=11; n=5006.	NA	In HF subpopulation, amiodarone showed a statistically significant reduction for SCD but not for all-cause mortality. Authors judged the quality of the evidence for the whole population (primary prevention) as low to moderate and for secondary prevention population as very low.	10
Santangeli <i>et al</i> (2012), USA ⁴²	Systematic review.	Amiodarone/placebo.	Cardiovascular disease; NA; NA.	NA	NA	Amiodarone has less favourable net clinical benefits for prophylaxis of SCD because of adverse effects.	5
Piccini <i>et al</i> (2009), USA ⁴³	Meta-analysis.	Amiodarone/placebo; 'usual care'.	HF, AMI; <45%; II–IV.	RCTs n=15; n=8522.	Range: 2–12.	In HF subpopulation, amiodarone showed a statistically significant reduction for SCD but not all-cause mortality.	7
ATMA Investigators (1997) ⁴⁴	Meta-analysis.	Amiodarone/placebo; 'usual care'.	Post-MI and CHF; 31%; NA.	NA	Range: 4.8–25.8.	Amiodarone reduced arrhythmic/sudden death in high-risk patients with recent MI or CHF. All-cause mortality decreased by 13%.	NA
Sim <i>et al</i> (1997), USA ⁴⁵	Meta-analysis	Amiodarone/placebo; 'usual care'.	Subgroup: HF; <45%; NA.	RCTs n=5; n=4125.	Range: 6–45.6.	Amiodarone reduced all-cause mortality in high SCD risk groups.	5
Das <i>et al</i> (2010), USA ⁴⁶	Narrative review.	Antiarrhythmics/placebo; 'usual care'.	Subgroup: HF; NA; NA.	NA	NA	Class I antiarrhythmic drugs (AADs) increased all-cause mortality and SCD in post-MI patients. Amiodarone (class III AADs) decreased or have neutral effect on SCD. Caution is warranted to outweigh risks of proarrhythmia and other adverse effects.	NA
Hilleman <i>et al</i> (2001), USA ⁴⁷	Narrative review.	Antiarrhythmics/placebo; 'usual care'.	HF; <45%; NA.	RCTs n=6; n=10 440.	Range: 6.5–45.	Beta-blockers (bisoprolol, carvedilol and metoprolol) reduced total mortality and SCD in HF. Class I antiarrhythmics increased mortality and SCD in a post hoc analysis of SPAF-I study. Amiodarone had mixed results, and dofetilide did not reduce mortality or SCD.	NA
Rizos <i>et al</i> (2012), Greece ⁴⁸	systematic review and meta-analysis.	Omega 3 Fatty acids/ placebo; 'usual care'.	Cardiovascular diseases; NA; NA.	RCTs n=20; n=68 680.	NA	Omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation were not associated with a lower risk of all-cause mortality or SCD.	8
Kotwal <i>et al</i> (2012), Australia ⁴⁹	Systematic review and meta-analysis.	Omega 3 Fatty acids/ placebo; 'usual care'.	Cardiovascular diseases, HF admissions; NA; NA.	RCTs n=20; n=62 851.	Range: 6–72.	The authors concluded that there is no clear effect on total mortality and sudden death outcomes.	7



Table 1 Continued

Author (year), country	Review type	Intervention/comparator	Population type; ejection fraction (%); NYHA	Study design n; participants n	Mean follow-up/range (months)	Authors' findings summary	AMSTAR score
Kwak <i>et al</i> (2012), Korea ⁵⁰	Meta-analysis.	Omega 3 fatty acids/placebo; 'usual care'.	Secondary prevention of cardiovascular disease; NA; NA.	RCTs n=14; n=20485.	NA	This meta-analysis concluded of insufficient evidence.	8
Chen <i>et al</i> (2011), China ⁵¹	Meta-analysis.	Omega 3 fatty acids/placebo; 'usual care'.	Cardiovascular disease; NA; NA.	RCTs n=10; n=33429.	NA	Omega-3 fatty acids did not appear to reduce SCD under guideline-adjusted treatment for CVD secondary prevention.	7
Marik <i>et al</i> (2009), USA ⁵²	Systematic review.	Omega t3 dietary supplements/placebo; olive oil; corn oil, sunflower oil; 'usual care'.	Cardiovascular disease; NA; NA.	RCTs n=11; n=39044.	Range: 12-55.2.	Dietary supplementation with omega-3 fatty acids reduced SCD and all-cause mortality.	4
Wang <i>et al</i> (2006), USA ⁵³	Systematic review.	n-3 Fatty acids/placebo/olive oil; corn oil, sunflower oil; 'usual care'.	Primary and secondary prevention; NA; NA.	RCTs n=12; n=32981.	Range: 12-48.	The authors concluded of a significant reduction in all-cause mortality and SCD with n-3 fatty acids from fish or fish oil supplements but not α -linolenic acid.	6

ACE-I, angiotensin-converting enzyme ACE inhibitors; ACS, acute coronary syndrome; AMI, acute myocardial infarction; AMSTAR, assessing the methodological quality of systematic reviews ; ARBs, angiotensin receptor blockers ; BBs, beta-blockers; HF, heart failure; CHD, coronary heart disease; CHF, Chronic heart failure; LVEF, left ventricular ejection fraction; MI, myocardial infarction; NR, not reported; NYHA, New York Heart Association classification ; RAS, renin-angiotensin system; RCTs, randomized clinical trials; SCD, sudden cardiac death; SPAF-I, stroke prevention atrial fibrillation study



Pei H et al, 2019 [11].

Abbildung 2: Basic characteristics of the Study

Table I. Basic Characteristics of the Study

Study	Year	Patients	Agents used	Ivabradine Dose	Follow-up duration
Komajda M	2017	CHF patients in NYHA classes II and III, in sinus rhythm, with HR \geq 70bpm, NT-proBNP \geq 220 pg/mL (BNP \geq 80 pg/mL) and LVEF \geq 45%.	ACEI and/or ARBs: 88.4%, Beta-blockers: 74.7%, MRAs: 31.6%, Diuretic (excluding MRAs): 58.9%, CCB: 37.9%	7.5-10 mg b.i.d.	8-month
			ACEI and/or ARBs: 85.7%, Beta-blockers: 73.8%, MRAs: 26.2%, Diuretic (excluding MRAs): 70.2%, CCB: 35.7%	0	
Sisakian H	2016	Patients in NYHA classes II and III with moderate to severe CHF and pseudonormal/restrictive type of diastolic dysfunction with LVEF \leq 40% and resting HR \geq 70 beats per minute (bpm) in sinus rhythm	MRAs: 96.3%, ACEI and/or ARBs: 85.2%, Beta-blockers: 81.5%, Diuretic: 77.8%, Digitalis: 25.9%	2.5-7.5 mg b.i.d.	3-month
			MRAs: 92.6%, ACEI and/or ARBs: 85.2%, Beta-blockers: 77.8%, Diuretic: 70.4%, Digitalis: 22.2%	0	
Tsutsui H	2016	Japanese patients resting HR \geq 75 bpm in sinus rhythm, CHF of NYHA class II or higher, LVEF \leq 35%, and under optimal, stable treatment according to the Japanese Guideline for Treatment of Chronic Heart Failure (JCS 2010).	Beta-blockers: 92.9%, ACEI and/or ARBs: 70.2%, Diuretic: 84.5%, MRAs: 54.8%, Digitalis: 9.5%	2.5-5 mg b.i.d.	2-month
			Beta-blockers: 92.9%, ACEI and/or ARBs: 71.4%, Diuretic: 76.2%, MRAs: 54.4%, Digitalis: 0%	0	
Abdel-Salam Z	2015	Patients with dilated cardiomyopathy of no apparent cause, LVEF $<$ 40%, NYHA class \geq II, sinus HR \geq 70 bpm, and symptomatic for at least 4 weeks.	Beta-blockers: 100%, ACEI: 100%, MRAs: 100%,	2.5-7.5 mg b.i.d.	3-month
			Beta-blockers: 100%, ACEI: 100%, MRAs: 100%,	0	
Kosmala W	2013	CHF patients with diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), exercise capacity $<$ 80%, E/e $>$ 13 after exercise, and NYHA class II or III.	ACEI and/or ARBs: 97%, Beta-blockers: 57%, Diuretic: 76%, CCB: 37%, Hypoglycemic: 40%	5 mg b.i.d.	7-day
			ACEI and/or ARBs: 97%, Beta-blockers: 52%, Diuretic: 67%, CCB: 39%, Hypoglycemic: 29%	0	
Volterrani M	2011	HF at least 12 months prior to selection, NYHA functional class II to III, and clinically stable for 3 weeks. Patients were either not receiving β -blockers or were receiving beta-blockers but in combination with a suboptimal dose of ACEI.	ACEI: 93%, Diuretic (excluding MRAs): 83%, Beta-blockers: 55%, MRAs: 45%, Cardiac glycosides: 36%, ARBs: 7%	5 mg b.i.d.	3-month
			ACEI: 100%, Diuretic (excluding MRAs): 84%, Beta-blockers: 58%, MRAs: 37%, Cardiac glycosides: 32%, ARBs: 3%	0	
Mansour S	2011	CHF patients with NYHA class III or IV and LVEF $<$ 40%, HR $>$ 70 bpm in sinus rhythm at rest, as measured on a 12-lead ECG performed after at least a 5-minute rest.	ACEI (% of target): 66.1 \pm 23.7%, Carvedilol (mg/day): 18.0 \pm 13.6	5-7.5 mg b.i.d.	3-month
			ACEI (% of target): 74.0 \pm 25.5%, Carvedilol (mg/day): 12.8 \pm 10.0	0	
Sarullo FM	2010	Patients with documented clinical signs and symptoms of heart failure, LVEF \leq 40%, NYHA classes II to III, and sinus rhythm with a resting HR $>$ 70 bpm were eligible to participate.	Diuretic: 100%, ACEI: 83.3%, Beta-blockers: 56.6%, Nitrates: 46.6%, Amiodarone: 23.3%	5 mg b.i.d.	3-month
			Diuretic: 96.6%, ACEI: 86.6%, Beta-blockers: 63.3%, Nitrates: 50.0%, Amiodarone: 20.0%	0	



Table I. Basic Characteristics of the Study (continued)

Study	Year	Patients	Agents used	Ivabradine Dose	Follow-up duration
Swedberg K	2010	CHF patients with resting HR > 70 bpm in sinus rhythm, as measured on 12-lead ECG after at least a 5-minute rest, with stable symptomatic CHF of 4 or more weeks' duration, a previous admission to a hospital for worsening heart failure within the previous 12 months, and LVEF < 35%.	Beta-blockers: 89%, Diuretic (excluding MRAs): 84%, ACEI: 79%, Antialdosterone: 61%, Cardiac glycosides: 22%, ARBs: 14%	2.5-7.5 mg b.i.d.	32-month
			Beta-blockers: 90%, Diuretic (excluding MRAs): 83%, ACEI: 78%, Antialdosterone: 59%, Cardiac glycosides: 22%, ARBs: 14%	0	
Fox K	2008	Patients with CAD, LVEF < 40% and an end-diastolic short-axis internal dimension of greater than 56 mm by ECG, resting HR > 60 bpm in sinus rhythm, heart failure for at least 3 months and appropriate conventional cardiovascular medication for at least 1 month.	ACEI and/or ARBs: 89%, Beta-blockers: 83%, Diuretic (excluding MRAs): 63%, Antialdosterone: 29%,	5-7.5 mg b.i.d.	24-month
			ACEI and/or ARBs: 90%, Beta-blockers: 84%, Diuretic (excluding MRAs): 63%, Antialdosterone: 30%,	0	

CHF indicates chronic heart failure; NYHA, New York Heart Association; b.i.d., twice a day; BNP, brain natriuretic peptide; LVEF, left ventricular ejection fraction; ECG, electrocardiogram; E/e, peak early diastolic mitral flow velocity/peak early diastolic mitral annular velocity; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitors, ARB, angiotensin receptor blocker; MRAs, mineralocorticoid receptor antagonists; CCB, calcium channel blocker; and CAD, coronary artery disease.

Burnett H et al., 2017 [4].

Abbildung 3: Study design and baseline patient characteristics of included RCTs

Trial/ Author year	Study design	# centers/ location	Study duration	N	Interventions	LVEF inclusion criteria	mean LVEF (%)	% male	mean age	NYHA class 1 (%)	NYHA class 2 (%)	NYHA class 3 (%)	NYHA class 4 (%)	duration of HF (months)	Ischaemic HF (%)	Prior MI (%)
CASSIS 1995 ¹	DB, MC, PC	18/ Czech and Slovak Rep	104 weeks	152 48 48	Spirapril Enalapril Placebo	≤40%	28%	83%	58	0%	25%	56%	19%	NR	70%	46%
CONSENSUS 1987 ²	DB, MC, PC	35/ Finland, Norway, Sweden	52 weeks	126 127	Enalapril Placebo	Reduced	NR	71%	70	0%	0%	0%	100%	NR	NR	48%
FEST 1995 ³	DB, MC, PC	42/ EU (8 countries)	12 weeks	155 153	Fosinopril Placebo	≤35%	26%	75%	63	0%	65%	36%	0%	NR	71%	NR
MHFT 1991 ⁴	DB, SC, PC	1/ Germany	2.7 years (median)	83 87	Captopril Placebo	≤35%	35%	78%	62	26%	50%	24%	0%	NR	58%	69%
SOLVD-prevent 1992 ⁵	DB, MC, PC	23/ US, Canada, Belgium	37.4 months (mean)	2111 2117	Enalapril Placebo	≤35%	28%	89%	59	0%	67%	33%	0%	NR	83%	80%
SOLVD-treat 1991 ⁶	DB, MC, PC	23/ US, Canada, Belgium	48 months	1285 1284	Enalapril Placebo	≤35%	25%	80%	61	11%	57%	30%	2%	NR	71%	66%
Beller 1995 ⁷	DB, MC, PC	12/ US	12 weeks	130 63	Lisinopril Placebo	<45%	28%	75%	60	0%	35%	56%	9%	36	NR	0%
Brown 1995 ⁸	DB, MC, PC	41/ US	24 weeks	116 125	Fosinopril Placebo	≤35%	25%	80%	62	0%	37%	54%	9%	NR	NR	NR
Chalmers 1987 ⁹	DB, MC, PC	13/ 10 countries	12 weeks	87 43	Lisinopril Placebo	<45%	NR	69%	58	0%	22%	65%	13%	45	NR	NR
Colfer 1992 ¹⁰	DB, MC, PC	22/ US	12 weeks	114 58	Benazepril Placebo	≤35%	25%	83%	62	0%	54%	45%	1%	48	56%	NR
Goldstein 1988 ¹¹	DB, SC, PC	NR/ NA	26 weeks	104 100	Captopril Placebo	≤40%	25%	82%	56	4%	85%	11%	1%	35	63%	NR



Lewis 1989 ¹²	DB, MC, PC	13/ AUS, EU, SA, NA, Africa (10 countries)	12 weeks	87 43	Lisinopril Placebo	NR	38%	NR	NR	0%	22%	64%	14%	48	NR	NR
Shettigar 1999 ¹³	DB, MC, PC	28/ US	12 weeks	102 104	Fosinopril Placebo	≤35%	24%	75%	62	0%	39%	52%	31%	NR	43%	34%
Veldhuisen 1999 ¹⁴	DB, MC, PC	25/ Ntherlnds, Germany, Belgium	12 weeks	182 62	Imidapril Placebo	<45%	34%	77%	61	0%	77%	23%	0%	35	63%	NR
SPICE 2000 ¹⁵	DB, MC, PC	270/ NA, EU	12 weeks	179 91	Candesartan Placebo	≤35%	27%	69%	66	0%	54%	41%	6%	NR	71%	62%
STRETCH 1999 ¹⁶	DB, MC, PC	86/ Germany, Czech Rep, Slovenia	12 weeks	633 211	Candesartan Placebo	30-45%	39%	69%	62	0%	81%	19%	0%	39	NR	NR
Mitrovic 2003 ¹⁷	DB, MC, PC	EU	12 weeks	174 44	Candesartan Placebo	≤40%	28%	85%	54	0%	61%	39%	0%	40	NR	NR
ELITE I 1997 ¹⁸	DB, MC	125/ US, SA, EU	48 weeks	352 370	Losartan Captopril	≤40%	30%	67%	73	0%	65%	34%	2%	NR	68%	50%
ELITE II 2000 ¹⁹	DB, MC	289/ NA, SA, EU	700 days	1578 1574	Losartan Captopril	≤40%	31%	70%	71	0%	52%	43%	5%	NR	79%	58%
REPLACE 2001 ²⁰	DB, MC	NR/ EU, Israel	12 weeks	301 77	Telmisartan Enalapril	<40%	26%	89%	64	0%	64%	36%	0%	NR	NR	69%
Dickstein 1995 ²¹	DB, MC	19/ Denmark, Finland, Norway, Sweden	8 weeks	108 58	Losartan Enalapril	≤35%	23%	78%	64	0%	0%	84%	16%	46	69%	63%
Lang 1997 ²²	DB, MC	16/ NA	12 weeks	78 38	Losartan Enalapril	≤45%	25%	78%	58	0%	47%	51%	2%	53	47%	NR
CIBIS III 2008 ²³	OL, MC	128/ EU and AUS and Tunisia	30 months	505 505	Bisoprolol Enalapril	≤35%	29%	68%	72	0%	49%	51%	0%	19	NR	49%
CARMEN 2004 ²⁴	DB, MC, PC	65/ EU	18 months	191 190 191	Carvedilol + Placebo Enalapril + Placebo Carvedilol + Enalapril	<40%	30%	81%	62	8%	65%	27%	0%	NR	67%	52%
CHARM-alternative 2003 ²⁵	DB, MC, PC	618/ NA, EU	3.5 years	1013 1015	Candesartan Placebo	≤40%	30%	68%	67	0%	48%	49%	4%	NR	68%	61%
HEAVEN 2002 ²⁶	DB, MC, PC	NR/ Sweden	12 weeks	70 71	Valsartan Enalapril	≤45%	NR	53%	67	0%	70%	30%	0%	47	43%	NR
RALES 1999 ²⁷	DB, MC, PC	195/ 15 countries	24 months (mean)	822 841	Spirolactone Placebo	≤35%	25%	73%	65	0%	0%	70%	29%	NR	54%	NR
Val-HeFT 2001 ²⁸	DB, MC, PC	302/ US, EU, Africa	23 months (mean)	2511 2499	Valsartan Placebo	<40%	27%	80%	63	0%	62%	36%	2%	NR	NR	NR
Hanroff 1999 ²⁹	DB, MC	4/ NR	6 months	16 17	Losartan Placebo	Reduced	26%	49%	61	NR	NR	NR	NR	NR	30%	NR
BEST 2008 ³⁰	DB, MC, PC	90/ US and Canada	3 years	1354 1354	Bucindolol Placebo	≤35%	23%	78%	60	0%	0%	92%	8%	37	42%	NR
CIBIS I 1994 ³¹	DB, MC, PC	NR/ EU	2 years	320 321	Bisoprolol Placebo	< 40%	17%	83%	60	0%	0%	95%	5%	38	54%	47%
CIBIS II 1999 ³²	DB, MC, PC	47/ Western and Eastern EU	1.3 years (mean)	1327 1320	Bisoprolol Placebo	≤35%	28%	81%	61	0%	0%	83%	17%	43	50%	NR
CELICARD 2000 ³³	DB, MC, PC	NR/ France, Poland	1 year	62 62	Celiprolol Placebo	<40%	26%	90%	57	0%	57%	43%	1%	NR	NR	40%
COPERNICUS 2001 ³⁴	DB, MC, PC	334/ NA, EU, AUS	28.7 months	1156 1133	Carvedilol Placebo	<25%	20%	79%	63	0%	NR	NR	NR	NR	67%	NR
ENECA 2005 ³⁵	DB, MC, PC	70/ NR	48 weeks	134 126	Nebivololol Placebo	≤35%	26%	73%	72	0%	49%	47%	5%	NR	NR	58%



MERIT-HF 1999 ²⁶	DB, MC, PC	14/ US, EU	18 months	1990 2001	Metroprolol Placebo	≤40%	28%	78%	64	0%	41%	55%	4%	NR	66%	49%
MERIT-HF (pilot) 1999 ²⁷	DB, MC, PC	NR	6 months	42 19	Metroprolol Placebo	≤40%	27%	75%	NR	0%	56%	41%	3%	NR	NR	NR
MIC 2000 ²⁸	DB, MC, PC	NR/ Germany, Sweden	6 months	26 26	Metroprolol Placebo	<40%	28%	71%	54	0%	58%	42%	0%	NR	NR	NR
MOCHA 1996 ²⁹	DB, MC, PC	NR/ US	6 months	261 84	Carvedilol Placebo	≤35%	23%	76%	60	0%	53%	60%	2%	57	52%	NR
PRECISE 1996 ⁴⁰	DB, MC, PC	31/ US	6 months	133 145	Carvedilol Placebo	≤35%	22%	73%	60	0%	40%	56%	4%	NR	52%	NR
SYMPOXYDEX 2004 ⁴¹	DB, MC, PC	NR/ France	6 months	28 22	Carvedilol Placebo	≤40%	26%	84%	59	0%	78%	22%	0%	NR	40%	NR
Cohn 1997 ⁴²	DB, MC, PC	42 / US	6 months	70 35	Carvedilol Placebo	<35%	22%	58%	60	0%	1%	86%	13%	49	45%	NR
Colucci 1996 ⁴³	DB, MC, PC	NR/ US	12 months	232 134	Carvedilol Placebo	≤35%	23%	85%	54	0%	85%	14%	0%	48	41%	NR
de Milliano 2002 ⁴⁴	DB, MC, PC	Netherlands	8 months	43 11	Metroprolol Placebo	<35%	25%	67%	65	0%	54%	46%	0%	NR	56%	NR
Dubach 2002 ⁴⁵	DB, PC	NR	1 year	13 15	Bisoprolol Placebo	<40%	26%	NR	58	0%	NR	NR	0%	NR	57%	NR
Krum 1995 ⁴⁶	DB, PC	NR/ US	14 weeks	33 16	Carvedilol Placebo	≤35%	16%	78%	55	0%	27%	63%	10%	NR	10%	NR
Packer 1996 ⁴⁷	DB, MC, PC	NR/ US	6/12 months	696 398	Carvedilol Placebo	≤35%	23%	77%	58	0%	53%	44%	3%	NR	NR	NR
Palazzuoli 2005 ⁴⁸	DB, PC	Italy	12 months	33 25	Carvedilol Placebo	<40%	32%	66%	71	0%	0%	57%	43%	NR	69%	NR
Palazzuoli 2005 ⁴⁹	DB, PC	Italy	12 months	32 27	Carvedilol Placebo	<40%	32%	64%	71	0%	0%	58%	42%	NR	69%	NR
Stum 2000 ⁵⁰	DB, SC, PC	1/ Austria	2 years	51 49	Atenolol + Enalapril Placebo + Enalapril (Candesartan, Enalapril, or Candesartan + Enalapril) + Metroprolol (Candesartan, Enalapril, or Candesartan + Enalapril) + Placebo	≤25%	17%	88%	52	0%	78%	20%	2%	NR	28%	NR
RESOLVD 2000 ^{51, 52}	DB, MC, PC	60/ NA, Italy	43 weeks	214 212	Atenolol + Enalapril Placebo + Enalapril (Candesartan, Enalapril, or Candesartan + Enalapril) + Metroprolol (Candesartan, Enalapril, or Candesartan + Enalapril) + Placebo	<40%	28%	82%	61	7%	69%	23%	1%	NR	69%	64%
CHARM-added 2003 ⁵³	DB, MC, PC	618/ NA, EU	3.5 years	1276 1272	Candesartan Placebo	≤40%	28%	79%	64	0%	24%	73%	0%	NR	62%	56%
AREA-IN CHF 2009 ⁵⁴	DB, MC, PC	46/ Italy	12 months	231 236	Canrenone Placebo	≤45%	40%	84%	63	0%	100%	0%	0%	NR	52%	NR
EMPHASIS-HF 2011 ⁵⁵	DB, MC, PC	278/ US, EU, AUS	3 years	1364 1373	Eplerenone Placebo	≤30%	26%	78%	69	0%	100%	0%	0%	58	69%	50%
Cicoira 2002 ⁵⁶	OL	Italy	12 months	54 52	Spirolactone Placebo	≤45%	33%	87%	62	NR	NR	NR	NR	NR	64%	NR
Vizzardi 2014 ⁵⁷	SB, SC, PC	1/Italy	44 months (mean)	65 65	Spirolactone Placebo	<40%	36%	NR	63	18%	82%	0%	0%	NR	NR	NR
PARADIGM-HF 2014 ⁵⁸	DB, MC	1043/ 46 countries	27 months (median)	4187 4212	Valsartan/ sacubitril Enalapril	≤40%	29%	78%	64	5%	70%	24%	1%	NR	60%	43%

Abbreviations: AUS = Australia; d = day(s); DB = double-blind; EU = Europe; heart failure = heart failure; MC = multicentre; mos = months; MI = myocardial infarction; NA = North America; NYHA = New York heart association; LVEF = left ventricular ejection fraction; mo = month(s); NR = not reported; OL = open label; PC = placebo controlled; SB = single blind; SC = single centre; US = United States; yrs = years; wk = week(s); yr = year(s)

