

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V) und

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

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

Vom 17. August 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dapagliflozin (Forxiga) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	13
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	14
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	15
2.4	Therapiekosten	15
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	17
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

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

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

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

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dapagliflozin (Forxiga) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.08.2023):

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dapagliflozin:

Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Empagliflozin (Beschluss vom 15. September 2022)

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

- Sacubitril/Valsartan (Beschluss vom 16. Juni 2016)
- Dapagliflozin (Beschluss vom 20. Mai 2021)
- Empagliflozin (Beschluss vom 6. Januar 2022)
- Vericiguat (Beschluss vom 3. März 2022)

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

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

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

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

Insgesamt ist die Evidenzlage für die Behandlung von Patientinnen und Patienten sowohl mit HFpEF als auch mit HFmrEF limitiert. Laut Leitlinienempfehlungen³ sollen bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF insbesondere die relevanten Komorbiditäten behandelt werden, und bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit HFmrEF wird eine Behandlung analog wie bei Patientinnen und Patienten mit HFrEF empfohlen.

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

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

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

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

In Übereinstimmung mit nationalen und internationalen Leitlinien erachtet der G-BA es als angezeigt, patientenindividuell und unter Berücksichtigung der Art und der Ausprägung der vorliegenden Komorbiditäten zu behandeln. Demnach wird als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome bestimmt.

In der zulassungs begründenden Studie für das neue Anwendungsgebiet wurde Dapagliflozin als Zusatz zur Standardtherapie verabreicht. Daher wird davon ausgegangen, dass Dapagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz bei HFpEF sowie HFmrEF eingesetzt wird. Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten in beiden Studienarmen optimal behandelt werden: es wird eine leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung der Herzinsuffizienz und Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt. Die adäquate Behandlung der Grunderkrankung sollte dabei anhand der Patientencharakteristika (beispielsweise HbA1c-Wert, Ödeme, Herzrhythmusstörungen, etc.) nachvollziehbar dokumentiert werden. Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel sind zu beachten; Abweichungen sind gesondert zu begründen.

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

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

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dapagliflozin wie folgt bewertet:

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

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

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

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

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

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

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

Unsicherheit der Studienpopulation

Durch die oben genannten Einschlusskriterien bezüglich der erhöhten NT-proBNP-Werte fand eine Selektion der infrage kommenden Studienteilnehmer statt, die bereits die Screeningphase durchlaufen hatten. Dies führte zu einer Einschränkung der Studienpopulation. Demnach wurden ca. 32 % der gescreenten Patientinnen und Patienten aufgrund der erforderlichen erhöhten NT-proBNP-Werte von einer Teilnahme an der Studie

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

ausgeschlossen, obwohl das zugelassene Anwendungsgebiet keine Limitationen in Bezug auf NT-proBNP-Werte vorsieht, so dass Dapagliflozin auch für diese Teilpopulation angezeigt gewesen wäre. In der Studie DELIVER wurden insbesondere Erwachsene mit chronischer Herzinsuffizienz und LVEF > 40 % untersucht, die erhöhte NT-proBNP-Werte aufwiesen. Dies deutet auf eine Patientenselektion mit prognostisch relevanten Faktoren für einen ungünstigen Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz hin.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Hinsichtlich der Grunderkrankungen handelt es sich bei der Studienpopulation um eine heterogene Population. Der als Hintergrundtherapie durchgeführten medikamentösen Therapie der Grunderkrankungen kommt bei der Bewertung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine besondere Bedeutung zu.

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

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

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

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

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

fand eine neu begonnene antidiabetische Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten oder DPP-4-Inhibitoren im Interventions- bzw. Vergleichsarm jeweils bei etwa 2 % der Studienteilnehmer statt.

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

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

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtmortalität und ergänzend dargestellt kardiovaskulärer Tod

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

Morbidität

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

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

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

über die Zeit bis zum ersten Ereignis führend. Für die ergänzend dargestellte Operationalisierung „inklusive wiederholter Ereignisse“ zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin gegenüber dem Vergleichsarm.

Gesamthospitalisierung

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

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

Myokardinfarkt und Schlaganfall

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

Renale Morbidität

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

- bestätigte anhaltende Reduktion der eGFR⁸ um $\geq 50\%$
- Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch eGFR < 45 ml/min/
1,73 m²

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

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

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

Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch eGFR < 45 ml/min/ 1,73 m²

Bei der Hälfte der Studienteilnehmer der Studie DELIVER betrug die eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m². Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes bei solch hohen Ausgangswerten der eGFR lässt sich nicht abschließend beurteilen. Darüber hinaus wird die Operationalisierung des Endpunktes unter Einbezug der Serum-Kreatinin-Werte zu Studienbeginn als nicht geeignet eingeschätzt, um hinreichend sicher für alle in der Studie DELIVER betroffenen Patientinnen und Patienten eine spürbare Verschlechterung ihrer Nierenfunktion abbilden zu können.

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

Gesundheitszustand

EQ-5D VAS

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

⁸ eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

PGIS

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

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

Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der Fragebogen KCCQ eingesetzt.

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

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

Nebenwirkungen

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

Gesamtraten

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

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

Spezifische UE

Harnwegsinfektion (UE) und Genitalinfektion (UE)

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

Diabetische Ketoazidosen

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUE)

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

COVID-19 (SUE)

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

Gesamtbewertung

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

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

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

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

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

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

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

⁹ LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

¹⁰ VHF: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern

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

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

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

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

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

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

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

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

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

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die frühe Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Dapagliflozin „zur Behandlung von Erwachsenen mit

einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) > 40 %“.

Für die hier zu betrachtende Patientenpopulation Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion HFpEF (LVEF > 50%) und mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion HFmrEF (LVEF > 40 bis 49 %) wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien sowie der Begleitsymptome vom G-BA bestimmt.

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

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

In der Kategorie Morbidität für die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ergibt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Dapagliflozin gegenüber dem Kontrollarm. Bei der Gesamthospitalisierung und den kardiovaskulären Morbiditätsendpunkten Myokardinfarkt und Schlaganfall zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

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

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

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

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

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

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

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Forxiga (Wirkstoff: Dapagliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Juli 2023):

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

2.4 Therapiekosten

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

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

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt. Die empfohlene Dosis von Empagliflozin beträgt 1 x täglich 10 mg.

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

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

Behandlungsdauer:

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

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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dapagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
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	239,26 €	2,00 €	0,00 €	237,26 €
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzung: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

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

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach

§ 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

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

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

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

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

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

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

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 10. Juli 2023 statt.

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

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Januar 2023	Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Juli 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juli 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Juli 2023 1. August 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. August 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII und Anlage XIIa AM-RL

Berlin, den 17. August 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken