

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dapagliflozin (Forxiga[®] 5 und 10 mg Filmtabletten)

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.11.2020

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 1.1 Administrative Informationen | 7 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 8 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 10 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie | 12 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 14 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 25 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung..... | 28 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 33 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 7 |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 7 |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 8 |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 10 |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 11 |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 12 |
| Tabelle 1-7: Ergebnisse auf Endpunktebene..... | 14 |
| Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) | 18 |
| Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 27 |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) | 27 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 29 |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) | 30 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ACE | Angiotensin-Converting-Enzym |
| ARB | Angiotensin-Rezeptorblocker |
| ARNI | Angiotensinrezeptor-Nepriylisin-Inhibitor |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| BMI | Body Mass Index |
| CV | Kardiovaskulär |
| Dapa | Dapagliflozin |
| EQ-VAS | Euro Quality of Life - visuelle Analogskala |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HF | Herzinsuffizienz (Heart Failure) |
| HFpEF | Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion |
| HFrfEF | Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion |
| HR | Hazard Ratio |
| KCCQ | Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire |
| KI | Konfidenzintervall |
| MRA | Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist |
| MWD | Mittelwertdifferenz |
| NYHA | New York Heart Association |
| OSS | Overall Summary Score |
| PGIC | Patient Global Impression of Change |
| PGIS | Patient Global Impression of Severity |
| PT | Preferred Term |
| RR | Relatives Risiko |
| SMD | Standardisierte Mittelwertdifferenz |
| SoC | Standard of Care |
| SOC | System Organ Class |
| SUE | Schwerwiegendes UE |
| TSS | Total Symptom Score |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| | |
|-----|--------------------------------|
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |
|-----|--------------------------------|

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|--|----------------------------------|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | AstraZeneca GmbH |
| Anschrift: | Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|------------------------------------|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | AstraZeneca AB |
| Anschrift: | SE – 151 85 Södertälje Schweden |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--|---|
| Wirkstoff: | Dapagliflozin |
| Handelsname: | Forxiga® |
| ATC-Code: | A10BX09 |
| Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer | 36988 |
| Pharmazentralnummer (PZN) | PZN 10330224 PZN 10330218 PZN 16033349 PZN 10330193 PZN 10330230 PZN 10330201 |
| ICD-10-GM-Code | I11.0, I13.0, I13.2, I42.0- I42.8, I42.80, I42.88, I42.9, I43.0*-I43.2* ^a , I43.8* ^a , I50.0, I50.01, I50.03- I50.05, I50.1, I50.12- I50.14, I50.19, I50.9, I51.5, I51.7 |
| Alpha-ID | I26758, I26759, I100249, I26760, I95421, I26761, I76245, I98161, I26774, I100182, I101636, I101256, I101594, I26778, I101301, I95422, I67841, I101574, I75083, I74880, I94548, I101637, I101220, I95423, I101596, I26958, I26955, I26956, I117649, I126062, I129634, I26957, I30784, I26370, I26373, I24393, I24391, I24392, I26371, I26372, I26961, I125482, I26962, I94866, I118556, I119045, I129650, I125932, I129242, I125934, I125936, I118557, I118558, I130161, I118711, I26965, I26966, I31824, I13809, I117466, I26963, I26964, I82028, I118015, I65151, I118746, I69615, I13808, I31825, I13804, I81709, I65152, I65153, I13807, I17618, I13805, I13806, I74314, I82765, I118825, I86831, I74395, I110047, I110418, I26967, I26968, I110048, I95398, I95400, I74398, I118579, I86547, I75553, I108911, I119449, I118593, I118594, I119399, I69257, I130174, I118578, I26969, I117687, I117650, I117683, I117674, I117209, I118597, I119400, I119401, I117651, I64005, I64802, I17268, I17264, I74356, I17265, I17260, I17263, I17262, I17269, I17261, I64803, I95792, I17267, I86836, I120217, I120213, I120218, I120212, I120214, I120215, I120216, I25763, I95425, I98629, I27014, I27015, I98628, |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| | |
|---|--|
| | <p>I111490, I98630, I27017, I74462, I80929, I20554, I20551, I111589, I80879, I111184, I27020, I20550, I20552, I20553, I109344, I95759, I27013, I94550, I94629, I27016, I27019, I120209, I120205, I120210, I120204, I120206, I120207, I120208, I27021, I66313, I86156, I27018, I27012, I95429, I110280, I110246, I110325, I74558, I111605, I111653, I111604, I86844, I86842, I86841, I86845, I86846, I85584, I86146, I3869, I115729, I86837, I27315, I67441, I3868, I97858, I111046, I67442, I69494, I111448, I3870, I3873, I3867, I3872, I109644, I3871, I15927, I15933, I72167, I114647, I15942, I110014, I110245, I15932, I15934, I15935, I15945, I83035, I94551, I25630, I111018, I25629, I25627, I67443, I70549, I15929, I74924, I15923, I15926, I75987, I15928, I15944, I15948, I15941, I15940, I78415, I15943, I15936, I116344, I15922, I67444, I70521, I15930, I80476, I15947, I67445, I15924, I15938, I15939, I70489, I70550, I67446, I70551, I110800, I82994, I15925, I15946, I72168, I15937, I95359, I94774, I73993, I82995, I73981, I83038, I111331, I111048, I69206, I69210, I68986, I95426, I17444, I19348, I85589, I94799, I95368, I19350, I68169, I70569, I74298, I26391, I89811, I97982, I95761, I26393, I26390, I74498, I80933, I19351, I68167, I68170, I74357, I26389, I26394, I68987, I26395, I68168, I19342, I26388, I69495, I70570, I75696, I74358, I75695, I74501, I26392, I80996, I19349, I26396, I77521, I85590, I69407, I80396, I69709, I16401, I110311, I110310, I69710, I14304, I14302, I69923, I110802, I116552, I14303, I19344, I73147, I14305, I18149, I74359, I18132, I14306, I14301, I25652, I25650, I25649, I25651, I19343, I20436, I21863, I14308, I108075, I14307</p> |
| <p>a: Sternschlüsselnummern dürfen nicht als alleinige Schlüsselnummern verwendet werden, sondern immer nur zusammen mit einer anderen primären Schlüsselnummer; die primäre Schlüsselnummer wird in diesem Fall durch ein angehängtes Kreuz gekennzeichnet. Die primären Schlüsselnummern für I43.0*-I43.2*, I43.8* sind A36.8†, E85.-†, E63.9†, sowie M10.0-† und E05.-†; Vgl. hierzu: https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/zusatz-04-anleitung-zur-verschlusselung.htm sowie https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/block-i30-i52.htm#I43</p> <p>Für die vorliegenden ICD-10-GM-Codes mit Sternschlüsselnummern sind derzeit keine Alpha-ID's hinterlegt. Vgl. hierzu: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Alpha-ID Version 2021, Stand: 02.10.2020</p> | |

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier^a |
|--|--------------------------------------|---|
| Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion | 03.12.2020 | A |
| a: Angabe „A“ bis „Z“. | | |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--|
| „Forxiga 5mg ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus in Ergänzung zu Insulin bei Patienten mit einem BMI ≥ 27 kg/m ² , wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert.“ | 20.03.2019 |
| „Forxiga 5mg/10mg ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung <ul style="list-style-type: none">• als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.• zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes.“ | 12.11.2012 |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b |
|--|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. | Optimierte Standardtherapie ^c 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>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p> <p>c: Eine optimierte Standardtherapie umfasst gemäß aktueller deutscher S3-Leitlinie sowie DMP-Richtlinie in der Regel eine Basistherapie mit einem Angiotensin-Converting-Enzym-(ACE)-Hemmer, einem Beta-Blocker, ggf. einem Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA) sowie ggf. einer symptomatischen diuretischen Behandlung; des Weiteren werden zusätzlich oder alternativ (u. a. bei Unverträglichkeit oder Nicht-Ansprechen) auch Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB), Sacubitril/Valsartan, Ivabradin und/oder Digitalisglykoside empfohlen.</p> | | |

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2016-B-069) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fand am 27. Juli 2016 statt.

In seinem Schreiben vom 16.06.2020 hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse konkretisiert. Der Einsatz von Sacubitril/Valsartan wurde gemäß den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Leitlinienempfehlungen ergänzt. Als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde vom G-BA 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 festgelegt. AstraZeneca folgt dieser Festlegung des G-BA.

Auf Basis des heutigen Standes der medizinischen Erkenntnisse und der entsprechenden Empfehlungen der Leitlinien werden im vorliegenden Dossier sämtliche zugelassenen und empfohlenen Arzneimittel zur Verbesserung der Prognose der Herzinsuffizienz (ACE-Hemmer, ARB, MRA, Sacubitril/Valsartan, Beta-Blocker und Ivabradin) sowie auch Arzneimittel zur Symptomverbesserung (Diuretika und Digitalisglykoside) von der formulierten zVT als umfasst betrachtet. Die benannten Behandlungsoptionen sind allesamt Teil der patientenindividuell optimierten und leitliniengerechten Behandlung der Herzinsuffizienz.

Die im Rahmen der DAPA-HF Studie vorliegende Hintergrundtherapie bildet die vom G-BA definierte zVT basierend auf aktuellen Leitlinienempfehlungen vollumfänglich ab: In der DAPA-HF Studie war die Hintergrundtherapie für alle Studienteilnehmer eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie (SoC) gemäß relevanten Leitlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten sowie bei Bedarf des Typ-2-Diabetes. Die Hintergrundtherapie konnte innerhalb der Studie in beiden Behandlungsgruppen gemäß lokalen Therapiestandards unter Berücksichtigung der individuellen Disposition des Patienten angepasst werden. Die Studienbehandlung erfolgte entweder mit Dapagliflozin oder entsprechendem Placebo, jeweils zusätzlich zu SoC. Somit entspricht die Studie dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Dapagliflozin und ermöglicht einen direkten Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zVT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Für die Ermittlung des Zusatznutzens wurde die Studie DAPA-HF herangezogen, eine doppelblinde, placebokontrollierte randomisierte Phase-3-Studie, in der Dapagliflozin in Ergänzung zu einer patientenindividuellen Standard-Hintergrundtherapie der Herzinsuffizienz (SoC) im Vergleich zu Placebo+SoC untersucht wurde. Die Auswertung und Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Ergebnisse der Gesamtstudie.

Tabelle 1-7: Ergebnisse auf Endpunktebene

| Endpunkt | Dapa+SoC vs. Placebo+SoC Effektschätzer [95%-KI] | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|--------------------------|
| Mortalität | | |
| Gesamtmortalität | HR: 0,83 [0,71; 0,97] | Beträchtlich (Beleg) |
| CV-Tod | HR: 0,82 [0,69; 0,98] | Beträchtlich (Beleg) |
| Kardiovaskuläre Morbidität | | |
| CV-Tod oder Herzinsuffizienz-Hospitalisierung oder notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz | HR: 0,74 [0,65; 0,85] | Erheblich (Beleg) |
| Herzinsuffizienz-Hospitalisierung | HR: 0,70 [0,59; 0,83] | Erheblich (Beleg) |
| Notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz | HR: 0,43 [0,20; 0,90] | Beträchtlich (Beleg) |
| Tod aus jeglicher Ursache, Herzinsuffizienz-Hospitalisierung oder notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz | HR: 0,75 [0,66; 0,85] | Erheblich (Beleg) |
| CV-Tod oder Herzinsuffizienz-Hospitalisierung | HR: 0,75 [0,65; 0,85] | Erheblich (Beleg) |
| Tod aus jeglicher Ursache oder Herzinsuffizienz-Hospitalisierung | HR: 0,75 [0,66; 0,85] | Erheblich (Beleg) |
| Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik, mit anhaltender Therapieintensivierung | HR: 0,74 [0,63; 0,87] | Beträchtlich (Beleg) |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt | Dapa+SoC vs. Placebo+SoC Effektschätzer [95%-KI] | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--|---|
| Renale Morbidität | | |
| Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels | HR: 0,55 [0,38; 0,80] | Beträchtlich (Beleg) |
| Hospitalisierung | | |
| Hospitalisierung aus jeglichem Grund | RR: 0,88 [0,82; 0,95] | Beträchtlich (Beleg) |
| Neudiagnose von Typ-2-Diabetes | | |
| Patienten mit einer Neudiagnose von Typ-2-Diabetes bei Patienten ohne Typ-2-Diabetes zu Studienbeginn | RR: 0,69 [0,51; 0,94] | Beträchtlich (Beleg) |
| PGIC und PGIS | | |
| Patienten ohne Verschlechterung im PGIS | RR: 1,04 [1,01; 1,08] | Gering (Beleg) |
| EQ-VAS | | |
| EQ-VAS | MWD: 0,83 [0,08; 1,58] SMD ^a : 0,07 [0,01; 0,13] | Vorteil, nicht klinisch relevant |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| KCCQ-OSS ^b | MWD: 1,87 [1,08; 2,66] | Zusatznutzen wird von den Responder-Analysen abgeleitet |
| KCCQ-TSS ^b | MWD: 2,09 [1,27; 2,91] | |
| KCCQ-OSS (Verbesserung um 5 Punkte) | RR: 1,08 [1,02; 1,14] | Beträchtlich (Beleg) |
| KCCQ-OSS (Verschlechterung um 5 Punkte) | RR: 0,83 [0,76; 0,92] | Beträchtlich (Beleg) |
| KCCQ-TSS (Verbesserung um 5 Punkte) | RR: 1,08 [1,03; 1,14] | Beträchtlich (Beleg) |
| KCCQ-TSS (Verschlechterung um 5 Punkte) | RR: 0,85 [0,78; 0,94] | Beträchtlich (Beleg) |
| Unerwünschte Ereignisse | | |
| Gesamtrate UE | RR: 0,95 [0,91; 0,99] | Vorteil, nicht klinisch relevant |
| Gesamtrate SUE | RR: 0,90 [0,84; 0,96] | Beträchtlich (Beleg) |
| Gesamtrate SUE unter Ausschluss von Folgekomplikationen ^c | RR: 0,90 [0,83; 0,99] | Beträchtlich (Beleg) |
| Gesamtrate schwerer UE | RR: 0,87 [0,79; 0,96] | Beträchtlich (Hinweis) |
| Gesamtrate schwerer UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen ^c | RR: 0,86 [0,76; 0,99] | Beträchtlich (Hinweis) |
| UE, die zum Tod führen | RR: 0,86 [0,74; 0,99] | Gering (Beleg) |
| Schwerwiegende renale Ereignisse | RR: 0,59 [0,39; 0,87] | Beträchtlich (Beleg) |
| Schwere renale Ereignisse | RR: 0,57 [0,36; 0,91] | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt | Dapa+SoC vs. Placebo+SoC Effektschätzer [95%-KI] | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|--------------------------------------|
| UE, die mit der Gefahr der Amputation einer unteren Extremität einhergehen | RR: 1,29 [1,03; 1,63] | Kein klinisch relevanter Unterschied |
| SUE nach SOC und PT | | |
| SOC: Herzerkrankungen | RR: 0,82 [0,74; 0,91] | Beträchtlich (Beleg) |
| PT: Herzinsuffizienz | RR: 0,75 [0,64; 0,87] | Erheblich (Beleg) |
| PT: Tachykardie ventrikulär | RR: 0,63 [0,41; 0,96] | Gering (Beleg) |
| SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | RR: 0,65 [0,47; 0,90] | Beträchtlich (Beleg) |
| SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege | RR: 0,66 [0,47; 0,92] | Beträchtlich (Beleg) |
| PT: Akute Nierenschädigung | RR: 0,50 [0,30; 0,82] | Beträchtlich (Beleg) |
| <p>a: Falls weder eine etablierte Irrelevanzschwelle für den Gruppenmittelwertunterschied noch Responder-Analysen vorlagen, wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD, Hedges' g) zur Beurteilung der klinischen Relevanz herangezogen.</p> <p>b: Analyse über den kompletten Studienverlauf. Der LS Mean wird pro Behandlungsarm über alle Visiten berechnet.</p> <p>c: Folgekomplikationen, die innerhalb der Wirksamkeitsanalysen zu dem primären kardiovaskulärem Endpunkt, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder zu den sekundären und explorativen renalen Endpunkten adjudiziert wurden, wurden im Rahmen dieser Analysen ausgeschlossen, um eine sinnhafte Interpretation der UE ohne Doppelzählungen zu ermöglichen.</p> | | |

In der DAPA-HF Studie zeigt sich in der Nutzenkategorie Mortalität für Dapagliflozin eine statistisch signifikante, bisher nicht erreichte Reduktion der **Gesamtmortalität** sowie der **kardiovaskulären Mortalität**. Die DAPA-HF Studie ist die bis dato einzige Studie bei symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, in der alle aktuell zugelassenen Therapieoptionen einer patientenindividuell optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz gemäß Protokollvorgaben erlaubt waren, und in der eine Reduktion der Gesamtmortalität gezeigt werden konnte.

Der Mortalitätsvorteil zugunsten von Dapagliflozin zeigte sich dabei unabhängig von der Art der Hintergrundtherapie der Patienten.

Für die Endpunkte **Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz**, sowie **Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik mit anhaltender Therapieintensivierung**, konnte jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin gezeigt werden. Die aktuelle S3-Leitlinie nennt die Reduktion der Rate an Krankenhauseinweisungen sowie die Hemmung der Progression der Erkrankung als wesentliche Therapieziele bei der Behandlung der Herzinsuffizienz. Vor dem Hintergrund, dass die Herzinsuffizienz die häufigste Einzeldiagnose für Krankenhauseinweisungen in Deutschland darstellt, und diese nachweislich das Mortalitätsrisiko in den Folgemonaten erhöht, stellt die durch Dapagliflozin gezeigte Risikoreduktion für Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen eine bisher nicht erreichte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Überdies zeigten sich Vorteile hinsichtlich einer Verringerung von notfallmäßigen Arztkontakten aufgrund von Herzinsuffizienz sowie hinsichtlich einer Verschlechterung der Krankheitssymptomatik, die eine Therapieintensivierung nach sich zog. Dies stellt eine patientenrelevante Verbesserung im Sinne einer Verlangsamung der Progression der Erkrankung dar.

Zudem konnte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die patientenberichtete Krankheits-Symptomatik, gemessen anhand des validierten krankheitsspezifischen Fragebogens Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dapagliflozin gezeigt werden:

Sowohl für den KCCQ-Overall Summary Score (OSS) als auch für den KCCQ-Total Symptom Score (TSS) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin.

Die anhand des KCCQ vom Patienten bewertete Herzinsuffizienz-Symptomatik umfasst u. a. Atemnot, Ödeme, Herzrasen, Herzrhythmusstörungen und schnelle Erschöpfung. Diese Symptome nimmt der Patient direkt wahr. Die Vorteile zugunsten von Dapagliflozin sind aufgrund der Schwere der Erkrankung und Symptomatik und der damit verbundenen Einschränkungen aller körperlichen Aktivitäten und der Belastbarkeit der Patienten besonders relevant. Die durch Dapagliflozin gezeigte, statistisch signifikante Verbesserung der Krankheits-Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität adressiert, zusätzlich zur Reduktion der Gesamtsterblichkeit sowie der Reduktion der Herzinsuffizienz-bedingten Krankenhauseinweisungen, ein weiteres wichtiges Therapieziel gemäß deutschen und internationalen Leitlinien.

Überdies zeigten sich für weitere Morbiditätsendpunkte der DAPA-HF Studie statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin, u. a.:

- Renale Morbidität (Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels)
- Hospitalisierung aus jeglichem Grund
- Neudiagnose von Typ-2-Diabetes
- Patient Global Impression of Severity (PGIS)

Hervorzuheben ist weiterhin, dass im Rahmen der Sicherheitsanalysen unter Dapagliflozin statistisch signifikant seltener unerwünschte Ereignisse (UE), insbesondere schwerwiegende UE (SUE), schwere UE, sowie schwerwiegende und schwere renale Ereignisse beobachtet wurden. Das insgesamt deutlich geringere Risiko für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen durch Dapagliflozin+Standardtherapie (SoC) im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie allein zeigt sich im Übrigen unabhängig von der Überlegenheit in den Endpunkten Mortalität und Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz: Für die SUE-Analysen unter Ausschluss von Krankheits-Folgekomplikationen, zu denen u. a. auch Hospitalisierungs- und Todesereignisse zählen, zeigt sich weiterhin eine statistisch signifikante Überlegenheit.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt konnte für Dapagliflozin somit eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der Mortalitätsendpunkte, der Rate an Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen und einer damit einhergehenden weiteren Verschlechterung der Herzinsuffizienz, sowie eine Verbesserung hinsichtlich der patientenberichteten Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie allein, bei gleichzeitig deutlich verringertem Risiko von unerwünschten Ereignissen, gezeigt werden.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|--|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. | Ja |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. | | |

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Mortalität

Für die **Gesamtmortalität** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapa+SoC (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,83 [0,71; 0,97]). In der DAPA-HF Studie verstarben über den medianen Beobachtungszeitraum von 18 Monaten im Dapa+SoC-Arm 276 Patienten (11,6%) und 329 Patienten (13,9%) im Placebo+SoC-Arm. Dies entspricht einer 17%igen relativen Risikoreduktion und einer NNT von 45. Der Effekt von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dapagliflozin konnte zusätzlich zu einer patientenindividuell optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz gezeigt werden: Zu Baseline erhielten rund 94% der Patienten der DAPA-HF Studie einen ACE-Hemmer oder ARB, 96% der Patienten erhielten einen Betablocker, und 71% der Patienten wurden mit MRA behandelt.

Auch für den **kardiovaskulären (CV) Tod** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapa+SoC (HR [95% KI]: 0,82 [0,69; 0,98]). Ein Ereignis trat bei 227 Patienten (9,6%) im Dapa+SoC-Arm und bei 273 Patienten (11,5%) im Placebo+SoC-Arm auf. Dies entspricht einer 18%igen relativen Risikoreduktion und einer NNT von 52.

Die Hauptdiagnose Herzinsuffizienz ist in Deutschland für die meisten Sterbefälle in Krankenhäusern verantwortlich. Die 5-Jahres-Mortalität der Herzinsuffizienz liegt bei etwa 50%. Angesichts dieser schlechten Prognose sind die in der Studie DAPA-HF gezeigten statistisch signifikanten Vorteile hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens und die Verringerung des Risikos für den kardiovaskulären Tod durch Dapagliflozin von hoher therapeutischer Relevanz, insbesondere da diese Vorteile bei Patienten mit bereits individuell optimierter Standardtherapie gezeigt wurden. Der Effekt von Dapagliflozin hinsichtlich der Mortalitätsreduktion konnte dabei auch unabhängig von der Hintergrundtherapie gezeigt werden. Die Ergebnisse der DAPA-HF Studie zum Effekt von Dapagliflozin auf die Mortalitätsendpunkte stellen eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

Für die **Gesamtmortalität** und den **CV-Tod** ergibt sich jeweils ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Morbidität

Kardiovaskuläre Morbidität

Für die **Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz** ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**. Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen stellen schwerwiegende Ereignisse dar, insbesondere da sie mit einer drastischen Verschlechterung der Gesamtprognose und der krankheitsbezogenen Symptomatik der Patienten einhergehen. Studien belegen, dass Patienten nach einer Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ein ca. 4,5-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko in den Folgemonaten aufweisen.

Prognostisch relevant sind hierbei auch wiederkehrende Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz, für die bei Patienten mit Herzinsuffizienz ein erhöhtes Risiko vorliegt: Laut Literatur werden etwa 25% der Patienten innerhalb von 30 Tagen nach Entlassung erneut stationär eingewiesen. In der DAPA-HF Studie war der Anteil an Patienten mit wiederkehrenden Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz in der Dapa+SoC-Gruppe niedriger als in der Placebo+SoC-Gruppe: bei 3,0% der Patienten im Dapa+SoC-Arm, bzw. 4,0% der Patienten im Placebo+SoC-Arm wurden wiederkehrende Hospitalisierungen beobachtet. Im Placebo+SoC-Arm mussten Patienten dabei bis zu siebenmal aufgrund einer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Herzinsuffizienz hospitalisiert werden. Mit jeder Re-Hospitalisierung verschlechtert sich die Prognose der Patienten weiter.

Insgesamt ist die Reduktion der Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen (sowohl einmalige als auch wiederkehrende Ereignisse) unter Dapagliflozin von hoher klinischer Relevanz für die Patienten, da sich hierdurch sowohl die krankheitsbezogene Symptomatik als auch die Prognose der Patienten verbessert.

Auch für **notfallmäßige Arztkontakte aufgrund von Herzinsuffizienz zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von Dapa+SoC**. In der DAPA-HF Studie trat bei 0,4% der Patienten der Dapa+SoC-Gruppe und bei 1,0% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf (HR [95%-KI]: 0,43 [0,20; 0,90]; p-Wert: 0,0213). Die Ereignisse mussten gemäß Studienprotokoll hinsichtlich der Symptomatik von vergleichbarer Schwere sein wie auch solche Ereignisse, die zur Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz geführt haben: Der Patient musste unter neuen oder verschlechterten Symptomen leiden, die Verschlechterung musste durch körperliche Untersuchungen und/oder einen Laborbefund objektiv nachgewiesen sein, und es musste eine Behandlung der sich verschlechternden Herzinsuffizienz-Symptomatik erforderlich sein. Die unter Dapagliflozin gezeigte Reduktion dieser Ereignisse stellt gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung eine Abschwächung schwerwiegender Symptome dar. Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für den **primären kombinierten Endpunkt der DAPA-HF Studie, CV-Tod oder Herzinsuffizienz-Hospitalisierung oder notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz**, ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**. Für den kombinierten primären Endpunkt konnte bereits ab Tag 28 der Studie ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Patienten der Dapa+SoC-Gruppe gezeigt werden. Dies unterstreicht zusätzlich den Zusatznutzen einer Therapie mit Dapa+SoC.

Für den Endpunkt **Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik mit anhaltender Therapieintensivierung** ergibt sich ebenfalls ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Dieser Endpunkt ist direkt patientenrelevant, da sich die Verschlechterung des Gesundheitszustands sowohl durch die verstärkten Symptome als auch durch die Notwendigkeit einer Therapieintensivierung manifestiert und so direkt vom Patienten wahrgenommen wird und sein Alltagsleben unmittelbar beeinträchtigt.

Für die im Rahmen der Nutzendimension zur kardiovaskulären Morbidität erfassten Endpunkte der DAPA-HF Studie konnte somit eine deutliche Verlangsamung der Krankheitsprogression durch die zusätzliche Gabe von Dapagliflozin zur Standardtherapie gezeigt werden.

Renale Morbidität

Chronische Niereninsuffizienz ist eine häufige Komorbidität der Herzinsuffizienz und ist mit einem erhöhten Risiko für Hospitalisierungen, kognitiven Beeinträchtigungen, verringerter Lebensqualität oder frühzeitigem Tod assoziiert. Für den renalen Endpunkt der DAPA-HF Studie hinsichtlich einer **Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels** zeigte sich ein

statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapa+SoC. Das Serum-Kreatinin ist ein laboranalytischer Parameter der Nierenfunktion. Die Verdopplung des Serum-Kreatinin steht für eine deutliche Verschlechterung der Nierenfunktion. Für diesen Endpunkt ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Der Behandlungsvorteil hinsichtlich der renalen Ereignisse zeigt sich zudem durch die Beobachtung, dass auch die Hospitalisierungen aufgrund der System Organ Class (SOC) Erkrankungen der Nieren und Harnwege (2,1% vs. 3,3%) und auch für die SUE Preferred Term (PT) akute Nierenschädigung (1,0% vs. 1,9%) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin gezeigt werden konnten.

Hospitalisierung

Eine Krankenhauseinweisung stellt für den Patienten eine einschneidende Maßnahme. Hinzu kommt, dass der Grund für eine Hospitalisierung in aller Regel eine deutliche Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ist. Bei 33,1% der Patienten der Dapa+SoC-Gruppe und bei 37,4% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe trat ein UE auf, welches zur Hospitalisierung führte oder den Krankenhausaufenthalt verlängerte. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapa+SoC (Relatives Risiko [RR] [95%-KI]: 0,88 [0,82; 0,95]; p-Wert: 0,0015). Für die **Hospitalisierungen aus jeglichem Grund** ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Neudiagnose von Typ-2-Diabetes

Patienten mit Typ-2 Diabetes und Herzinsuffizienz haben ein erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen und eine deutlich erhöhte Mortalität im Vergleich zu Patienten mit Herzinsuffizienz ohne Diabetes. Die Neudiagnose eines Typ-2 Diabetes stellt einen wichtigen Prognosefaktor für den Verlauf einer chronischen Herzinsuffizienz dar und wird in internationalen Leitlinienempfehlungen berücksichtigt.

Bei 4,9% der Patienten der Dapa+SoC-Gruppe und bei 7,1% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe, die zu Baseline keinen Typ-2-Diabetes aufwiesen, wurde während der Studie ein Typ-2 Diabetes neu diagnostiziert. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapa+SoC (RR [95% KI]: 0,69 [0,51; 0,94]; p-Wert: 0,0200). Für den Endpunkt **Neudiagnose von Typ-2-Diabetes bei Patienten ohne Typ-2-Diabetes zu Studienbeginn** ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ)

Der KCCQ ist ein validierter krankheitsspezifischer Fragebogen zur Selbsteinschätzung der Lebensqualität durch den Patienten in der Indikation Herzinsuffizienz. Der KCCQ-OSS umfasst die Domänen körperliche Einschränkung, Symptome (Häufigkeit und Schwere), soziale Einschränkung und psychische Lebensqualität und ergibt ein umfassendes Bild der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten. Der KCCQ-TSS beschreibt zusätzlich die Häufigkeit und die Schwere der Symptome (Knöchelschwellungen, Ermüdung und Atemnot sowie die Häufigkeit der Notwendigkeit, mit erhöhtem Oberkörper zu schlafen), welche vom Patienten unmittelbar wahrgenommen werden und den Alltag erheblich beeinträchtigen können. Die allgemein anerkannte, validierte Mindestrelevanzschwelle für KCCQ-Veränderungen beträgt 5 Punkte.

Sowohl für den **KCCQ-OSS** als auch für den **KCCQ-TSS (jeweils Anteil an Patienten mit Verbesserung und Anteil an Patienten mit Verschlechterung um 5 Punkte)** zeigten sich **statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapa+SoC (KCCQ-OSS, Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um 5 Punkte: RR [95%-KI]: 1,08 [1,02; 1,14]; Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung um 5 Punkte: RR [95%-KI]: 0,83 [0,76; 0,92])**. Im Dapa+SoC-Arm trat eine Verbesserung um 5 Punkte bei 1129 Patienten (50,5%) auf, im Placebo+SoC-Arm bei 1010 Patienten (45,7%). Eine Verschlechterung um 5 Punkte trat bei 507 Patienten (22,7%) im Dapa+SoC-Arm und bei 607 Patienten (27,5%) im Placebo+SoC-Arm auf. Für Dapagliflozin konnte in der DAPA-HF Studie im Mittel eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KCCQ) gegenüber Baseline gezeigt werden, während im Vergleich dazu Komponenten der zVT, z. B. der Angiotensinrezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNI) Sacubitril/Valsartan in der Studie PARADIGM-HF, im Mittel eine Verschlechterung der Lebensqualität (KCCQ) gegenüber Baseline gezeigt haben. Die Verbesserung der patientenberichteten Krankheits-Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Dapagliflozin ist, auch vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, von ebenfalls hoher Therapierelevanz. Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Dapagliflozin**.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Die Studie DAPA-HF zeigt in der Endpunktkategorie „Unerwünschte Ereignisse“ hinsichtlich der Gesamtraten (SUEs, schwere UEs) einen konsistenten Vorteil zugunsten von Dapa+SoC auf. Die statistisch signifikanten Vorteile hinsichtlich der SUE und schweren UE zeigen sich auch nach Ausschluss der krankheitsbezogenen Folgekomplikationen.

Hinsichtlich der **Gesamtrate SUE** trat bei 37,8% der Patienten der Dapa+SoC-Gruppe und bei 42,0% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe ein Ereignis auf (RR [95%-KI]: 0,90 [0,84; 0,96]; p-Wert: 0,0027). Unter **Ausschluss der in den Wirksamkeitsendpunkten bereits erfassten Krankheitskomplikationen** zeigt sich für die SUE ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapa+SoC (RR [95% KI]: 0,90 [0,83; 0,99]; p-Wert: 0,0252).

Auch für die **schweren UE** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapa+SoC (RR [95%-KI]: 0,87 [0,79; 0,96]; p-Wert: 0,0050). Bei 23,3% der Patienten der Dapa+SoC-Gruppe und bei 26,7% der Patienten der Placebo+SoC-Gruppe trat ein Ereignis auf. Unter **Ausschluss der in den Wirksamkeitsendpunkten bereits erfassten Krankheitskomplikationen** zeigt sich für die **schweren UE** ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapa+SoC (RR[-95%-KI]: 0,86 [0,76; 0,99]; p-Wert: 0,0327).

Die Vorteile hinsichtlich der Reduktion der SUE zeigen sich auch bei renalen UE von besonderem Interesse, sowie für eine Reihe von klinisch relevanten SUE nach SOC und PT. Bei den schwerwiegenden (RR [95% KI]: 0,59 [0,39; 0,87]; p-Wert: 0,0080) sowie schweren renalen Ereignissen (RR [95% KI]: 0,57 [0,36; 0,91]; p-Wert: 0,0172) von besonderem Interesse zeigen sich jeweils statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapa+SoC.

Schwerwiegende renale Ereignisse traten bei 1,6% der Patienten im Dapa+SoC-Arm bzw. bei 2,7% der Patienten im Placebo+SoC-Arm auf. **Schwere renale Ereignisse** traten bei 1,2% der Patienten im Dapa+SoC-Arm bzw. 2,1% der Patienten im Placebo+SoC-Arm auf.

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), 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), sowie für die **SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** (RR [95%-KI]: 0,65 [0,47; 0,90]; p-Wert: 0,0096) zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapa+SoC. Das Ausmaß des abgeleiteten Zusatznutzens ist hierbei in vielen Fällen mindestens beträchtlich.

Den im Rahmen der Sicherheitsanalysen gezeigten Vorteilen bei den UE, die für die zusätzliche Gabe von Dapagliflozin zu einer optimierten Standardtherapie gezeigt werden konnten, stehen **keine patientenrelevanten Nachteile** entgegen. Die Behandlung mit Dapagliflozin ist gut verträglich. Die statistisch signifikante Reduktion der SUE und schweren UE konnte auch bei Vermeidung einer Doppelzählung von solchen Ereignissen gezeigt werden, die bereits in den Endpunktkategorien ‚Mortalität‘ und ‚Morbidity‘ erfasst sind. In der Gesamtschau der UE ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Dapagliflozin.

Gesamtfazit

In der Studie DAPA-HF zeigen sich für Patienten innerhalb der Indikation Herzinsuffizienz relevante Vorteile einer Behandlung mit Dapagliflozin hinsichtlich der Reduktion der Gesamtmortalität und des CV-Todes von beträchtlichem Ausmaß. Zudem zeigen sich erhebliche Vorteile hinsichtlich der Reduktion von Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen, einschließlich auch wiederholter Krankenhauseinweisungen, deren statistisch signifikante Reduktion durch Dapagliflozin insbesondere vor dem Hintergrund der bei dieser schweren Erkrankung hohen negativen prognostischen Bedeutung Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierungen besonders hervorzuheben sind. Beträchtliche Vorteile zugunsten von Dapagliflozin zeigen sich überdies hinsichtlich der patientenberichteten Krankheits-Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des validierten Fragebogens KCCQ. Ein Vorteil konnte sowohl für die Verbesserung der Herzinsuffizienz-Symptomatik als auch für die Vermeidung der Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik nachgewiesen werden. Der gezeigte Vorteil hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist insbesondere auch angesichts des schweren Krankheitsbildes und der damit einhergehenden Beeinträchtigungen des täglichen Lebens von hoher therapeutischer Relevanz.

Weiterhin zeigen sich Vorteile zugunsten von Dapagliflozin bei der CV-Morbidity (notfallmäßige Arztkontakte, Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik), den renalen Parametern (Zeit bis zur Verdopplung des Serum-Kreatinin-Spiegels, schwerwiegende und schwere renale Ereignisse, PT akute Nierenschädigung), sowie der Neudiagnose von Typ-2-Diabetes als prognoserelevante Komorbidity von Patienten mit Herzinsuffizienz.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Behandlung mit Dapagliflozin war - im Einklang mit früheren Ergebnissen aus Studien mit Dapagliflozin - gut verträglich. Für keinen der in der DAPA-HF Studie untersuchten Sicherheits-Endpunkte zeigte sich ein relevanter nachteiliger Effekt unter Dapagliflozin. Insbesondere für SUE, schwere UE und eine Reihe von klinisch relevanten SUE nach SOC und PT konnten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapa+SoC gegenüber der zVT Placebo+SoC gezeigt werden.

Die Herzinsuffizienz ist eine fortschreitende Erkrankung, deren Symptomatik sich kontinuierlich und für die Patienten spürbar verschlechtert, die mit einer deutlichen Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergehen kann und die mit einem hohen Risiko für einen vorzeitigen Tod assoziiert ist. Patienten, die bereits eine optimierte Standardbehandlung der Herzinsuffizienz und ihrer Komorbiditäten erhalten, profitieren durch die zusätzliche Gabe von Dapagliflozin von einer deutlichen Reduktion der Gesamtsterblichkeit. Auch die Krankheitsprogression verlangsamt sich, was sich in der Studie - neben dem Effekt auf die Mortalität - insbesondere auch in dem erheblich geringeren Risiko Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierungen, welche ihrerseits auch wieder prognoseverschlechternd sind, manifestiert. Unter Dapagliflozin konnten außerdem eine verbesserte patientenberichtete Krankheitssymptomatik und eine verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität, bei gleichzeitig deutlich seltener auftretenden unerwünschten Ereignissen, vor allem auch deutlich weniger schwerwiegenden und schweren unerwünschten Ereignissen, gezeigt werden.

Dies stellt in der Gesamtschau eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für die Behandlung mit Dapagliflozin ergibt sich daher insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist das Herz aufgrund einer ventrikulären Funktionsstörung unfähig, die Peripherie ausreichend mit Blut zu versorgen. Abhängig vom Stadium der Erkrankung berichten die Patienten über Dyspnoe bei Belastung oder in Ruhe, Blass- oder Blauverfärbung der Lippen und Nagelbetten, Ödeme vorwiegend an Knöcheln und Unterschenkeln, schnelle Gewichtszunahme durch Wassereinlagerungen, nächtlichen Harndrang, Herzrasen, Herzrhythmusstörungen oder niedrigen Blutdruck. Aufgrund des progredienten Charakters ist die Herzinsuffizienz mit einem mehrfach erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden: etwa 50% der mit Herzinsuffizienz diagnostizierten Menschen sterben innerhalb von 5 Jahren.

Die Einstufung der Erkrankung erfolgt nach der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Bei verminderter Pumpfunktion ist der linke Ventrikel nicht in der Lage, die erforderliche Menge Blut während der Systole auszuwerfen; man spricht von einer Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF). Bei Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF) wird die Kammer aufgrund von myokardialer Steifigkeit und diastolischer Dysfunktion nicht ausreichend mit Blut gefüllt. Trotz Ejektionsfraktion im normalen Bereich und scheinbar erhaltenem Ausstoß ist die Kapazität des Herzens nicht ausreichend, um den Bedarf des Körpers zu decken.

Die Zielpopulation gemäß Zulassung ergibt sich aus der Fachinformation von Forxiga®:

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

Die für dieses Dossier relevante Zielpopulation auf Basis der DAPA-HF Studie umfasst Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, in der Dapagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuell optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten, sowie bei Bedarf des Typ-2-Diabetes, verglichen wurde. Diese entspricht vollumfänglich der in der Zulassung von Forxiga® definierten Population.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Herzinsuffizienz ist eine chronisch progrediente Erkrankung mit hoher Sterblichkeit und Morbidität. Zudem beeinträchtigt sie die gesundheitsbezogene Lebensqualität, u. a. durch die starke Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit und die Verschlechterung der Symptomatik. Die Herzinsuffizienz-Symptomatik ist häufig gekennzeichnet von Atemnot, Ödemen, Herzrasen, Herzrhythmusstörungen und einer generell schnellen Erschöpfung durch die Verschlechterung der Pumpfunktion des Herzens.

Im Verlauf der Erkrankung steigt überdies das Risiko einer stationären Behandlung aufgrund kardialer Dekompensation, und Patienten mit Herzinsuffizienz werden häufig mehrfach hospitalisiert. Die Notwendigkeit für häufige, wiederholte Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz verdeutlicht den progredienten Charakter der Erkrankung. Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen sind assoziiert mit einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko sowie einer kostenintensiven stationären medizinischen Versorgung.

In der DAPA-HF Studie (NCT03036124) konnten bei Patienten mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion statistisch signifikante, deutliche und konsistente Effekte durch die zusätzliche Gabe von Dapagliflozin zu einer optimierten Standardtherapie gegenüber der zusätzlichen Gabe von Placebo zu einer optimierten Standardtherapie gezeigt werden, unabhängig vom Bestehen oder Nicht-Bestehen eines Diabetes mellitus. Damit ist die DAPA-HF Studie gleichzeitig die bis dato einzige Studie bei symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion, in der alle aktuell zugelassenen Therapieoptionen einer patientenindividuell optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz gemäß Protokollvorgaben erlaubt waren. Die Phase-3-Studie DAPA-HF zeigte dabei deutliche Vorteile einer zusätzlichen Einnahme von Dapagliflozin in allen vier für die Nutzenbewertung maßgeblichen Endpunktkategorien, d. h. einer reduzierten Mortalität (einschließlich der Gesamtmortalität), einer verringerten Morbidität (insbesondere für Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen und Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik), einer insgesamt besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sowie in Bezug auf ein geringeres Risiko (insbesondere auch schwerer und schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse. Mit Dapagliflozin steht damit nicht nur eine Therapie mit Überlebensvorteil, sondern auch eine neue prognoseverbessernde Therapieoption zur Verfügung.

Es ergibt sich in der Gesamtschau aller Studienergebnisse ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|------------------------|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. | 2.061.697 - 2.273.000 |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|------------------------|---|--|---|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. | Gesamte Zielpopulation | Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen | 2.061.697-2.273.000 |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. | Dapagliflozin (Forxiga®): 542,66 € |
| | | Zu bewertendes Arzneimittel – günstigste und teuerste Kombinationstherapien^{b, c} |
| | | <i>Variante 1:</i> 1.105,51 € - 1.898,91 € Dapagliflozin + Diuretika (Furosemid + Chlortalidon bzw. Piretanid + Hydrochlorothiazid) + ACE-Hemmer (Perindopril bzw. Captopril) + Betablocker (Bisoprolol bzw. Carvedilol) + MRA (Spironolacton bzw. Eplerenon) + Ivabradin |
| | | <i>Variante 2:</i> 1.155,82 € - 1.933,61 € Dapagliflozin + Diuretika (Furosemid + Chlortalidon bzw. Piretanid + Hydrochlorothiazid) + ARB (Candesartan bzw. Losartan) + Betablocker (Bisoprolol bzw. Carvedilol) + MRA (Spironolacton bzw. Eplerenon) + Ivabradin |
| | | <i>Variante 3:</i> 2.951,33 € - 3.657,78 € Dapagliflozin + Diuretika (Furosemid + Chlortalidon bzw. Piretanid + Hydrochlorothiazid) + ARNI (Sacubitril/Valsartan) + Betablocker (Bisoprolol bzw. Carvedilol) + MRA (Spironolacton bzw. Eplerenon) + Ivabradin |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Darstellung der Kombinationstherapien leitet sich aus dem aktuellen Behandlungsalgorithmus der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz sowie der Nationalen VersorgungsLeitlinie zur Chronische Herzinsuffizienz ab (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2.2).</p> <p>c: Gemäß den Empfehlungen der aktuell gültigen Leitlinien sind neben der Monotherapie mit ACE-Hemmer oder ARB oder ARNI zudem Dualtherapien mit ACE-Hemmer oder ARB oder ARNI und Betablockern sowie Triplet-Therapien mit ACE-Hemmer oder ARB oder ARNI und Betablockern und MRA zur Behandlung der Herzinsuffizienz angezeigt. Die abgebildeten Kombinationen (Variante 1, 2 und 3) stellen die größtmöglichen Kombinationsvarianten der medikamentösen Therapie gemäß aktuell gültiger Leitlinienvorgaben dar und decken somit die umfangreichsten Behandlungsoptionen für Herzinsuffizienz-Patienten ab. Laut aktueller Zulassung von Dapagliflozin (Forxiga®) ist jede Kombinationsmöglichkeit Teil des Anwendungsgebietes, die kleinstmögliche Kombination wäre demnach ACE-Hemmer + Dapagliflozin (Forxiga®).</p> | | |

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------------------|---|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. | Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption | | |
| | | Perindopril ^b | Gesamte Zielpopulation | 47,30 € |
| | | Captopril ^b | | 134,25 € |
| | | Angiotensinrezeptorblocker (ARB) – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption | | |
| | | Candesartan ^b | Gesamte Zielpopulation | 97,62 € |
| | | Losartan ^b | | 77,73 € + 91,21 € = 168,94 € |
| | | Betablocker – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption | | |
| | | Bisoprolol ^b | Gesamte Zielpopulation | 48,58 € |
| | | Carvedilol ^b | | 165,27 € |
| | | Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA) – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption | | |
| | | Spironolacton ^b | Gesamte Zielpopulation | 94,95 € |
| | | Eplerenon ^b | | 604,11 € |
| | | Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNI) – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption | | |
| | | Sacubitril/Valsartan (Entresto [®]) | Gesamte Zielpopulation | 1.893,12 € |
| | | If-Kanalblocker – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption | | |
| | | Ivabradin ^b | Gesamte Zielpopulation | 280,31 € |
| | | Diuretika - Schleifendiuretika – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption | | |
| | | Furosemid ^b | Gesamte Zielpopulation | 42,38 € |
| | | Piretanid ^b | | 62,96 € |
| | | Diuretika –Thiazide – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption | | |
| | | Chlortalidon ^b | Gesamte Zielpopulation | 49,38 € |
| | | Hydrochlorothiazid ^b | | 109,35 € |
| | | Diuretika - kaliumsparend – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption (=MRA) | | |
| | | Spironolacton ^b (Siehe MRA) | Gesamte Zielpopulation | (Siehe MRA) |
| Eplerenon ^b (Siehe MRA) | (Siehe MRA) | | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------|-----------------|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| | | <i>Digitalisglykoside^c – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption</i> | | |
| | | Digitoxin ^b | Gesamte Zielpopulation | 43,07 € |
| | | Digoxin ^b | | 78,24 € |
| | | Zweckmäßige Vergleichstherapie – günstigste und teuerste Kombinationstherapien^{d, e} | | |
| | | <i>Variante 1:</i> ACE-Hemmer (Perindopril bzw. Captopril) + Betablocker (Bisoprolol bzw. Carvedilol) + Diuretika (Furosemid + Chlortalidon bzw. Piretanid + Hydrochlorothiazid) + MRA (Spironolacton bzw. Eplerenon) + Ivabradin | Gesamte Zielpopulation | 562,85 € - 1.356,25 € |
| | | <i>Variante 2:</i> ARB (Candesartan bzw. Losartan) + Betablocker (Bisoprolol bzw. Carvedilol) + Diuretika (Furosemid + Chlortalidon bzw. Piretanid + Hydrochlorothiazid) + MRA (Spironolacton bzw. Eplerenon) + Ivabradin | | 613,17 € - 1.390,95 € |
| | | <i>Variante 3:</i> ARNI (Sacubitril/Valsartan) + Betablocker (Bisoprolol bzw. Carvedilol) + Diuretika (Furosemid + Chlortalidon bzw. Piretanid + Hydrochlorothiazid) + MRA (Spironolacton bzw. Eplerenon) + Ivabradin | | 2.408,67 € - 3.115,13 € |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|-----------------|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Festbetrag</p> <p>c: Digitalisglykoside, wie Digoxin oder Digitoxin, sind gemäß den aktuellen Leitlinien nur als zusätzliches Reservemittel angesehen, wenn die Patienten trotz optimaler Therapie im Stadium III-IV bleiben. Demnach wird das Digitalisglykosid als on top-Therapie zu den jeweiligen Kombinationsvarianten dargestellt.</p> <p>d: Die Darstellung der Kombinationstherapien leitet sich aus dem aktuellen Behandlungsalgorithmus der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz sowie der Nationalen VersorgungsLeitlinie zur Chronische Herzinsuffizienz ab (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2.2).</p> <p>e: Gemäß den Empfehlungen der aktuell gültigen Leitlinien sind neben der Monotherapie mit ACE-Hemmer oder ARB oder ARNI zudem Dualtherapien mit ACE-Hemmer oder ARB oder ARNI und Betablockern sowie Triplet-Therapien mit ACE-Hemmer oder ARB oder ARNI und Betablockern und MRA zur Behandlung der Herzinsuffizienz angezeigt. Die abgebildeten Kombinationen (Variante 1, 2 und 3) stellen die größtmöglichen Kombinationsvarianten der medikamentösen Therapie gemäß aktuell gültiger Leitlinienvorgaben dar und decken somit die umfangreichsten Behandlungsoptionen für Herzinsuffizienz-Patienten ab.</p> | | | | |

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Dapagliflozin wird einmal täglich in der zugelassenen Wirkstärke (5 mg oder 10 mg Dapagliflozin) verabreicht. Die empfohlene Dosierung liegt bei 10 mg Dapagliflozin einmal täglich. In der DAPA-HF Studie wurde Dapagliflozin zusammen mit anderen Herzinsuffizienz-Therapien angewendet.

Basierend auf der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4). Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit Dapagliflozin bei der Behandlung der Herzinsuffizienz bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR <30 mL/min).

Bei Patienten mit leichter oder moderater Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen. Wenn diese gut vertragen wird, kann die Dosis auf 10 mg erhöht werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dapagliflozin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis <18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Dapagliflozin ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile.

Besondere Warnhinweise bestehen für Patienten mit Nierenfunktionsstörung, Leberfunktionsstörung, Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels und/oder Hypotonie, diabetische Ketoazidose, Fournier-Gangrän, Harnwegsinfektionen, ältere Patienten (≥ 65 Jahre), Amputation der unteren Gliedmaßen, Urin-Laborauswertungen und Lactose.

Erfahrungen mit Dapagliflozin bei Patienten mit NYHA-Klasse IV sind begrenzt.

Über die routinemäßigen Risikominimierungsmaßnahmen hinaus, d. h. über die Angaben in der Produktinformation plus die Routine-Pharmakovigilanz hinaus, wurden keine weiteren Aktivitäten zur Risikominimierung für notwendig erachtet. Forxiga[®] unterliegt der Verschreibungspflicht.