

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dapagliflozin (Forxiga® 5 und 10 mg Filmtabletten)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

*Zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen
Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bei
erwachsenen Patienten*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	57
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	60
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	60
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	62
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	69
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	69
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	78
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	84
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	97
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	104
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	110
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	111
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	112
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	115
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	115
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	129
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	129
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	130
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	131
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	131
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	132
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	133

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 134

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Definition der Herzinsuffizienz mit erhaltener (HFpEF), mäßiggradig eingeschränkter (HFmrEF) und reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)	21
Tabelle 3-2: Klassifikation bei Herzinsuffizienz nach NYHA	22
Tabelle 3-3 Übersicht der Behandlungsmodalitäten von HFrEF	25
Tabelle 3-4: Verteilung der Erkrankungshäufigkeiten 2010 nach Altersklassen und Geschlecht.....	33
Tabelle 3-5: Jahresprävalenz und -inzidenz 2010 nach Altersklassen und Geschlecht standardisiert	33
Tabelle 3-6: Diagnoseprävalenz der Herzinsuffizienz im Zeitraum 2009–2017 mit Prävalenz nach Geschlecht roh und altersstandardisiert (Holstiege et al., 2018)	34
Tabelle 3-7: NYHA-Klassen (I vs. II-IV)-Aufteilungen	36
Tabelle 3-8: ICD-10-GM-Codes zur Erfassung der Patienten mit Herzinsuffizienz	38
Tabelle 3-9: Ableitung der Zielpopulation	41
Tabelle 3-10: Abschätzung der Prävalenz der Herzinsuffizienz (mit reduzierter und mit erhaltener Ejektionsfraktion) in Abhängigkeit vom Alter basierend auf ICD-10-GM-Kodierungen gemäß Aufgreifkriterien für Kohorte A (Schritte 1 bis 6) für das Jahr 2017, Frauen und Männer, gesamt.....	42
Tabelle 3-11: Abschätzung der Prävalenz der Herzinsuffizienz (mit reduzierter und mit erhaltener Ejektionsfraktion) in Abhängigkeit vom Alter basierend auf ICD-10-GM-Kodierungen gemäß Aufgreifkriterien für Kohorte B (Schritte 1 bis 6) für das Jahr 2017, Frauen und Männer, gesamt.....	43
Tabelle 3-12: Abschätzung der Prävalenz der Herzinsuffizienz (mit reduzierter und mit erhaltener Ejektionsfraktion) gemäß Aufgreifkriterien für die Kohorten A und B basierend auf den dafür definierten ICD-10-GM-Kodierungen (Schritte 1 bis 6) für das Jahr 2017, sowie für die Herzinsuffizienz-Patienten aus Schritt 4 (ohne Einschränkung auf Vorbehandlung und ohne Ausschluss einer chronischen Nierenerkrankung)	45
Tabelle 3-13: ICD-10-GM Codes zur Zuordnung der NYHA-Stadien.....	45
Tabelle 3-14: Prävalenz der Herzinsuffizienz in der GKV auf der Basis von Kohorte A , Anzahl der spezifisch und nicht-spezifisch kodierten Patienten in der GKV (N in GKV)	46
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten mit Herzinsuffizienz in der GKV, basierend auf Kohorte A (Obergrenze), nach Umverteilung der unspezifisch kodierten Patienten.....	46
Tabelle 3-16: Gesamtprävalenz der Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz unabhängig von der Ejektionsfraktion (NYHA-Klassen II-IV) in den verschiedenen Kohorten	47
Tabelle 3-17: Prävalenz der Herzinsuffizienz aus unterschiedlichen Quellen	48
Tabelle 3-18: Übersicht zu publizierten Studien zu Verteilungen nach LVEF-Funktion	52
Tabelle 3-19: Prävalenz der symptomatischen HFrEF in der GKV	53

Tabelle 3-20: Abschätzung der Inzidenz der Herzinsuffizienz (mit reduzierter und mit erhaltener Ejektionsfraktion) gemäß Aufgreifkriterien für die Kohorten A und B basierend auf den dafür definierten ICD-10-GM-Kodierungen (Schritte 1 bis 6) für das Jahr 2017, sowie für die Herzinsuffizienz-Patienten aus Schritt 4 (ohne Einschränkung auf Vorbehandlung und ohne Ausschluss einer Nierenfunktionsstörung)	54
Tabelle 3-21: Abschätzung der Inzidenz der symptomatischen Herzinsuffizienz (mit reduzierter und mit erhaltener Ejektionsfraktion) gemäß Aufgreifkriterien für die Kohorten A und B basierend auf den dafür definierten ICD-10-GM-Kodierungen (Schritte 1 bis 6), NYHA-Klassen II-IV; für das Jahr 2017	54
Tabelle 3-22: Bundesweite rohe sowie alters- und geschlechtsstandardisierte Diagnoseprävalenz der Herzinsuffizienz pro Kalenderjahr im Zeitraum 2009-2017 in der Studienpopulation, außerdem Prävalenz nach Geschlecht roh und altersstandardisiert, beruhend auf bundesweiten krankenkassenübergreifenden vertragsärztlichen Abrechnungsdaten (Holstiege et al., 2018).....	56
Tabelle 3-23: Prognose der Prävalenz der symptomatischen HFrEF in Deutschland	57
Tabelle 3-24: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	57
Tabelle 3-25: Symptomatische Patienten mit HFrEF in der GKV und in der deutschen Bevölkerung	59
Tabelle 3-26: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	60
Tabelle 3-27: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-28: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	74
Tabelle 3-29: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	79
Tabelle 3-30: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	84
Tabelle 3-31: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT	91
Tabelle 3-32: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	98
Tabelle 3-33: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	101
Tabelle 3-34: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	102
Tabelle 3-35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	104
Tabelle 3-36: Nebenwirkungen aus Placebo-kontrollierten klinischen Studien ^a und nach Markteinführung.....	123
Tabelle 3-37: Zusammenfassung der Maßnahme zur Risikominimierung.....	130

Tabelle 3-38: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind133

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Behandlungsalgorithmus bei Patienten mit HFrEF.	27
Abbildung 2: Altersgruppen- und geschlechtsspezifische Diagnoseprävalenz der Herzinsuffizienz und Prävalenz-Ratio berechnet als Quotient aus der Prävalenz bei Männern und Frauen im Jahr 2017 aus dem Versorgungsatlas, basierend auf bundesweiten krankenkassenübergreifenden vertragsärztlichen Abrechnungsdaten.....	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ACE-I	Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor
AHA	American Heart Association
AG	Anhydroglucitol
ARB	Angiotensinrezeptorblocker
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
AUC	Area under the curve
CKD	Chronic Kidney Disease
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie (cardiac resynchronization therapy)
DKA	Diabetische Ketoazidose
CYP	Cytochrom-P450
DMP	Disease-Management-Programm
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESC	European Society of Cardiology
ESC-HF-LT-Register	Langzeitregister für Herzinsuffizienz der European Society of Cardiology (European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry)
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium (endstage renal disease)
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
H-ISDN	Hydralazin-Isosorbiddinitrat
HF	Herzinsuffizienz (heart failure)

HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (heart failure with mid-range ejection fraction)
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (heart failure with preserved ejection fraction)
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (heart failure with reduced ejection fraction)
HR	Herzfrequenz (heart rate)
HRI	Health Risk Institute
HRI-DB	Datenbank des Health Risk Institute
ICD	Implantierbarer Kardioverter/Defibrillator (implantable cardioverter/defibrillator)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification Of Diseases And Related Health Problems, 10th revision)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (International Statistical Classification Of Diseases And Related Health Problems, 10th revision, German Modification)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
LAE	Vergrößerung des linken Vorhofs (left atrial enlargement)
LBBB	Linksschenkelblock (left bundle branch block)
LT-Register	Langzeit-Register (long-term register)
LVAD	Linksherzunterstützungssystem (left ventricular assist device)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (left ventricular ejection fraction)
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
MR	Mineralokortikoidrezeptor
MRA	Mineralokortikoidrezeptorantagonist
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
OMT	Optimale medikamentöse Therapie
PR	Prävalenz-Ratio

RSA	Risikostrukturausgleich
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (Sodium-Glucose Co-Transporter 2)
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
UDP	Uridindiphosphat
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
VF	Kammerflimmern (ventricular fibrillation)
VT	Kammertachykardie (ventricular tachycardia)
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet A handelt es sich um die Indikationserweiterung von Dapagliflozin (Forxiga®) zur Behandlung einer symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bei erwachsenen Patienten (AstraZeneca GmbH, 2020).

AstraZeneca folgt der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hinsichtlich der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) und wählt 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. Dies umfasst, was speziell die medikamentöse Therapie der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz betrifft, gemäß aktueller deutscher S3-Leitlinie sowie Disease-Management-Programm-(DMP)-Richtlinie in der Regel eine Basistherapie mit einem Angiotensin-Converting-Enzym-(ACE)-Hemmer, einem Beta-Blocker, ggf. einem Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA) sowie ggf. einer symptomatischen diuretischen Behandlung; des Weiteren werden zusätzlich oder alternativ (u. a. bei Unverträglichkeit oder Nicht-Ansprechen) auch Angiotensinrezeptorblocker (ARB), Sacubitril/Valsartan, Ivabradin und/oder Digitalisglykoside empfohlen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2016-B-069) mit dem G-BA fand am 27. Juli 2016 statt (G-BA (Löbker), 2016). Als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde vom G-BA eine der Standardtherapie entsprechende patientenindividuelle Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus sowie der Besonderheiten bei der Behandlung häufiger Komorbiditäten bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bestimmt. Der G-BA erläutert weiter, dass eine Standardtherapie mindestens ACE-Hemmer, ggf. in Kombination mit einem Beta-Blocker, sofern diese angezeigt sind, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, umfasst. Zudem wird vom G-BA eine leitliniengerechte Behandlung der Herzinsuffizienz und Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie Begleitsymptome, beispielsweise kardiale Ödeme, für beide Therapiearme vorausgesetzt.

Im Rahmen des Beratungsgesprächs erläuterte der G-BA darüber hinaus, welche Wirkstoffe zur Behandlung der Herzinsuffizienz zugelassen sind: Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer wie Captopril, Enalapril, Lisinopril, Ramipril), AT1-Rezeptorenblocker (Candesartan, Losartan und Valsartan – letzteres darüber hinaus auch als fixe Kombination mit dem Neprilysin-Hemmer Sacubitril (Entresto®)), Betablocker (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprololsuccinat und Nebivolol), Digitalisglykoside, Diuretika (z. B. Thiazide (Hydrochlorothiazid), Aldosteron-Antagonisten (z. B. Spironolacton,

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

Nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen kommen gemäß Beratungs-Niederschrift im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht. Die Ausführungen in der Beratungs-Niederschrift sind zeitbezogen und spiegeln den allgemein anerkannten Stand des Wissens Mitte 2016 wider. Am Zulassungsstatus der genannten Wirkstoffe hat sich seit der Beratung im Juli 2016 nichts geändert und es wurden seitdem auch keine neuen Wirkstoffe für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen.

Hinsichtlich des allgemein anerkannten Stands des medizinischen Wissens liegen inzwischen, Stand Juni 2020, im Vergleich zum Zeitpunkt der Beratung überarbeitete Nationale VersorgungsLeitlinien-(NVL)- und DMP-Empfehlungen zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz vor. Darin wurden unter anderem auch die Empfehlungen zur medikamentösen Therapie, insoweit diese über die empfohlene Basistherapie hinausgeht, teilweise aktualisiert bzw. konkretisiert. So existieren jetzt insbesondere auch konsentrierte Empfehlungen für den Einsatz von Sacubitril/Valsartan, dessen therapeutischen Stellenwert der G-BA zum Zeitpunkt der damaligen Beratung noch nicht abschließend bewerten konnte und auf Basis dessen Sacubitril/Valsartan damals auch noch nicht von der zVT umfasst war. Mit Blick auf die aus heutiger Sicht konsentrierten Empfehlungen gehört Sacubitril/Valsartan mittlerweile zur Standardtherapie bei ausgewählten Patientengruppen mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion.

In einem aktuellen Schreiben des G-BA vom 16. Juni 2020 (G-BA, 2020) wurde die zVT infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse nun entsprechend geändert und konkretisiert. Insbesondere der Einsatz von Sacubitril/Valsartan wurde gemäß der Leitlinienempfehlungen der NVL [3. Auflage, (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019)] ergänzt.

Die konkretisierenden Ausführungen des G-BA zur zVT stehen im Einklang mit der Festlegung der zVT im vorliegenden Dossier, d. h. „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“.

In seinem Schreiben vom 16. Juni 2020 hat der G-BA die zVT zur Behandlung von Patienten mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion weiter konkretisiert (G-BA, 2020). Hierbei wird nun u. a. auch der Einsatz von Sacubitril/Valsartan als Teil einer optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz, und somit der Einschluss als Komponente der zVT, dargelegt. Demnach sollte gemäß Leitlinienempfehlungen bei Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, Beta-Blockern und MRA symptomatisch sind, ein Wechsel von ACE-Hemmern auf Sacubitril/Valsartan empfohlen werden. Für das Arzneimittel Entresto® (Sacubitril/Valsartan) liegt eine Zulassung im entsprechenden Anwendungsgebiet „symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion“ (Novartis Pharma GmbH, 2020) vor, und es ist zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnungsfähig.

Aufgrund 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 (ACE-Hemmer, ARB, MRA, Sacubitril/Valsartan und Ivabradin) sowie auch Arzneimittel zur Symptomverbesserung (Diuretika und Digitalisglykoside) von der oben formulierten zVT als umfasst betrachtet. Die benannten Behandlungsoptionen sind allesamt Teil der patientenindividuellen und leitliniengerechten Behandlung der Herzinsuffizienz.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für den Abschnitt 3.1 wurden die Fachinformationen von Forxiga® (Dapagliflozin) und Entresto® (Sacubitril/Valsartan), die Niederschrift des G-BA zur Beratungsanforderung, das Schreiben des G-BA zur Änderung der zVT sowie Angaben aus den aktuellen Leitlinien zugrunde gelegt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca GmbH. 2020. Fachinformation Forxiga® 10 mg (Dapagliflozin), Stand November 2020.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2019. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage.
3. G-BA. 2020. Informationen über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2016-B-069 (2020-B-124-z) Dapagliflozin zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.
4. G-BA (Löbker). 2016. Niederschrift zum Beratungsgespräch 2016-B-069 am 27. Juli 2016.
5. Novartis Pharma GmbH. 2020. Fachinformation Entresto® (Sacubitril/Valsartan), Stand 06/2020.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der Erkrankung

Eine Herzinsuffizienz (auch Herzschwäche, Herzmuskelschwäche oder Myokardinsuffizienz genannt) liegt vor, wenn das Herz aufgrund einer ventrikulären Funktionsstörung unfähig ist, das vom Organismus benötigte Herzzeitvolumen bei normalem enddiastolischen Ventrikeldruck bereit zu stellen, um die Peripherie ausreichend mit (sauerstoffreichem) Blut zu versorgen. Je nach Schweregrad tritt dies sowohl unter Belastungsbedingungen als auch in Ruhe auf (McMurray et al., 2012; Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Abhängig vom Stadium der Erkrankung gehören Atemnot (Dyspnoe) bei Belastung oder in Ruhe, Blass- oder Blauverfärbung der Lippen und Nagelbetten, Ödeme vorwiegend an Knöcheln und Unterschenkeln, schnelle Gewichtszunahme durch Wassereinlagerungen, nächtlicher Harndrang, Herzrasen, Herzrhythmusstörungen oder niedriger Blutdruck zu den wesentlichen klinischen Zeichen bzw. Symptomen (McMurray et al., 2012; Ponikowski et al., 2016; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V., 2017; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Gleichzeitig ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz häufig eingeschränkt. Insbesondere höheres Alter, weibliches Geschlecht, ausgeprägte funktionelle Einschränkungen, häufig im Zusammenhang mit der Herzinsuffizienz auftretende Komorbiditäten sowie krankheitsbedingte Hospitalisierung wurden als starke prädiktive Faktoren für Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Herzinsuffizienz-Patienten identifiziert (Comin-Colet et al., 2016). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird zudem durch psychische Faktoren stark beeinflusst. Psychosoziale Faktoren wie akuter oder chronischer Stress, Depression, Angst und Mangel an sozialer Unterstützung wirken sich negativ auf den Krankheitsverlauf der Patienten aus (McMurray et al., 2012; Albus et al., 2018; Celano et al., 2018).

Ätiologie

Es lassen sich mehrere Ursachen feststellen, die eine Herzinsuffizienz bedingen. Die häufigsten Ursachen für das Entstehen einer Herzinsuffizienz sind die koronare Herzkrankheit (Myokardinfarkt, Ventrikulaneurysma, chronische Ischämie), arterielle Hypertonie sowie deren

Kombinationen, die zusammen für ca. 70 bis 90% der Fälle verantwortlich sind (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Krankhafte Veränderungen des Herzmuskels durch nicht-ischämische Herzerkrankung, toxische, immunvermittelte oder entzündliche Schädigungen, Infiltration, Stoffwechselstörungen, Diabetes mellitus oder genetische Anomalien können ebenso wie Herzrhythmusstörungen (Tachyarrhythmie oder Bradyarrhythmie) zu einer Herzinsuffizienz führen. Auch gibt es noch eine Vielzahl weiterer, seltenerer Ursachen, wie chronische Lungenerkrankungen, Leberzirrhose oder Medikamenten-Nebenwirkung (Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Nach wie vor sind die häufigsten Todesursachen in Deutschland auf Herz-/Kreislaufkrankung zurückzuführen (im Jahr 2017: 37,0% aller Sterbefälle, entspricht 344.524 Personen) (Statistisches Bundesamt (DESTATIS), 2019d). In der aktuellen Todesursachenstatistik der Gesundheitsberichterstattung des Bundes von 2019 liegt die Herzinsuffizienz im Jahr 2017 mit 38.187 Fällen (11,1%) auf Platz fünf, knapp hinter Demenz und Lungenkrebs (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2019c; Statistisches Bundesamt (DESTATIS), 2019c). Dabei ist die Herzinsuffizienz in 2015 – nach der chronischen koronaren Herzkrankheit – die zweithäufigste Todesursache bei Frauen und die vierthäufigste Todesursache bei Männern (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). In der aktuellsten Erfassung der Todesursachen mit Daten aus dem Jahr 2017 ist die Herzinsuffizienz bei Frauen die dritthäufigste Todesursache (24.118 Fälle; 7%; (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2019b)) und bei Männern die sechsthäufigste Todesursache (14.069 Fälle; 4%; (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2019a)). Die Herzinsuffizienz ist zudem eine der häufigsten internistischen Erkrankungen mit einer Prävalenz von 3,4%, was einer Patientenzahl von fast 2,5 Mio. Betroffenen in Deutschland in der Population der GKV-Versicherten entspricht (Holstiege et al., 2018). Herzinsuffizienz ist in Deutschland der häufigste Grund für Krankenhauseinweisungen und die häufigste Einzeldiagnose stationär behandelter Patienten. Ihre Prävalenz nimmt seit Jahren insbesondere bei älteren Patienten stark zu (Deutsche Herzstiftung e.V., 2018; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019; Statistisches Bundesamt (DESTATIS), 2019b).

Die Herzinsuffizienz ist auch weltweit ein zunehmendes Problem mit einem hohen ungedeckten medizinischen Bedarf und weiterhin hoher Gesamtsterblichkeit. Die Gesamtprävalenz der Herzinsuffizienz bei Erwachsenen beträgt in Industrienationen 2 bis 3% (Bui et al., 2011; Zarrinkoub et al., 2013). Die Prävalenz der Herzinsuffizienz steigt mit zunehmendem Alter an. In der Rotterdam-Studie wurde ein Anstieg der Prävalenz bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz von 0,5% bei 55- bis 64-Jährigen auf 14% bei Patienten im Alter von 85 bis 94 Jahre verzeichnet (Mosterd et al., 1999). Die deutsche CARLA-Studie zeigte sogar einen Anstieg von 3% bei 45- bis 54-Jährigen auf 22% bei Patienten im Alter von 75 bis 83 Jahre (Tiller et al., 2013). Obwohl die relative Inzidenz der Herzinsuffizienz bei Frauen niedriger als bei Männern ist, sind Frauen aufgrund ihrer längeren Lebenserwartung in mindestens der Hälfte aller Fälle betroffen. In Nordamerika und Europa liegt das Lebenszeitrisiko eines 40-Jährigen, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, etwa bei eins zu fünf (Lloyd-Jones et al., 2002). Die allgemeine Prävalenz der Herzinsuffizienz scheint anzusteigen, teilweise, weil aktuelle Therapiemöglichkeiten kardialer Funktionsstörungen, wie bei Myokardinfarkt, Herzklappenerkrankungen und Arrhythmien, den Patienten ein längeres Überleben

ermöglichen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Die Herzinsuffizienz bleibt jedoch eine unheilbare, progrediente Erkrankung, bei der es üblicherweise mit der Zeit zu einer zunehmenden Einschränkung der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität durch ein Fortschreiten der Erkrankung und eine Verschlechterung der Symptomatik der Patienten kommt (McMurray et al., 2012). Alltägliche Aktivitäten, wie z. B. Treppensteigen, können nicht ohne Beschwerden durchgeführt werden. Die Patienten leiden an Atemnot (Dyspnoe) bei Belastung oder in Ruhe, Müdigkeit und Konzentrationsschwäche sowie nächtlichen Hustenanfällen oder Herzhusten (Asthma cardiale). In schweren Fällen treten Benommenheit, Schwindel und Bewusstseinsstörungen auf (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Aufgrund des hohen Alters vieler betroffener Patienten treten bei einem Großteil der Patienten Komorbiditäten, wie eine koronare Herzkrankheit, eine chronische Nierenerkrankung, Diabetes mellitus und/oder Vorhofflimmern auf (McMurray et al., 2012; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V., 2017; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Die Komorbiditäten beeinflussen nicht nur die Lebensqualität der Patienten, sondern stellen auch relevante Prognosefaktoren dar (Hobbs et al., 2002; Jong et al., 2002; Braunstein et al., 2003). Eine retrospektive Individualdatenanalyse aus 30 randomisierten kontrollierten Studien und Beobachtungsstudien (>39.000 Patienten) mit einem medianen *Follow up* von 2,5 Jahren zeigte, dass dabei Nierenfunktionsstörung, Diabetes mellitus, und Alter zu den stärksten Prognosefaktoren für die Mortalität zählen (Hillege et al., 2006; Pocock et al., 2013). Trotz moderner Therapien und besserer Versorgung versterben immer noch ca. 50% der Patienten innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung (Mozaffarian et al., 2016). Nach Angaben einer Kassendatenanalyse von 7 Mio. gesetzlich Versicherten aus den Jahren 2008-2013 verstarben innerhalb von 2 Jahren 16,3% der Patienten mit Herzinsuffizienz, unter den Patienten mit neu diagnostizierter Herzinsuffizienz waren es 22,7% (Störk et al., 2017). Eine chronische Nierenerkrankung gehört nicht nur zu den häufigsten Begleiterkrankungen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sondern umgekehrt treten bei vielen Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen auch kardiale Komorbiditäten auf (Schefold et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Etwa 40 bis 50% der Herzinsuffizienz-Patienten weisen eine koexistierende chronische Nierenfunktionsstörung auf, definiert als persistente glomeruläre Filtrationsrate von $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, etwa 10% haben eine schwere Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] $<30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (Löfman et al., 2016; Schefold et al., 2016). Das Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung ist mit einer der stärksten Prädiktoren für erhöhte Mortalität (Hillege et al., 2006; Schefold et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Herz- und Nierenerkrankungen teilen sich eine Reihe gemeinsamer bidirektionaler Signalwege und Mechanismen, welche zur Entwicklung und/oder Beschleunigung der kardiorenenalen Dysfunktion beitragen: hämodynamische Mechanismen, (neuro-)hormonelle Mechanismen und Herz-Kreislaufkrankheitsassoziierte Mechanismen. Alle Mechanismen sind miteinander verbunden und können sich somit sowohl negativ auf die Herz- als auch auf die Nierenfunktion auswirken (Schefold et al., 2016).

Personen, die an einem Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) leiden, haben ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko, an einer Herzinsuffizienz zu erkranken (Tamargo, 2019). In der Studie

DECLARE-TIMI 58 wiesen etwa 10% der T2DM-Patienten eine Herzinsuffizienz vor Studienbeginn auf (Wiviott et al., 2019). Die in der Publikation von Seferovic erwähnten Studien, EMPA-REG und CANVAS, zeigten ebenfalls eine Prävalenz der Herzinsuffizienz von 10% bis 15% bei T2DM-Patienten (Seferovic et al., 2018). Umgekehrt haben nach Angaben der vom Wissenschaftlichen Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) durchgeführten retrospektiven Kassendatenanalyse 38,7% aller Herzinsuffizienz-Patienten einen T2DM (WIG2 GmbH, 2020b). Diese Stoffwechselstörung ist nicht nur ein Risikofaktor in der Entstehung der Herzinsuffizienz, sondern stellt zudem einen wichtigen prognostischen Faktor hinsichtlich des Krankheitsverlaufs dar (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes zeigen Patienten mit Diabetes nicht nur das bereits erwähnte deutlich erhöhte Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz, auch das Risiko einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz sowie des kardiovaskulären Todes sind signifikant höher (Rørth et al., 2018).

Unabhängig davon, ob Patienten eine Herzinsuffizienz mit oder ohne Diabetes mellitus aufweisen, steigt die Zahl der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz stetig an (Deutsche Herzstiftung e.V., 2018; Statistisches Bundesamt (DESTATIS), 2019b), wodurch wiederum das Fortschreiten der Erkrankung und die damit verbundene Prognose der Herzinsuffizienz-Patienten negativ beeinflusst wird. Laut Krankenkassendaten wurde 2016 fast die Hälfte (45,8%) aller Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mindestens einmal jährlich stationär behandelt (Schmuker et al., 2019). Überdies sind bei Herzinsuffizienz-Patienten im Laufe ihrer Erkrankung meist wiederholte Krankenhauseinweisungen notwendig. Rehospitalisierungen sind dabei teilweise auf das Fortschreiten der Herzinsuffizienz sowie auf die Verschlechterung der zugrundeliegenden Symptomatik zurückzuführen (Arundel et al., 2016; Swindle et al., 2016; Weerahandi et al., 2019).

Formen der chronischen Herzinsuffizienz und Klassifikation

Die Herzinsuffizienz wird nach verschiedenen Kriterien differenziert. Diese umfassen den betroffenen Herzbereich (linksseitig, rechtsseitig oder global, also das ganze Herz betreffend), den Verlauf (akut oder chronisch) und die funktionelle Störung (Ejektionsfraktion) (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Bei der Linksherzinsuffizienz ist das Herz nicht mehr in der Lage, genügend sauerstoffreiches Blut aus der Lunge in das Gefäßsystem des Körpers zu pumpen. Durch die Unterversorgung kommt es zu einer spürbaren Leistungsminderung: Atemnot (Dyspnoe) bei Belastung oder in Ruhe, Müdigkeit und Konzentrationsschwäche, in schweren Fällen Benommenheit, Schwindel und Bewusstseinsstörungen sind die Folge. Zudem kann das Blut nicht schnell genug weitertransportiert werden – insbesondere aus der Lunge – wodurch besonders nachts Hustenanfälle oder Herzhusten (Asthma cardiale) auftreten können (Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Bei einer Rechtsherzschwäche dagegen staut sich das Blut in den Körperkreislauf zurück, was zu Wassereinlagerungen (Ödemen), insbesondere an

Fußknöcheln und Fußrücken, später in Unterschenkeln und Händen, führen kann. Eine unerklärliche Gewichtszunahme und nächtlicher Harndrang, aber auch Appetitlosigkeit, Völlegefühl und Wasseransammlungen im Bauchraum aufgrund des Blutrückstaus im Verdauungstrakt sind typische Symptome (Ponikowski et al., 2016). Bei einer globalen Herzinsuffizienz ist die Pumpleistung beider Herzkammern vermindert.

Die Einstufung der Herzinsuffizienz bei betroffenen Patienten erfolgt vorrangig nach der funktionellen Störung – der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Als Ejektionsfraktion bezeichnet man dabei den prozentualen Anteil des Blutvolumens, der von einer Herzkammer (Ventrikel) während einer Herzaktion ausgeworfen wird in Bezug auf das Gesamtvolumen der entsprechenden Herzkammer. Bei einer verminderten linksventrikulären 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 (Heart Failure with reduced Ejection Fraction, HFrEF; Tabelle 3-1). Dagegen wird bei einer Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Heart Failure with preserved Ejection Fraction, HFpEF) aufgrund von myokardialer Steifigkeit die Kammer während der Diastole nicht ausreichend mit Blut gefüllt und der linke Ventrikel wirft daher während der Systole weniger Blut aus (Duque et al., 2019). Bei einer Herzinsuffizienz mit mäßiggradiger linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Heart Failure with mid-range Ejection Fraction, HFmrEF) handelt es sich um eine seit 2016 neu in der Leitlinie eingeführten Klassifizierung (Ponikowski et al., 2016). Patienten zeigen hier ähnliche Symptome wie bei einer HFpEF, jedoch unterscheidet sich das Maß der Ejektionsfraktion (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Definition der Herzinsuffizienz mit erhaltener (HFpEF), mäßiggradig eingeschränkter (HFmrEF) und reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)

HFrEF	HFmrEF	HFpEF
<ul style="list-style-type: none"> • Symptome ±Zeichen^a • LVEF <40% 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptome ±Zeichen^a • LVEF 40 bis 49% • Erhöhte Serumkonzentrationen der natriuretischen Peptide^b • ≥1 ein zusätzliches Kriterium: <ul style="list-style-type: none"> ○ relevante strukturelle Herzerkrankung (LVH und/oder LAE) ○ diastolische Dysfunktion^c 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptome ±Zeichen^a • LVEF ≥50% • Erhöhte Serumkonzentrationen der natriuretischen Peptide^b • ≥1 ein zusätzliches Kriterium: <ul style="list-style-type: none"> ○ relevante strukturelle Herzerkrankung (LVH und/oder LAE) ○ diastolische Dysfunktion^c
<p>Modifiziert nach (Ponikowski et al., 2016; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V., 2017)</p> <p>a: Zeichen können in frühen Stadien der Herzinsuffizienz (insbesondere bei HFpEF) und bei Diuretika-behandelten Patienten fehlen;</p> <p>b: BNP >35 pg/mL und/oder NT-proBNP >125 pg/mL;</p> <p>c: E/e'-Quotient ≥13, mittlere (septale und laterale) e'-Geschwindigkeit <9 cm/s.</p> <p>BNP: B-Typ natriuretisches Peptid; HFmrEF: Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; LAE: Vergrößerung des linken Vorhofs (linksatrialer Volumenindex >34 mL/m²); LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVH: linksventrikuläre Hypertrophie ((linksventrikulärer Muskelmassen-Index ≥115 g/m² für Männer und ≥95 g/m² für Frauen); NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid.</p>		

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung werden entsprechend der Zulassung von Dapagliflozin nur Patienten betrachtet, die eine symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) aufweisen (AstraZeneca GmbH, 2020).

Die am weitesten etablierte Klassifizierung des Schweregrades einer Herzinsuffizienz geht auf Empfehlungen der New York Heart Association (NYHA) zurück und umfasst vier Klassen (I-IV; Tabelle 3-2). Die Einteilung einer vorliegenden Herzinsuffizienz in die verschiedenen Schweregrade erfolgt dabei ausschließlich anhand der Symptomatik und der Leistungsfähigkeit der Patienten unter verschiedenen Belastungssituationen sowie der Einschränkung der Patienten im Alltag. Diese Einteilung ermöglicht es, die Prognose der Patienten abzuschätzen sowie die Behandlung und Verlaufskontrollen stadiengerecht zu wählen.

Tabelle 3-2: Klassifikation bei Herzinsuffizienz nach NYHA

NYHA I (asymptomatisch)	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA II (leicht)	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe und bei geringer Anstrengung. Stärkere körperliche Belastung (z. B. Bergaufgehen oder Treppensteigen) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA III (mittelschwer)	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung (z. B. Gehen in der Ebene) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA IV (schwer)	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe, Bettlägerigkeit.
Quelle: (Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019) NYHA: New York Heart Association	

Weiterhin kann die Herzinsuffizienz auch nach den Empfehlungen der amerikanischen Fachgesellschaften (American College of Cardiology [ACC] und American Heart Association [AHA]) aus dem Jahr 2001 in vier Stadien entsprechend der Progression der Erkrankung eingeteilt werden (Brozena & Jessup, 2003):

- Stadium A: Lediglich erhöhtes Herzinsuffizienzrisiko; keine strukturelle Herzerkrankung, keine Symptome einer Herzinsuffizienz.
- Stadium B: Strukturelle Herzerkrankung, die eng mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert ist, jedoch bisher keine Symptome einer Herzinsuffizienz.
- Stadium C: Strukturelle Herzerkrankung mit früheren oder derzeitigen Herzinsuffizienzsymptomen.
- Stadium D: Fortgeschrittene strukturelle Herzerkrankung und schwere Herzinsuffizienzsymptome in Ruhe trotz maximaler medikamentöser Therapie (spezielle Therapie erforderlich, z. B. Herztransplantation, Katecholamine i.v., Kunstherz).

Während bei der NYHA-Klassifizierung durch die Beurteilung des behandelnden Arztes schnellere Wechsel zwischen den einzelnen Stufen möglich sind (auch Verbesserungen), ist dies bei der ACC/AHA-Klassifikation aufgrund der Einschränkung auf die Progression der Erkrankung nicht der Fall.

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wird für die Einteilung der Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz die NYHA-Klassifizierung verwendet. Hierin inbegriffen sind alle Patienten der NYHA-Klassen II bis IV, da Patienten mit NYHA-Klasse I entsprechend

der Definition der NYHA keine Symptome in Ruhe und unter Belastungsbedingungen aufweisen (Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Zielpopulation

Die Zielpopulation gemäß Zulassung ergibt sich aus der Fachinformation von Forxiga® (AstraZeneca GmbH, 2020):

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

Die für dieses Dossier relevante Zielpopulation umfasst Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Diese entspricht vollumfänglich der in der Zulassung von Forxiga® definierten Population.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapieziele

Die Herzinsuffizienz ist eine chronisch progrediente Erkrankung, die mit einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht, und deren Prävalenz mit dem Alter zunimmt. Zudem ist die Herzinsuffizienz mit einer Verringerung der Lebensqualität assoziiert, u. a. durch die starke Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit und Verschlechterung der Symptomatik. Im Verlauf der Erkrankung steigt das Risiko einer stationären Behandlung aufgrund kardialer Dekompensation. In 2017 wurde die Herzinsuffizienz mit 511 Fällen auf 100.000 Einwohner als häufigste Einzeldiagnose stationär behandelter Patienten in Deutschland ermittelt (Deutsche Herzstiftung e.V., 2018). Laut Herzbericht nahm die Hospitalisierungsrate aufgrund des ICD-10-GM (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification)-Codes I50 zwischen 2015 und 2017 um 3,7% zu, was im Trend eines langsamen aber stetigen Anstiegs seit 2004 liegt (Deutsche Herzstiftung e.V., 2018). Die Notwendigkeit für häufige Rehospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz verdeutlicht den progredienten Charakter der syndromalen Erkrankung und ist zugleich ein Indikator eines erhöhten Mortalitätsrisikos verbunden mit einer kostenintensiven medizinischen Versorgung durch die Krankenhauseinweisung (Holstiege et al., 2018; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Allein im Jahr 2017 verstarben 344.524 Menschen an einer Herz-Kreislaufkrankung, davon 38.187 (11,1%) Menschen an

Herzinsuffizienz (ICD-10 I50) (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2019c; Statistisches Bundesamt (DESTATIS), 2019a). Obwohl sich das Überleben nach einer Herzinsuffizienz-Diagnose im Laufe der Zeit verbessert hat, bleibt die Sterblichkeitsrate nach wie vor sehr hoch: etwa 50% der mit Herzinsuffizienz diagnostizierten Menschen sterben innerhalb von 5 Jahren (Mozaffarian et al., 2016) bzw. 16,3% innerhalb von 2 Jahren (Störk et al., 2017).

Die Ziele, die im Rahmen nationaler DMP verfolgt werden, orientieren sich im Wesentlichen an den Therapiezielen der aktuellen evidenzbasierten deutschen Leitlinie (McMurray et al., 2012; Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019):

- die Sterblichkeit der Patienten zu verringern;
- die Rate an Krankenhauseinweisungen zu verringern;
- die Progression der Erkrankung zu hemmen;
- die Symptome zu mildern und die Lebensqualität und soziale Teilhabe der Patienten zu verbessern bzw. zu erhalten;
- die körperliche Belastungsfähigkeit der Patienten zu verbessern;
- nachteilige Effekte auf die Entstehung bzw. den Verlauf von Komorbiditäten zu vermeiden oder zu verringern.

Die medikamentöse therapeutische Behandlung der Herzinsuffizienz richtet sich nach der Art der funktionellen Störung, die durch die Messung der LVEF bestimmt wird. Ein weiteres wichtiges Kriterium für den Erfolg der medikamentösen Therapie ist die Multimorbidität der Patienten. Multimorbide Patienten weisen diverse Erkrankungen in verschiedensten Kombinationen auf, die sich gegenseitig beeinflussen können. Die häufigsten Komorbiditäten umfassen erhöhten Blutdruck, Diabetes mellitus und verminderte Nierenfunktion. Aufgrund dieser Umstände liegt ein besonderes Augenmerk auf der Wahl und der Dosierung der Arzneimittel (Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Die medikamentöse Therapie der HFrEF und der HFpEF (siehe Tabelle 3-1, (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019)) unterscheiden sich, sodass im Weiteren der Fokus auf der medikamentösen Therapie der HFrEF liegt, gemäß dem Anwendungsgebiet im vorliegenden Dossier (Tabelle 3-3). Die medikamentöse Therapie der HFrEF umfasst prognoseverbessernde Therapien wie ACE-Hemmer (oder ARB bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit) (CONSENSUS Trial Study Group, 1987; Pfeffer et al., 1992; Yusuf et al., 1992; Garg & Yusuf, 1995; Kober et al., 1995; Cleland et al., 1997; Granger et al., 2003; Jong et al., 2003; Shekelle et al., 2003), Betablocker (Shekelle et al., 2003), MRA (Pitt et al., 1999; Pitt et al., 2003; Zannad et al., 2011; Hu et al., 2013), Ivabradin (Swedberg et al., 2010) und Sacubitril/Valsartan (McMurray et al., 2014; IQWiG, 2016b). Diese Medikamente wirken lebensverlängernd und reduzieren die Hospitalisierungsrate. Zu den symptomverbessernden Therapien zählen Diuretika und Digitalisglykoside (Ponikowski et al., 2016; Deutsche Herzstiftung e.V., 2018; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz kommen gegebenenfalls auch invasive Therapien zum Einsatz. Eine Schrittmacherimplantation dient der Beseitigung einer asynchronen Kontraktion des Herzens. Implantierbare Kardioverter/Defibrillatoren (ICD; Kardiale Resynchronisationstherapie [CRT]) dienen dem Schutz vor lebensgefährlichen Herzrhythmusstörungen. Weitere Behandlungsoptionen bei schweren Verlaufsformen stellt der Bereich der Herzchirurgie (Herztransplantation, mechanische Unterstützungssysteme des Herzens) dar (Ponikowski et al., 2016; Deutsche Herzstiftung e.V., 2018; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Tabelle 3-3 Übersicht der Behandlungsmodalitäten von HFrEF

Wirkstoffgruppe	NYHA-Klasse	Wirkung	Besonderheiten
Empfohlene Basismedikation			
ACE-Hemmer	I (bei asymptomatischer Linksventrikulärer Dysfunktion) bis IV	prognoseverbessernd	
ARB	I bis IV	prognoseverbessernd	Indiziert bei ACE-Hemmer-Intoleranz
Betarezeptorenblocker	I (nach Myokardinfarkt oder asymptomatischer Linksventrikulärer Dysfunktion) bis IV	prognoseverbessernd	zusätzlich zu ACE-Hemmer/ARB und/oder Diuretika und ggf. Digitalisglykosiden
MRA	II bis IV	prognoseverbessernd	Zusatztherapie bei persistierender Symptomatik unter leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmer/ARB und Betarezeptorenblockern
Diuretika	II (bei Flüssigkeitsretention) bis IV	symptomverbessernd	zusätzlich zu ACE-Hemmer/ARB, Betarezeptorenblockern und MRA
Empfohlene Medikamente für ausgewählte Patientengruppen			
Sacubitril/Valsartan	II bis IV	prognoseverbessernd	als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik trotz leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmer/ARB, Betarezeptorblockern und MRA
Ivabradin	II bis IV	prognoseverbessernd	bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz ≥ 75 /min sowie stabilem Sinusrhythmus

Wirkstoffgruppe	NYHA-Klasse	Wirkung	Besonderheiten
Reservemittel			
Digitalisglykoside	III bis IV	symptomverbessernd	Zusatztherapie bei persistierender Symptomatik trotz leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmer/ARB, Betarezeptorblockern und MRA und manifester chronischer HF (aufgrund systolischer Dysfunktion)
Quelle: (G-BA, 2016; Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019) ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; HF: Herzinsuffizienz; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; MRA: Mineralokortikoidrezeptorantagonist; NYHA: New York Heart Association.			

In Abbildung 1 ist der empfohlene Behandlungsalgorithmus von Patienten mit HFrEF dargestellt. Der Empfehlungsgrad I umfasst die Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist. Der Empfehlungsgrad IIa beinhaltet wiederum Evidenzen/Meinungen, die den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme favorisieren (Ponikowski et al., 2016; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V., 2017). Patienten mit diagnostizierter, symptomatischer HFrEF werden zunächst mit ACE-Hemmern (oder ARB bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit) und Betablockern behandelt. Es erfolgt ein Auftitrieren bis zur höchsten verträglichen evidenzbasierten Dosis. Bleiben Herzinsuffizienz-Patienten symptomatisch und zeigen eine $LVEF \leq 35\%$, kommen zusätzlich MRA (oder ARB bei MRA-Unverträglichkeit) unter Auftitrieren bis zur höchsten verträglichen evidenzbasierten Dosis zum Einsatz. Sind die Patienten weiterhin symptomatisch und zeigen eine $LVEF \leq 35\%$, stehen mehrere Behandlungsoptionen zur Verfügung: a) bei Patienten, die ACE-Hemmer (oder ARB) vertragen, kann der ACE-Hemmer (oder ARB) durch einen Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) ersetzt werden; b) bei Patienten mit Sinusrhythmus und QRS -Intervall ≥ 130 ms erfolgt die Evaluierung hinsichtlich einer CRT; c) bei Patienten mit Sinusrhythmus und einer Herzfrequenz ≥ 70 bpm kann Ivabradin verabreicht werden. Die aufgeführten Therapieoptionen sind, sofern indiziert, miteinander kombinierbar. Patienten mit therapierefraktären Symptomen können zusätzlich zu den bereits genannten Behandlungsmöglichkeiten mit Digitalisglykosiden (z. B. Digoxin) oder Hydralazin-Isosorbiddinitrat oder einem Linksherzunterstützungssystem (LVAD) behandelt werden. ICD oder eine Herztransplantation können ebenfalls in Erwägung gezogen werden. Diuretika kommen zur Linderung von Symptomen und bei Anzeichen von Flüssigkeitsansammlungen zum Einsatz.

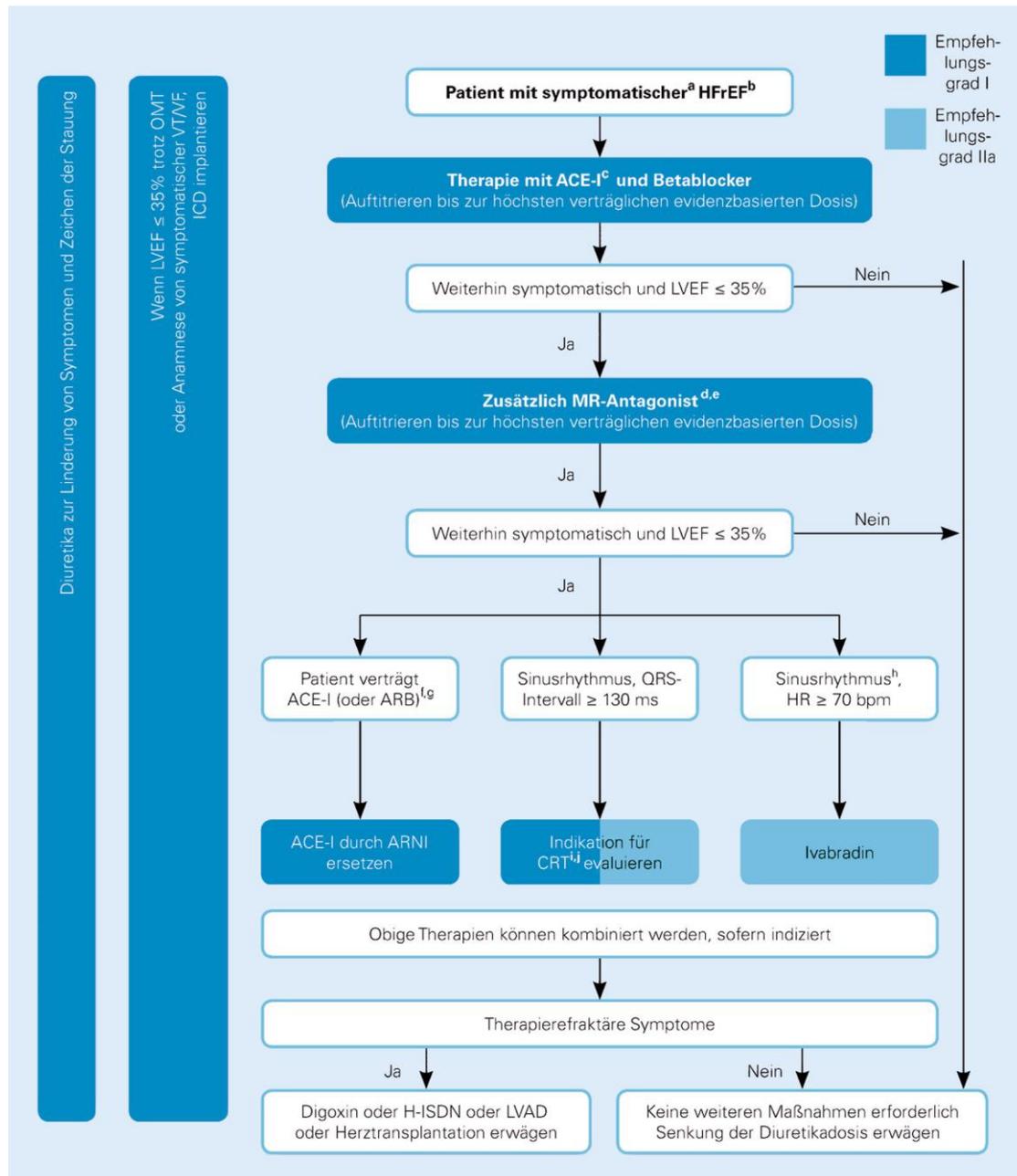


Abbildung 1: Behandlungsalgorithmus bei Patienten mit HFrEF.

Dunkelblau: Empfehlungsgrad I; hellblau: Empfehlungsgrad IIa. ^aSymptomatisch = NYHA-Klassen II-IV. ^bHFrEF = LVEF < 40%. ^cWenn ACE-Hemmer nicht vertragen/kontraindiziert, ARB verwenden. ^dWenn MRA nicht vertragen/kontraindiziert, ARB verwenden. ^eSofern HF-bedingter Krankenhausaufenthalt binnen der letzten 6 Monate oder erhöhte natriuretische Peptide (BNP > 250 pg/mL oder NT-proBNP > 500 pg/mL bei Männern und 750 pg/mL bei Frauen). ^fSofern erhöhter Plasmaspiegel natriuretischer Peptide (BNP ≥ 150 pg/mL oder NT-proBNP ≥ 600 pg/mL, oder – bei HF-bedingtem Krankenhausaufenthalt binnen der letzten 12 Monate – BNP ≥ 100 pg/mL oder NT-proBNP 400 pg/mL). ^gDosierung äquivalent zu Enalapril 10 mg 2-mal täglich. ^hSofern HF-bedingter Krankenhausaufenthalt im Vorjahr. ⁱCRT wird empfohlen bei DRS ≥ 130 ms und LBBB (mit Sinusrhythmus). ^jCRT sollte/kann erwogen werden bei QRS ≥ 130 ms mit non-LBBB (mit Sinusrhythmus) oder bei Patienten mit Vorhofflimmern, vorausgesetzt es besteht eine Strategie zur Gewährleistung eines hohen ventrikulären Stimulationsanteils (individualisierte Entscheidung). ACE-I: Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor; BNP: B-Typ natriuretisches Peptid; CRT: Kardiale Resynchronisationstherapie; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion; H-ISDN: Hydralazin-Isosorbiddinitrat; HR: Herzfrequenz; ICD: implantierbarer Kardioverter/Defibrillator; LBBB: Linksschenkelblock; LVAD: Linksherzunterstützungssystem; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MR: Mineralokortikoidrezeptor;

NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid OMT: Optimale medikamentöse Therapie (für HFrEF umfasst dies hauptsächlich einen ACE-I oder Sacubitril/Valsartan, einen Betablocker und einen MRA); VF: Kammerflimmern; VT: Kammertachykardie. Weitere Details, siehe Abschnitte 7 und 8 in (Ponikowski et al., 2016) sowie dort genannte Webseiten in der Volltextfassung. Quellen: (Ponikowski et al., 2016; Laufs et al., 2017).

Die Herzinsuffizienz ist, trotz der in internationalen und nationalen Leitlinien gut strukturierten und etablierten Standardtherapien, mit einer erhöhten Gesamtsterblichkeit und hohen Morbiditätslast verbunden. Die medizinische Versorgung ist aufgrund von häufig auftretenden Rehospitalisierungen zudem ressourcen- und kostenintensiv. Gemäß Statistischem Bundesamt (Destatis) verursachten im Jahr 2015 Herz-Kreislauf-Erkrankungen die höchsten Krankheitskosten von 13,7% (46,4 Mrd. €) bezogen auf die gesamten Krankheitskosten in Höhe von 338,2 Mrd. €. Das Krankheitsbild Herzinsuffizienz bedingt etwa 1,6% (5,3 Mio. €) aller Gesundheitskosten in Deutschland (Statistisches Bundesamt (DESTATIS), 2015). Bezogen auf HFrEF-Patienten liegen die jährlichen direkten Kosten bei 3.150 € pro Patient. 83% dieser Kosten sind zurückzuführen auf die stationäre Versorgung (2620 €) (Biermann et al., 2012). Trotz der therapeutischen Fortschritte während der zurückliegenden Jahre bleibt die Herzinsuffizienz bis auf wenige Ausnahmen (z. B. Herztransplantation) eine unheilbare, chronisch progrediente Erkrankung. Zur Reduzierung der Mortalität, Verringerung der Symptomlast, Verbesserung der Lebensqualität und Vermeidung von Folgekomplikationen und Rehospitalisierungen werden deshalb dringend neue, innovative therapeutische Optionen benötigt.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Dapagliflozin

In den aktuellen Studien DAPA-HF (NCT03036124) und EMPEROR-Reduced (NCT03057977) konnten für die beiden Natrium-Glukose-Cotransporter-2-(SGLT-2)-Inhibitoren Dapagliflozin und Empagliflozin bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion signifikante positive Effekte gezeigt werden, unabhängig vom Bestehen eines Diabetes mellitus (McMurray et al., 2019; Packer et al., 2020). Die Phase-3-Studie DAPA-HF zeigt, dass Dapagliflozin (Forxiga®) bei Patienten mit einer HFrEF, die bereits eine optimierte Standardtherapie der Herzinsuffizienz erhalten, zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität sowie Hospitalisierungen im Vergleich zum Placebo-Arm führte. Das Risiko zu versterben war unter Dapagliflozin um 17% reduziert, das Risiko, wegen einer Herzinsuffizienz hospitalisiert zu werden, um 30%. Des Weiteren zeigten sich zusätzlich zu einer bereits patientenindividuell optimierten Herzinsuffizienztherapie eine frühe Verbesserung der Symptomatik, eine bessere Lebensqualität, eine gute Gesamtverträglichkeit sowie eine effektive Wirkung von Dapagliflozin bei Patienten mit und ohne T2DM (McMurray et al., 2019). Auch Empagliflozin zeigte eine signifikante Überlegenheit hinsichtlich der Risikoreduktion für den kombinierten Endpunkt einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder den kardiovaskulären Tod, sowie für die Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz, nicht jedoch für die Gesamtmortalität oder den kardiovaskulären Tod allein (Packer et al., 2020).

In der Studie DAPA-HF konnten diese Effekte in einem sehr breiten Patientenkollektiv mit Herzinsuffizienz gezeigt werden. In der Studie EMPEROR-Reduced wurden die Patienten

hingegen stärker selektiert und wiesen zu Baseline im Mittel einen höheren N-terminalen pro B-Typ natriuretischen Peptid-(NT-proBNP)-Wert, eine niedrigere Ejektionsfraktion und einen niedrigeren eGFR-Wert auf (McMurray et al., 2019; Packer et al., 2020).

Der Wirkstoff Dapagliflozin konnte zeigen, dass er in der Lage ist, bei Patienten mit HFrEF, unabhängig vom Bestehen eines Diabetes mellitus, die Mortalität sowie die Rate an Hospitalisierungen zu verringern und die Lebensqualität zu verbessern (McMurray et al., 2019).

Mit Dapagliflozin steht damit eine neue prognoseverbessernde Therapieoption zur Verfügung.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Herzinsuffizienz stellt eine der häufigsten, schwersten und kostenintensivsten Erkrankungen in den Industrieländern dar (McMurray & Pfeffer, 2005) und nimmt eine führende Rolle im Hinblick auf Gesamtsterblichkeit und Morbidität ein (Ohlmeier et al., 2015).

Studien in Schweden und den USA zeigen eine Prävalenz der Herzinsuffizienz von 2 bis 3% bei Erwachsenen (Bui et al., 2011; Zarrinkoub et al., 2013). Bezüglich der Inzidenz ergeben Studien eine Schätzung von 2 bis 5 pro 1.000 Personenjahre für industrialisierte Länder (Bui et al., 2011). Während die Erkrankung bei jüngeren Menschen kaum auftritt, steigt sie ab einem Alter von etwa 50 Jahren progressiv an. Die Rotterdam-Studie zeigte einen Anstieg der Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz von 0,5% im Alter von 55 bis 64 Jahren auf 14% bei 85- bis 94-Jährigen (Mosterd et al., 1999), die deutsche CARLA-Studie sogar von 3% bei 45- bis 54-Jährigen auf 22% bei Patienten im Alter von 75 bis 83 Jahren (Tiller et al., 2013). Da sich das Überleben für Patienten mit Herzinsuffizienz in den letzten Jahrzehnten durch neue Therapieoptionen verbesserte, steigt die Prävalenz weiterhin stetig an (McMurray & Stewart, 2000; Levy et al., 2002). Dennoch bleibt die Sterblichkeitsrate nach wie vor sehr hoch: 50% der mit Herzinsuffizienz diagnostizierten Menschen sterben innerhalb von 5 Jahren (Mozaffarian et al., 2015).

Prävalenz der Herzinsuffizienz in Deutschland aus publizierten Daten

Öffentlich verfügbare Daten liefern heterogene Informationen zur Prävalenz der Herzinsuffizienz in Deutschland (Ohlmeier et al., 2015). Limitationen ergeben sich aus einer

möglichen unzureichenden Erfassung chronischer Erkrankungen, insbesondere wenn bei multimorbiden Patienten nicht alle konkurrierenden Diagnosen aufgeführt werden. Hinzu kommt, dass über die ICD-10-Kodierung bislang keine Unterscheidung zwischen HFrEF und HFpEF anhand der Ejektionsfraktion möglich ist (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Bezüglich der Vergleichbarkeit der Ergebnisse epidemiologischer Untersuchungen sind die angewandten Methoden, die untersuchten Zeiträume, die Definitionen der Herzinsuffizienz bzw. der Schwellenwert für Unterteilung nach HFrEF/HFpEF und die Risikoprofile der eingeschlossenen Populationen zu berücksichtigen (Holstiege et al., 2018). Diesbezügliche Unterschiede sind mitverantwortlich für die große Schwankungsbreite der geschätzten Herzinsuffizienz-Prävalenz aus den verfügbaren Quellen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

In der CARLA-Studie, einer prospektiven, populationsbasierten Studie, wurde die Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz in der Altersgruppe 45 bis 83 Jahre in Halle/Saale (Sachsen-Anhalt) im Erhebungszeitraum 2002 bis 2006 in einer Kohorte von 1.779 Patienten (812 Frauen und 967 Männern) ermittelt. Die altersstandardisierte Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz betrug insgesamt 8,3%, mit einer Prävalenz von 7,7% für Männer und 9,0% für Frauen (Tiller et al., 2013). Im Rahmen von Re-Analysen bezifferte sich die Prävalenz der entsprechenden Altersgruppe in Sachsen-Anhalt im Jahr 2009 auf 5,1% mit nur marginalen Unterschieden zwischen Männern und Frauen (Holstiege et al., 2018). Ursachen für die Unterschiede zur CARLA-Studie liegen vermutlich in einem auch für Sachsen-Anhalt nicht repräsentativen Hochrisikoprofil der in der Primärdatenstudie eingeschlossenen Population, die eine besonders hohe Belastung durch kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwies (Tiller et al., 2013). Aufgrund des Alterssegments (45 bis 83 Jahre), der sozioökonomischen Situation sowie einer zusätzlichen Verlagerung auf ein Hochrisikoprofil kann angenommen werden, dass die populationsbasierte Studie von Tiller et al. die Prävalenz tendenziell überschätzt.

In einer retrospektiven Studie, die im Jahr 2011 von Störk et al. publiziert wurde, und die auf anonymisierten Daten von Betriebskrankenkassen des deutschen Health Risk Institute (HRI) beruht, zeigte sich eine für das Jahr 2011 auf die Bevölkerung standardisierte Prävalenz von 3,9% (Störk et al., 2017). Im Rahmen der Studie wurde aus einer Stichprobengröße von 4.088.854 Patienten eine 3.132.337 Patienten umfassende Analysepopulation rekrutiert, die einen ununterbrochenen Versicherungsstatus über 4 Jahre – vom 1. Januar 2009 bis zum 31. Dezember 2013 – aufwies. Daraus wurden die Patienten mit Herzinsuffizienz identifiziert, denen im Jahre 2011 im ambulanten oder stationären Setting mindestens zwei mit Herzinsuffizienz assoziierte Diagnosen gemäß ICD-10-GM (I50.-/I11.0/I13.0/I13.2) zugewiesen worden waren. Die Zahl der Patienten mit Herzinsuffizienz betrug 123.925 und entsprach einer Prävalenz von 3,95% innerhalb der Stichprobe. Die Adjustierung nach Alter, Geschlecht und Region auf die deutsche GKV-Bevölkerung ergab eine standardisierte Prävalenz von 3,9% (Störk et al., 2017).

Dagegen hatten Ohlmeier et al. im Jahr 2006 in der bis dahin größten deutschen Studie mit insgesamt ca. 6 Millionen Versicherten mit 1,7% eine niedrigere alters- und

geschlechtsstandardisierte Prävalenz beobachtet. Die Analyse basiert auf Versorgungsdaten von drei bundesweiten gesetzlichen Betriebskrankenkassen aus den Jahren 2004-2006 (Ohlmeier et al., 2015). Der Unterschied zu den oben genannten Ergebnissen ist vermutlich primär auf eine vergleichsweise strenge Falldefinition bei Ohlmeier et al. zurückzuführen, die für den Aufgriff anhand von ambulanten Diagnosen auch die ambulante Gabe eines in der Herzinsuffizienz-Therapie verwendeten Arzneimittels vorsah. Außerdem verweisen Re-Analysen von Erhebungsdaten des Bertelsmann Gesundheitsmonitors auf starke Variationen der Herzinsuffizienz-Prävalenz in Abhängigkeit von der Kassenart und auf eine relativ niedrige Prävalenz unter Versicherten der mit Abstand größten bei Ohlmeier et al. eingeschlossenen Krankenkasse (Hoffmann & Icks, 2012).

Im Versorgungsreport 2013/2014 wird für das Jahr 2010 basierend auf den Daten der AOK eine Jahresprävalenz von 4,7% bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) ermittelt, 4,2% bei den Männern und 5,0% bei den Frauen (Kaduszkiewicz et al., 2014). Allerdings ist hinsichtlich der Repräsentativität der zugrundeliegenden Population der AOK-Versicherten von Unsicherheiten auszugehen, da die Erhebung Patienten mit einem niedrigeren sozialen Status und damit einem eher schlechteren Gesundheitszustand im Vergleich zu den in den Ersatzkassen versicherten Patienten umfasste. Da davon auszugehen ist, dass die Prävalenz der Herzinsuffizienz in der AOK höher ist als in anderen Krankenkassen (Hoffmann & Icks, 2012), ist diese Angabe daher eher als eine Überschätzung zu werten. Andererseits wird im Report selber auf eine mögliche Unterschätzung hingewiesen, da die Einschlusskriterien eine ambulante Zieldiagnose für Herzinsuffizienz in drei von vier Quartalen voraussetzen.

Das Bundesversicherungsamt dokumentiert bei der Festlegung der im Risikostrukturausgleich (RSA) zu berücksichtigenden Krankheiten auf Basis der Daten aus 2017 in der Anlage 3 („Hospitalisierungsquote-validiert [stationäre Hauptdiagnose oder gesicherte ambulante Diagnose aus mind. 2 Quartalen]“) 2.963.163 Patienten mit einer Herzinsuffizienz (Bundesversicherungsamt (BVA), 2020). Diese Population entspricht den Herzinsuffizienz-Patienten, die entsprechend der Aufgreifkriterien nach ICD-10-GM I42.0, I43.0, I50.0 sowie I51.5 und I51.7 eingeschlossen wurden (Bundesversicherungsamt (BVA), 2016). Diese Zahl ergibt in Bezug auf die GKV-Population mit Stand von 2017 (=72.228.741) (Bundesministerium für Gesundheit, 2018a) eine Prävalenz von 4,1%; erfolgt der Bezug ausschließlich auf die erwachsene GKV-Bevölkerung (2017: 59.393.088) (Bundesministerium für Gesundheit, 2018a) ergibt sich eine Prävalenz von 5,0%.

Folglich veranschaulichen die zwischen den bisherigen Studien bestehenden Abweichungen neben methodischen Variationen insbesondere auch Unterschiede der Risikoprofile der zugrundeliegenden Basispopulationen, was die besondere Bedeutung kassenübergreifender Analysen für die aussagekräftige Betrachtung der Herzinsuffizienz-Prävalenz in Deutschland aufzeigt (Holstiege et al., 2018).

Die Veröffentlichung des Versorgungsatlas durch das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland am 20. Dezember 2018 leistete einen wichtigen Beitrag bezüglich aktueller öffentlich verfügbarer Daten zur Prävalenz der Herzinsuffizienz in Deutschland (Holstiege et al., 2018). Im Rahmen der übergreifenden Erfassung aller Fälle von

Herzinsuffizienz in der deutschen GKV-Population konnte die aktuelle Entwicklung der Diagnoseprävalenz in Deutschland inklusive regionaler Variationen und das Herzinsuffizienz-spezifische Komorbiditätsprofil analysiert werden.

Die jährliche Diagnoseprävalenz wurde auf Basis dieser Vollerfassung bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten für die Jahre 2009 bis 2017 auf Bundesebene und pro Krankenversicherungsbereich ermittelt. Als prävalent galten Patienten, die in mindestens zwei Quartalen eines Kalenderjahres eine als gesichert kodierte Herzinsuffizienz-Diagnose aufwiesen (I50.- Herzinsuffizienz, I11.0- Hypertensive Herzkrankheit mit (kongestiver) Herzinsuffizienz, I13.0- Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit mit (kongestiver) Herzinsuffizienz, I13.2- Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit mit (kongestiver) Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz) (Holstiege et al., 2018).

Als Ergebnis der Analyse wurde im Jahr 2017 eine Herzinsuffizienz-Prävalenz in der GKV-Population von 3,4% ermittelt, was einer Patientenzahl von rund 2,5 Mio. entsprach. In der Untersuchung von Holstiege et al. wird allerdings auf eine mögliche Unterschätzung hingewiesen, die sich durch die Nicht-Erfassung selektivvertraglicher Leistungen ergibt, wie sie in der hausärztlichen Versorgung vor allem in Baden-Württemberg und zu einem geringeren Anteil auch in Bayern vorkommen.

Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz der Herzinsuffizienz aus Publikationen

Laut Versorgungsreport 2013/2014 (Kaduszkiewicz et al., 2014) sind rund 89% aller Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz 65 Jahre und älter. In der Gruppe der herzinsuffizienten Männer finden sich mit 18,3% deutlich mehr Erkrankte unter 65 Jahren als in der Gruppe der herzinsuffizienten Frauen mit 7,0% (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Verteilung der Erkrankungshäufigkeiten 2010 nach Altersklassen und Geschlecht

	Gesamt	Männlich	Weiblich
Anzahl / Anteil Personen mit Zielerkrankung	3 083 207	38,6 %	61,4 %
Durchschnittsalter (in Jahren)	77,6	73,8	80,1
Alter in Jahren von ... bis			
18–39	0,4 %	0,6 %	0,2 %
40–44	0,4 %	0,7 %	0,3 %
45–49	1,0 %	1,7 %	0,6 %
50–54	1,9 %	3,1 %	1,1 %
55–59	3,2 %	5,1 %	1,9 %
60–64	4,6 %	7,1 %	3,0 %
65–69	7,1 %	10,2 %	5,1 %
70–74	14,8 %	19,0 %	12,2 %
75–79	18,6 %	20,2 %	17,6 %
80–84	20,6 %	17,7 %	22,4 %
85–89	17,1 %	10,2 %	21,5 %
90–94	7,2 %	3,3 %	9,6 %
≥ 95	3,3 %	1,1 %	4,6 %

Quelle: Versorgungsreport 2013/2014 (Kaduszkiewicz et al., 2014)

Tabelle 3-5: Jahresprävalenz und -inzidenz 2010 nach Altersklassen und Geschlecht standardisiert

Alter in Jahren von ... bis	Jahresprävalenz			davon Jahresinzidenz		
	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen
18–24	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
25–29	0,1 %	0,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
30–34	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
35–39	0,2 %	0,2 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %
40–44	0,4 %	0,5 %	0,3 %	0,1 %	0,2 %	0,1 %
45–49	0,7 %	0,9 %	0,5 %	0,3 %	0,4 %	0,2 %
50–54	1,4 %	1,8 %	1,0 %	0,5 %	0,7 %	0,3 %
55–59	2,7 %	3,4 %	2,0 %	0,9 %	1,2 %	0,6 %
60–64	4,3 %	5,3 %	3,4 %	1,3 %	1,7 %	1,0 %
65–69	6,9 %	8,0 %	5,9 %	1,9 %	2,4 %	1,5 %
70–74	10,7 %	11,7 %	9,8 %	2,8 %	3,3 %	2,4 %
75–79	16,8 %	17,6 %	16,3 %	4,0 %	4,6 %	3,7 %
80–84	24,3 %	24,1 %	24,4 %	5,4 %	6,0 %	5,1 %
85–89	33,4 %	31,8 %	33,9 %	6,7 %	7,4 %	6,5 %
90–94	40,7 %	38,3 %	41,3 %	7,3 %	8,1 %	7,1 %
≥ 95	47,2 %	45,0 %	47,5 %	7,4 %	9,2 %	7,1 %
insgesamt	4,7 %	4,2 %	5,0 %	1,2 %	1,2 %	1,1 %

Quelle: Versorgungsreport 2013/2014 (Kaduszkiewicz et al., 2014)

Als weitere Quelle für die alters- und geschlechtsspezifische Verteilung wurde der Versorgungsatlas des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland, der auf bundesweiten krankenkassenübergreifenden vertragsärztlichen Abrechnungsdaten beruht, herangezogen (Holstiege et al., 2018).

Die bundesweite, rohe sowie alters- und geschlechtsstandardisierten Diagnoseprävalenzen der Herzinsuffizienz pro Kalenderjahr im Zeitraum 2009–2017 aus dieser Analyse sind in der Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Diagnoseprävalenz der Herzinsuffizienz im Zeitraum 2009–2017 mit Prävalenz nach Geschlecht roh und altersstandardisiert (Holstiege et al., 2018)

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Gesamt									
N	69.719.142	69.473.638	69.311.329	69.398.840	69.521.912	69.954.566	70.347.435	71.031.214	71.809.503
HI-Patienten	2.044.921	2.007.864	2.130.932	2.149.346	2.201.763	2.325.245	2.351.269	2.415.209	2.459.995
Prävalenz, roh (%)	2,93	2,89	3,07	3,10	3,17	3,32	3,34	3,40	3,43
Prävalenz, stand. (%)	2,93	2,82	2,94	2,91	2,95	3,05	3,05	3,09	3,11
Männer									
N	32.771.699	32.677.126	32.626.447	32.723.662	32.836.432	33.140.246	33.422.898	33.882.290	34.397.050
HI-Patienten	805.449	816.411	881.169	908.171	952.794	1.020.949	1.048.621	1.093.224	1.129.637
Prävalenz, roh (%)	2,46	2,50	2,70	2,78	2,90	3,08	3,14	3,23	3,28
Prävalenz, stand. (%)	3,02	2,97	3,11	3,13	3,22	3,36	3,40	3,48	3,54
Frauen									
N	36.947.443	36.796.512	36.684.882	36.675.178	36.685.480	36.814.320	36.924.537	37.148.924	37.412.453
HI-Patienten	1.239.472	1.191.453	1.249.763	1.241.175	1.248.969	1.304.296	1.302.648	1.321.985	1.330.358
Prävalenz, roh (%)	3,35	3,24	3,41	3,38	3,40	3,54	3,53	3,56	3,56
Prävalenz, stand. (%)	2,81	2,66	2,75	2,70	2,70	2,78	2,75	2,76	2,76

Abbildung 2 zeigt die geschlechtsspezifische Prävalenz pro Altersgruppe im Jahr 2017. Deutlich wird eine starke Altersabhängigkeit der Prävalenz mit Werten, die bei Männern ab der Altersgruppe „50–54“ und bei Frauen ab der Altersgruppe „55–59“ das Niveau von einem Prozent überschreiten und von da an zunächst relativ langsam und dann immer steiler ansteigen. Männer wiesen in nahezu allen Altersgruppen eine höhere Prävalenz auf als Frauen. Mit um den Faktor 1,9 erhöhten Werten konnten die deutlichsten relativen Unterschiede im Jahr 2017 in den Altersgruppen „50–54“ (Frauen: 0,79%, Männer: 1,50%) und „55–59“ (Frauen: 1,45%, Männer: 2,73%) beobachtet werden (Abbildung 2).

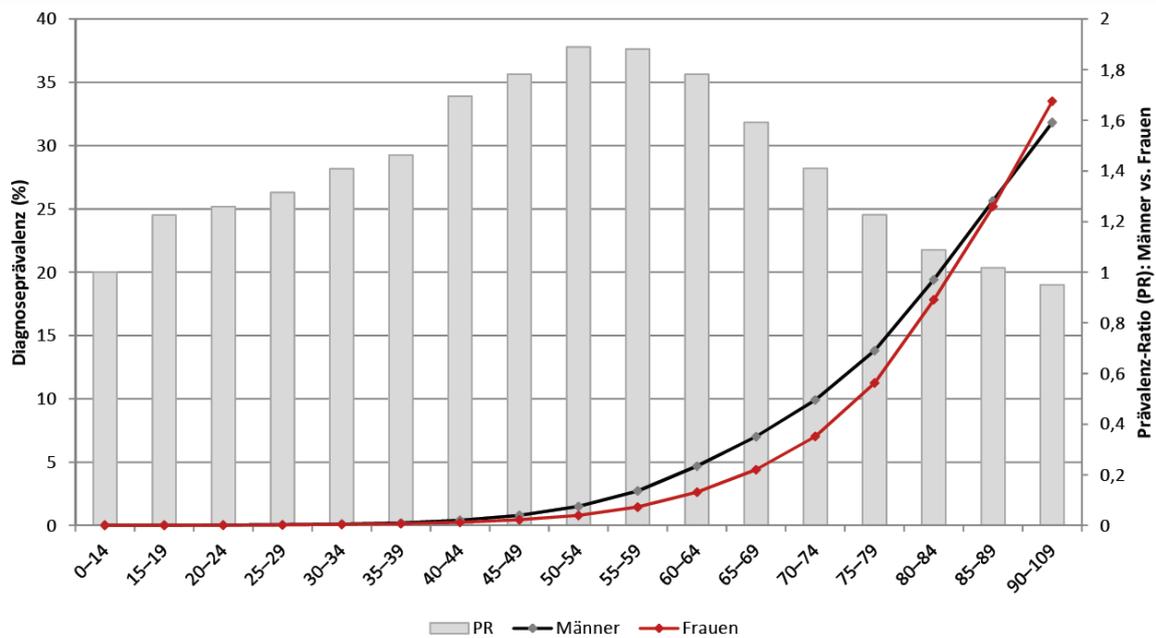


Abbildung 2: Altersgruppen- und geschlechtsspezifische Diagnoseprävalenz der Herzinsuffizienz und Prävalenz-Ratio berechnet als Quotient aus der Prävalenz bei Männern und Frauen im Jahr 2017 aus dem Versorgungsatlas, basierend auf bundesweiten krankenkassenübergreifenden vertragsärztlichen Abrechnungsdaten

Die linke Y-Achse skaliert die Diagnoseprävalenz, die rechte Y-Achse skaliert die Prävalenz-Ratio. Die jeweiligen Skalierungen sind nicht vergleichbar. PR: Prävalenz-Ratio. Quelle: (Holstiege et al., 2018).

Abgrenzung der asymptomatischen und symptomatischen Patienten

Die Einteilung einer vorliegenden Herzinsuffizienz nach asymptomatischer und symptomatischer Herzinsuffizienz erfolgt häufig anhand der NYHA-Klassifizierung als Einstufung der Symptomatik und der Leistungsfähigkeit der Patienten unter verschiedenen Belastungssituationen sowie der Einschränkung der Patienten im Alltag. Die NYHA-Klassifizierung umfasst vier Klassen (I-IV; Tabelle 3-2). Eine höhere NYHA-Klasse beschreibt dabei eine schwerere Symptomatik der Patienten (vgl. hierzu Abschnitt 3.2.1, Tabelle 3-2). Gemäß dieser Einteilung werden die symptomatischen Patienten über die NYHA-Klassen II-IV erfasst. Aufgrund der unterschiedlichen zugrundeliegenden Funktionsstörungen des Herzens zeigen die HFrEF und die HFpEF eine unterschiedliche Verteilung der Schweregrade nach NYHA. Tendenziell ist HFrEF als die schwerere Form anzusehen, mit einem größeren Anteil an symptomatischen Patienten (Edelmann et al., 2011).

In einer retrospektiven Studie von Edelmann et al. wurden Patienten aus dem Screening von fünf interventionellen und sechs nicht-interventionellen Studien innerhalb des Deutschen Kompetenznetzwerks für Herzinsuffizienz gepoolt und die Häufigkeiten von Komorbiditäten zwischen HFrEF- und HFpEF-Patienten verglichen (Edelmann et al., 2011). In der Untersuchung, in die 2.785 Patienten mit HFrEF und 1.294 Patienten mit HFpEF eingeschlossen waren, zeigten die HFrEF-Patienten durchschnittlich eine höhere NYHA-Klasse als die HFpEF-Patienten (2,4+/-0,6 vs. 2,0+/-0,6, $p < 0,001$). Die Aufteilung nach NYHA-Klassen wurde aus dem Diagramm einer Publikation von Edelmann et al. mit einem

prozentualen Verhältnis von 7% NYHA I (asymptomatische Patienten) gegenüber 93% NYHA II-IV (symptomatische Patienten) für HFrEF und von 19% NYHA I, gegenüber 81% NYHA II-IV für HFpEF geschätzt (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: NYHA-Klassen (I vs. II-IV)-Aufteilungen

NYHA-Anteile in %	NYHA I	NYHA II-IV
Edelmann, 2011 (Edelmann et al., 2011) HFrEF	7	93
Edelmann, 2011 (Edelmann et al., 2011) HFpEF	19	81
Fröhlich, 2019 (Fröhlich et al., 2019) (HFrEF+HFpEF)	19,8	80,2
Entresto® (HRI-DB), 2015 (Novartis Pharma GmbH, 2015) (HFrEF+HFpEF)	10,25	89,75
HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFrEF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; HRI-DB: Datenbank des Health Risk Institute; NYHA: New York Heart Association.		

In epidemiologischen Studien zur Herzinsuffizienz werden unterschiedliche Verteilungen für asymptomatische und symptomatische Herzinsuffizienz-Patienten gemäß NYHA-Klassen-Aufteilungen berichtet. Analog zu den Angaben zur Prävalenz ist bei den in Tabelle 3-7 aufgeführten Angaben einerseits auf Abweichungen im methodischen Vorgehen, sowie auch auf Unterschiede der Risikoprofile der zugrundeliegenden Populationen hinzuweisen, was die besondere Bedeutung kassenübergreifender Analysen für die aussagekräftige Betrachtung der Herzinsuffizienz-Prävalenz nach NYHA in Deutschland aufzeigt.

Bestimmung der Zielpopulation anhand einer retrospektiven Beobachtungsstudie

Da bei der Bestimmung der Prävalenz der Herzinsuffizienz auf Basis vorliegender epidemiologischer Erhebungen gewisse Limitationen vorliegen, einerseits bedingt durch Abweichungen im methodischen Vorgehen, sowie andererseits durch Unterschiede der Risikoprofile der zugrundeliegenden Basispopulationen, wurde für das vorliegende Nutzendossier eine retrospektive Beobachtungsstudie beim WIG2 in Auftrag gegeben. Ziel war die Bestimmung der Größe der Zielpopulation gemäß des Anwendungsgebietes von Dapagliflozin: erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die gemäß Einschlusskriterien der DAPA-HF Studie bereits eine Vorbehandlung für die Herzinsuffizienz erhalten.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion, da laut Fachinformation für Forxiga[®] nur begrenzte Informationen zu Patienten mit einer eGFR <30 mL/min oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (endstage renal disease, ESRD) vorliegen. Dies entspricht den Stadien CKD (Chronic Kidney Disease) 4 (eGFR <30 mL/min) und CKD 5 (eGFR <15 mL/min).

Nicht enthalten in der Patientendatenerfassung war allerdings, ebenso wenig wie bei den Kassendaten-Auswertungen von Holstiege (Holstiege et al., 2018) und Störk (Störk et al., 2017), die Art der kardialen Dysfunktion gemessen durch die Ejektionsfraktion. Der Anteil an Patienten mit HFpEF, die nicht vom Anwendungsgebiet von Dapagliflozin umfasst sind, muss deshalb in einem nachgeschalteten Schritt von der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Dapagliflozin abgezogen werden.

In der vorliegenden retrospektiven Beobachtungsstudie zur Berechnung der Prävalenz der Herzinsuffizienz-Patienten innerhalb der GKV-Population wurden teilweise auch die NYHA-Klassen erfasst. Dies ermöglicht eine spezifische Erfassung der Anzahl der Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II-IV, da gemäß Zulassung von Dapagliflozin nur symptomatische Patienten inkludiert sind.

Für die Analysen wurde ein retrospektives Kohortendesign gewählt. Der Studien-Indexzeitraum erstreckte sich gemäß Studiendesign vom 01. April 2017 bis 31. März 2018 (WIG2 GmbH, 2020a). Ausgehend von der Stichprobe von ca. 3,4 Mio. Versicherten galt als Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie, dass die Patienten vor dem Index-Datum zwei Jahre ununterbrochen versichert waren. Außerdem sollte die Versicherungsperiode mindestens sechs Monate über das Indexdatum hinausgehen. In die Analysepopulation wurden nur Patienten ≥ 18 Jahre einbezogen, da die Anwendung von Forxiga[®] auf erwachsene Patienten beschränkt ist. Die Analysepopulation umfasste nach Berücksichtigung dieser Voraussetzungen 2.722.188 Patienten.

Die Studienkohorten wurden jeweils quartalsweise innerhalb des Studien-Indexzeitraums anhand der nachfolgenden Ein- und Ausschlusskriterien aufgegriffen. Der erste Tag des Quartals wird jeweils als Indexdatum innerhalb des Quartals verwendet.

Als prävalent für Herzinsuffizienz galten Patienten aus dieser Analysepopulation, die mindestens eine Diagnose der Herzinsuffizienz aus dem stationären Bereich oder zwei aus dem ambulanten Bereich gemäß der ICD-10-GM-Codes aus Tabelle 3-8 aufwiesen.

Tabelle 3-8: ICD-10-GM-Codes zur Erfassung der Patienten mit Herzinsuffizienz

ICD-10-GM	Krankheitsbezeichnung
I11.0	Hypertensive Herzkrankheit mit (kongestiver) Herzinsuffizienz
I13.0	Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit mit (kongestiver) Herzinsuffizienz
I13.2	Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit mit (kongestiver) Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz
I42.0	Dilatative Kardiomyopathie
I42.1	Hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie
I42.2	Sonstige hypertrophische Kardiomyopathie
I42.3	Eosinophile endomyokardiale Krankheit
I42.4	Endokardfibroelastose
I42.5	Sonstige restriktive Kardiomyopathie
I42.6	Alkoholische Kardiomyopathie
I42.7	Kardiomyopathie durch Arzneimittel oder sonstige exogene Substanzen
I42.8	Sonstige Kardiomyopathien
I42.80	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie [ARVCM]
I42.88	Sonstige Kardiomyopathien
I42.9	Kardiomyopathie, nicht näher bezeichnet
I43.0	Kardiomyopathie bei anderenorts klassifizierten infektiösen und parasitären Krankheiten
I43.1	Kardiomyopathie bei Stoffwechselkrankheiten
I43.2	Kardiomyopathie bei alimentären Krankheiten
I43.8	Kardiomyopathie bei sonstigen anderenorts klassifizierten Krankheiten
I50.0	Rechtsherzinsuffizienz
I50.00	Primäre Rechtsherzinsuffizienz
I50.01	Sekundäre Rechtsherzinsuffizienz
I50.02	Rechtsherzinsuffizienz ohne Beschwerden
I50.03	Rechtsherzinsuffizienz mit Beschwerden bei stärkerer Belastung
I50.04	Rechtsherzinsuffizienz mit Beschwerden bei leichter Belastung
I50.05	Rechtsherzinsuffizienz mit Beschwerden in Ruhe
I50.1	Linksherzinsuffizienz
I50.11	Linksherzinsuffizienz: Ohne Beschwerden
I50.12	Linksherzinsuffizienz: Mit Beschwerden bei stärkerer Belastung
I50.13	Linksherzinsuffizienz: Mit Beschwerden bei leichter Belastung
I50.14	Linksherzinsuffizienz: Mit Beschwerden in Ruhe

ICD-10-GM	Krankheitsbezeichnung
I50.19	Linksherzinsuffizienz: Nicht näher bezeichnet
I50.9	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet
I51.5	Myokarddegeneration
I51.7	Kardiomegalie
Basierend auf „Bekanntgabe der für das Ausgleichsjahr 2017 zu berücksichtigenden Krankheiten und Diagnosen nach § 31 Abs. 2 RSAV; Bundesversicherungsamt 29. Februar 2016, Seiten 44 und 47“ (Bundesversicherungsamt (BVA), 2016).	

Einschlusskriterien zur Selektion der Studienkohorten:

1. Durchgehend versichert in den 24 Monaten vor Indexdatum
2. Durchgehend versichert in den 6 Monaten nach Indexdatum
3. 18 Jahre oder älter zum Indexdatum
4. Diagnose der Herzinsuffizienz und Zuordnung zu den folgenden Kohorten auf Grundlage der Herzinsuffizienz-Diagnosen:
 - a. **Kohorte A** (Grundlage zur Berechnung der Obergrenze): Mindestens eine stationäre Haupt- oder Nebendiagnose **ODER** mindestens zwei ambulante gesicherte Diagnosen gemäß Tabelle 3-8
 - b. **Kohorte B** (Grundlage zur Berechnung der Untergrenze): Mindestens eine stationäre Haupt- oder Nebendiagnose **ODER** mindestens zwei ambulante gesicherte Diagnosen: ICD-10-GM I50, I11.0, I13.0, I13.2

in den 12 Monaten vor Indexdatum.

5. Patienten mit einer bestehenden Behandlung der Herzinsuffizienz identifiziert anhand mindestens einer Verordnung eines ACE-Inhibitors (ATC C09A, C09B) oder Angiotensin-II-Rezeptorblockers (ATC C09C, C09D) oder eines Beta-Blockers (ATC C07) im Indexquartal oder dem Quartal davor.

Ausschlusskriterien:

6. Chronische Nierenerkrankung Stadium 4 oder 5 (ICD-10-GM N18.4, N18.5) im Indexquartal oder den 24 Monaten vor Indexdatum.

Wurden Patienten anhand dieser Selektionsschritte in verschiedenen Quartalen aufgegriffen, so wurde das früheste Indexdatum als patientenindividuelles Indexdatum innerhalb der Analyse verwendet.

Die Selektionsschritte 1-3 wurden weiterhin verwendet, um die Untersuchungspopulation aufzugreifen, die nachfolgend verwendet wird, um die anhand dieser Untersuchungspopulation ermittelten Prävalenzen und Inzidenzen der beschriebenen Kohorten gemäß der KM6-Statistik auf die GKV-Population hochzurechnen (Bundesministerium für Gesundheit, 2018b). Prävalente Patienten werden dabei als inzidente Fälle interpretiert, wenn in den drei Jahren vor Indexdatum keine Diagnose der Herzinsuffizienz gemäß Tabelle 3-8 vorlag.

Zielpopulation (obere Grenze) = Kohorte A (abzüglich der asymptomatischen Patienten, NYHA I-Anteil)

Als Obergrenze der Zielpopulation für Dapagliflozin werden alle Patienten gemäß der ICD-10-GM gemäß Tabelle 3-8 erfasst, mit Ausnahme der Patienten der NYHA-Klasse I. Die Spezifizierung auf die Zielpopulation gemäß der Ejektionsfraktion erfolgt separat in einem nachgeschalteten Schritt.

Gemäß der Aufgreifkriterien in Tabelle 3-8 wurden in der vorliegenden Analyse für die Ermittlung der Kohorte A als Prävalenz-Obergrenze der Herzinsuffizienz zusätzlich zu der Festlegung im Entresto[®]-Dossier (Novartis Pharma GmbH, 2015), bei Störk (Störk et al., 2017) und bei Holstiege (Holstiege et al., 2018) auch die Diagnose-Codes I42.0 und I43.0 (Kardiomyopathien) sowie Myokarddegeneration (I51.5) und Kardiomegalie (I51.7) herangezogen. Dies entspricht der Festlegung des Bundesamtes für Soziale Sicherung zum RSA (Bundesversicherungsamt (BVA), 2020). Damit wird der vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in der Nutzenbewertung von Entresto[®] geäußerten Forderung nachgekommen, die Herzinsuffizienz analog der Aufgreifkriterien zum RSA zu ermitteln (IQWiG, 2016b).

Wie in der bundesweiten Erfassung und Analyse durch das Zentralinstitut für Kassendaten angemerkt (Holstiege et al., 2018), wird in der Praxis nur für einen Teil der Herzinsuffizienz-Diagnosen eine Klassifizierung nach NYHA vorgenommen. Da dies auch bei den zugrundeliegenden Kassendaten der WIG2-Datenbank bei mehr als der Hälfte der Fälle zutrifft, erfolgt bei den übrigen -hier als unspezifisch bezeichneten- Diagnosen eine Verteilung gemäß der spezifischen Diagnosen mit der anschließenden Subtraktion des errechneten Anteils für die NYHA-Klasse I. Die diesbezügliche methodische Vorgehensweise wird im späteren Abschnitt „Umverteilung der unspezifischen Diagnosen auf die NYHA-Klassen I und II-IV“ sowie im hinterlegten Studienbericht näher erläutert (WIG2 GmbH, 2020a).

Zielpopulation (untere Grenze) = Kohorte B (abzüglich der NYHA-Klasse 1)

Kohorte B entspricht dem Aufgriff im Entresto[®]-Dossier und in den oben genannten Publikationen (Störk et al., 2017; Holstiege et al., 2018) und umfasst im Gegensatz zu Kohorte A nicht die Diagnose-Codes I42.0 und I43.0 (Kardiomyopathien), Myokarddegeneration (I51.5) und Kardiomegalie (I51.7). Nach Abzug der erwarteten Patientenzahl der NYHA I-Patienten erhält man auf diesem Weg eine untere Grenze für die Patientenzahl der Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA Klassen II-IV.

Aufgriff der Studienpopulation

Nach Einschränkung der Versicherten mit hinreichend Beobachtungszeit und Mindestalter von 18 Jahren verblieben 2.722.188 Versicherte (Tabelle 3-9). Diese stellen im Weiteren die Analysepopulation als Ausgangsbasis für die Ermittlung der 1-Jahres-Prävalenzen und 1-Jahres-Inzidenzen dar. Nach Anwendung der weiteren Kriterien zum Aufgriff der Kohorten verblieben zwischen 143.129 Versicherte mit Herzinsuffizienz in Kohorte A und 128.107 Versicherte mit Herzinsuffizienz in Kohorte B (WIG2 GmbH, 2020a).

Tabelle 3-9: Ableitung der Zielpopulation

Schritt	Beschreibung	Anzahl Patienten	
		Kohorte A	Kohorte B
0	Versicherte in der Datenbank im Indexzeitraum	3.404.941	3.404.941
1	Durchgehend versichert in den 24 Monaten vor Indexdatum	3.252.024	3.252.024
2	Durchgehend versichert in den 6 Monaten nach Indexdatum	3.174.973	3.174.973
3	18 Jahre oder älter zum Indexdatum	2.722.188	2.722.188
4	Mit Diagnose Herzinsuffizienz gemäß Aufgreifkriterien	171.798	153.556
5	mit Verordnung eines ACE-Inhibitors ODER Angiotensin-II-Rezeptorblockers ODER eines Beta-Blockers	152.094	136.759
6	Keine chronische Nierenerkrankung Stadium 4 oder 5	143.129	128.107

Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz der Herzinsuffizienz aus der retrospektiven Beobachtungsstudie (WIG2) mit Hochrechnung auf die GKV-Population

Die Ermittlung der Prävalenzen und Inzidenzen erfolgte nach Altersgruppe und Geschlecht getrennt.

Die altersspezifischen Patientenzahlen und Prävalenzen sowie die entsprechende Hochrechnung auf die GKV-Population gemäß der KM6-Statistik (Bundesministerium für Gesundheit, 2018b) sind dem Tabellen-Reiter „Prevalence“ im Excel-Blatt „Final Results“ (WIG2 GmbH, 2020b) zu entnehmen. Die Vorgehensweise wird außerdem im WIG2-Studienbericht erläutert (WIG2 GmbH, 2020a). Eine zusammenfassende Darstellung der altersspezifischen Patientenzahlen (N) je 100.000 Versicherte und der hochgerechneten Anzahl der Patienten in der GKV für die Kohorten A und B wird im Folgenden präsentiert (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Abschätzung der Prävalenz der Herzinsuffizienz (mit reduzierter und mit erhaltener Ejektionsfraktion) in Abhängigkeit vom Alter basierend auf ICD-10-GM-Kodierungen gemäß Aufgreifkriterien für Kohorte A (Schritte 1 bis 6) für das Jahr 2017, Frauen und Männer, gesamt

Kohorte A	Frauen		Männer		Gesamt	
	Hoch-gerechnete Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 Versicherte	Hoch-gerechnete Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 Versicherte	Hoch-gerechnete Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 Versicherte
15 bis unter 20 Jahre	213	32	425	59	638	46
20 bis unter 25 Jahre	747	39	2.014	96	2.762	69
25 bis unter 30 Jahre	1.746	77	3.177	131	4.922	105
30 bis unter 35 Jahre	3.115	131	6.541	262	9.656	198
35 bis unter 40 Jahre	4.869	207	12.216	518	17.084	363
40 bis unter 45 Jahre	9.632	444	19.528	928	29.160	682
45 bis unter 50 Jahre	20.593	826	44.009	1.874	64.602	1.335
50 bis unter 55 Jahre	46.380	1.496	96.506	3.335	142.886	2.384
55 bis unter 60 Jahre	83.981	2.797	157.944	5.721	241.925	4.198
60 bis unter 65 Jahre	121.209	4.844	202.844	9.160	324.053	6.870
65 bis unter 70 Jahre	174.955	7.775	239.873	12.775	414.827	10.049
70 bis unter 75 Jahre	200.858	11.598	231.255	16.815	432.113	13.907
75 bis unter 80 Jahre	350.854	16.731	338.341	21.688	689.196	18.845
80 bis unter 85 Jahre	410.372	23.599	305.973	26.431	716.345	24.731
85 bis unter 90 Jahre	276.145	29.505	156.997	31.405	433.142	30.166
90 und mehr Jahre	197.909	33.042	67.796	34.062	265.705	33.296
Total	1.903.577	5.910	1.885.440	6.483	3.789.017	6.182

N: Anzahl Patienten

Tabelle 3-11: Abschätzung der Prävalenz der Herzinsuffizienz (mit reduzierter und mit erhaltener Ejektionsfraktion) in Abhängigkeit vom Alter basierend auf ICD-10-GM-Kodierungen gemäß Aufgreifkriterien für Kohorte B (Schritte 1 bis 6) für das Jahr 2017, Frauen und Männer, gesamt

Kohorte B	Frauen		Männer		Gesamt	
	Hoch-gerechnete Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 Versicherte	Hoch-gerechnete Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 Versicherte	Hoch-gerechnete Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 Versicherte
15 bis unter 20 Jahre	156	23	241	34	397	29
20 bis unter 25 Jahre	530	27	1.320	63	1.850	46
25 bis unter 30 Jahre	1.297	57	1.983	82	3.279	70
30 bis unter 35 Jahre	2.434	102	4.821	193	7.255	149
35 bis unter 40 Jahre	4.013	171	9.216	391	13.229	281
40 bis unter 45 Jahre	7.697	355	14.882	707	22.579	528
45 bis unter 50 Jahre	17.157	688	35.357	1.506	52.514	1.085
50 bis unter 55 Jahre	38.880	1.254	78.423	2.710	117.303	1.957
55 bis unter 60 Jahre	72.274	2.407	132.704	4.807	204.977	3.557
60 bis unter 65 Jahre	106.328	4.249	173.691	7.843	280.019	5.936
65 bis unter 70 Jahre	155.852	6.926	209.162	11.140	365.014	8.843
70 bis unter 75 Jahre	182.803	10.555	204.885	14.898	387.688	12.477
75 bis unter 80 Jahre	323.842	15.443	306.775	19.664	630.617	17.244
80 bis unter 85 Jahre	385.129	22.147	283.915	24.525	669.044	23.098
85 bis unter 90 Jahre	266.079	28.429	149.449	29.895	415.528	28.940
90 und mehr Jahre	193.364	32.283	65.303	32.809	258.667	32.414
Total	1.757.836	5.457	1.672.125	5.750	3.429.961	5.596

N: Anzahl Patienten

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz liegt bei Männern etwas höher als bei Frauen (6,5% versus 5,9%). Innerhalb der Fünfjahres-Intervalle bis 65 Jahre liegt die Prävalenz bei Männern in etwa doppelt so hoch wie bei Frauen. Während bei Frauen nur 15,4% aller Herzinsuffizienz-Erkrankungen unterhalb von 65 Jahren liegen, sind es bei den Männern bereits 28,9%. Erst ab einem Alter von 80 Jahren nähert sich die Prävalenz der Frauen der der Männer an, bleibt aber auch im hohen Alter immer noch unterhalb der Prävalenz der Männer. Blickt man dagegen auf die absoluten geschätzten Patientenzahlen in der GKV, übersteigt die Anzahl der Patientinnen bereits im Intervall von 75 bis 80 Jahren die absolute Anzahl der männlichen Patienten mit Herzinsuffizienz. Die Erklärung für die mit dem Alter stärker ansteigende Anzahl von weiblichen gegenüber männlichen Patienten mit Herzinsuffizienz liegt darin, dass -aufgrund der höheren Lebenserwartung von Frauen- der Anteil von GKV-versicherten Frauen stark ansteigt. In der Altersgruppe der über 90-Jährigen ist bei nahezu gleicher Prävalenz zwischen Frauen (33,0%) und Männern (34,1%) die Anzahl der GKV-versicherten Herzinsuffizienz-Patientinnen dreimal so hoch wie die der männlichen Patienten.

Die Altersverteilung verläuft in etwa parallel zu der im Versorgungsreport 2013/2014 (Kaduszkiewicz et al., 2014), (siehe Tabelle 3-5) bzw. in der bundesweiten Kassendatenanalyse von Holstiege (Holstiege et al., 2018) (siehe Abbildung 2).

In der nachfolgenden Tabelle 3-12 werden die auf die GKV-hochgerechneten absoluten Patientenzahlen sowie die hochgerechnete Prävalenz in der GKV-Population (N/100.000) für die Kohorten A und B nochmals zusammengefasst, jeweils unter Berücksichtigung der Schritte 1 bis 6, d. h. unter der Voraussetzung einer vorliegenden Behandlung der Herzinsuffizienz und unter Ausschluss einer Nierenfunktionsstörung vom Grad 4 oder 5.

In der Zeile „HF-Patienten“ finden sich diejenigen Patienten mit den Aufgreifkriterien gemäß ICD-10-GM für die Kohorte A nach Anwendung der Schritte 1 bis 4, d. h. alle Herzinsuffizienz-Patienten ohne Einschränkung auf Vorbehandlung oder Ausschluss einer chronischen Nierenerkrankung vom Grad 4 oder 5.

Eine Einschränkung auf die symptomatische Herzinsuffizienz entsprechend der NYHA-Klassen II-IV hat in dieser Stufe der Ableitung noch nicht stattgefunden.

Tabelle 3-12: Abschätzung der Prävalenz der Herzinsuffizienz (mit reduzierter und mit erhaltener Ejektionsfraktion) gemäß Aufgreifkriterien für die Kohorten A und B basierend auf den dafür definierten ICD-10-GM-Kodierungen (Schritte 1 bis 6) für das Jahr 2017, sowie für die Herzinsuffizienz-Patienten aus Schritt 4 (ohne Einschränkung auf Vorbehandlung und ohne Ausschluss einer chronischen Nierenerkrankung)

Kohorte	Frauen		Männer		Gesamt	
	Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 Versicherte	Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 Versicherte	Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 Versicherte
A	1.903.577	5.910	1.885.440	6.483	3.789.017	6.182
B	1.757.836	5.457	1.672.125	5.750	3.429.961	5.596
HF-Patienten*	2.321.024	7.206	2.244.218	7.717	4.565.242	7.448

* aus Schritt 4, ohne Einschränkung auf Vorbehandlung und Ausschluss einer Nierenfunktionsstörung
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HF: Herzinsuffizienz, N: Anzahl Patienten

Abgrenzung der symptomatischen und asymptomatischen Herzinsuffizienz-Patienten

Da die in der Literatur berichteten Daten der Herzinsuffizienz Patienten heterogene Zahlen mit Blick auf die Abgrenzung der asymptomatischen von den symptomatischen Patienten liefern, wurde im Rahmen der vorliegenden Analyse auch die Differenzierung der Patienten nach NYHA I (asymptomatische Patienten) und NYHA II-IV (symptomatische Patienten) vorgenommen. Zur Ermittlung der NYHA-Stadien der Patienten innerhalb der einzelnen Kohorten wurden die Diagnosen der Herzinsuffizienz der Patienten (Tabelle 3-13) ausgewertet. Dazu wurde jedem Patienten die maximal beobachtete NYHA-Stufe zugeordnet. Konnte keine der Kodierungen aus Tabelle 3-13 aufgefunden werden, wurde der Patient der Gruppe „unspezifisch“ zugeordnet.

Tabelle 3-13: ICD-10-GM Codes zur Zuordnung der NYHA-Stadien

NYHA	Rechtsherzinsuffizienz	Linksherzinsuffizienz
NYHA I	I50.02	I50.11
NYHA II-IV	I50.03, I50.04, I50.05	I50.12, I50.13, I50.14

NYHA: New York Heart Association

Die Prävalenz nach Geschlecht und NYHA-Klasse ergab für Kohorte A folgende Verteilung für die nach NYHA spezifisch kodierten Patienten gegenüber den unspezifisch (ohne Angabe der NYHA-Klasse) kodierten:

Tabelle 3-14: Prävalenz der Herzinsuffizienz in der GKV auf der Basis von **Kohorte A**, Anzahl der spezifisch und nicht-spezifisch kodierten Patienten in der GKV (N in GKV)

	Unspezifisch	NYHA I	NYHA II-IV
Frauen	984.869	107.789	810.918
Männer	884.659	115.284	885.497
Gesamt	1.869.529	223.073	1.696.415
NYHA: New York Heart Association			

Umverteilung der unspezifischen Diagnosen auf die NYHA-Klassen I und II-IV

Um für die Kohorten A und B, welche neben spezifischen Diagnosen zum NYHA-Stadium auch unspezifische Herzinsuffizienz Diagnosen enthalten, die Gesamtzahl der Patienten in den NYHA-Stadien II-IV zu erhalten, die dem Anwendungsgebiet von Dapagliflozin entsprechen, wurde je Alters- und Geschlechtsgruppe die Verteilung der NYHA-Stadien unter den Patienten mit dokumentiertem NYHA-Stadium ermittelt (siehe Tabelle „relative distribution of the NYHA classes for patients with NYHA diagnosis within age and gender“ im Reiter „Kohorte A“ und „Kohorte B“ im Datenblatt Final Results) (WIG2 GmbH, 2020b), und diese Verteilung anschließend auf die Herzinsuffizienz-Patienten, die über die ICD-10-GM Codes keinem NYHA-Stadium zugeordnet werden konnten („unspezifische Diagnosen“), angewendet (siehe Tabelle „estimation of the distribution of the NYHA classes for patients with unspecific diagnosis“) und anschließend die spezifisch kodierten und die extrapolierten zusammen addiert (siehe Tabelle „estimated number of patients by NYHA classes“), jeweils im Reiter „Kohorte A“ und „Kohorte B“ im Datenblatt Final Results (WIG2 GmbH, 2020b).

Daraus ergaben sich für die Kohorte A die folgenden Patientenzahlen für die einzelnen NYHA-Klassen (siehe Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten mit Herzinsuffizienz in der GKV, basierend auf Kohorte A (Obergrenze), nach Umverteilung der unspezifisch kodierten Patienten

	NYHA I	NYHA II-IV
Frauen	226.389	1.677.187
Männer	219.981	1.665.459
gesamt	446.370	3.342.647
% (von NYHA I-IV)	11,6%	88,4%
Anmerkung: Die jeweiligen Aufsummierungen der Anzahl von Frauen und Männern können aufgrund der im Excel-Arbeitsblatt hinterlegten Nachkommastellen um einen Wert von „1“ differieren. NYHA: New York Heart Association		

Die entsprechenden Patientenzahlen bezogen auf 100.000 GKV-versicherte Patienten sind ebenfalls aus dem Reiter „Kohorte A“ aus dem Excel-Blatt „Final Results“ zu ersehen (WIG2 GmbH, 2020b).

Die Hochrechnung zur Aufteilung der Patienten auf die NYHA-Stadien erfolgte unter der Annahme, dass die Patienten mit unspezifischen Herzinsuffizienzcodes sich nicht systematisch von denen mit spezifischem Code unterscheiden. Da die Patienten mit spezifischen Codes im Mittel etwas älter und vereinzelt häufiger Komorbiditäten hatten, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die hier angewendete Methodik zur Schätzung der Verteilung der NYHA-Stadien bei Patienten ohne spezifische Diagnose zu einer Überschätzung der höheren Schweregrade führen könnte (WIG2 GmbH, 2020a; WIG2 GmbH, 2020b).

Entsprechend wurde für die Kohorte B verfahren (WIG2 GmbH, 2020a; WIG2 GmbH, 2020b).

Fazit zur Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz

Als finales Ergebnis für die Ermittlung der Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (mit Vorbehandlung, ohne Niereninsuffizienz) innerhalb der retrospektiven Kassendatenanalyse von WIG2 ergibt sich als Obergrenze aus der Kohorte A abzüglich der Patienten des oben errechneten Anteils für die NYHA-Klasse I eine Anzahl von 3.342.647 Versicherten in der GKV, entsprechend einer Prävalenz von 5.453/100.000 GKV-Versicherten bzw. 5,5%. Für die Untergrenze, definiert als Kohorte B, liegt diese Zahl bei 3.031.908 Patienten (entsprechend 4.947 Patienten je 100.000 bzw. 4,9%) (Tabelle 3-16).

Tabelle 3-16: Gesamtprävalenz der Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz unabhängig von der Ejektionsfraktion (NYHA-Klassen II-IV) in den verschiedenen Kohorten

NYHA II-IV	Frauen		Männer		Gesamt		
Kohorte	Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 Versicherte	Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 Versicherte	Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 Versicherte	% in GKV
A (Obergrenze)	1.677.187	5.207	1.665.459	5.727	3.342.647	5.453	5,5
B (Untergrenze)	1.551.827	4.818	1.480.081	5.089	3.031.908	4.947	4,9

Obergrenze (Kohorte A): ICD-10-Codes gemäß Tabelle 3-8; Untergrenze: Kohorte B
 Anmerkung: Die jeweiligen Aufsummierungen der Anzahl von Frauen und Männern können aufgrund der im Excel-Arbeitsblatt hinterlegten Nachkommastellen um einen Wert von „1“ differieren.
 GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NYHA: New York Heart Association; N: Anzahl Patienten

Vergleich der Prävalenz der WIG2-Kassendatenanalyse mit publizierten Daten zur Herzinsuffizienz-Prävalenz

Die unterschiedlichen Aufgreifkriterien gemäß ICD-10-GM-Kodierung stellen eine der Herausforderungen bezüglich der Vergleichbarkeit von Prävalenzangaben zur Herzinsuffizienz dar. Um die Ergebnisse der WIG2-Analyse in Relation zu den Angaben aus der Literatur und anderen öffentlichen Quellen zu stellen, wurden im Folgenden die Prävalenzangaben in Zusammenschau mit den Aufgreifkriterien dargestellt.

Tabelle 3-17: Prävalenz der Herzinsuffizienz aus unterschiedlichen Quellen

Prävalenz bzw. erfasste ICD-10-GM	Prävalenz (%)	I11.0, I13.0, I13.2 Hypertensive Herzkrankungen	I42.0, I43.0 Kardiomyopathien	I50.- Rechts- und LinksHF	Nur I50.03 - I50.05, I50.12- I50.14	I51.5, Myokarddegeneration, I51.7 Kardiomegalie
Quelle, (Jahresbezug der Daten)						
(Bundesversicherungsamt (BVA), 2020), (2017)	5,0	nein	ja	ja	n. b.	ja
(Holstiege et al., 2018), (2017)	3,4	ja	nein	ja	n. b.	nein
(Störk et al., 2017) (2011)	3,9	ja	nein	ja	n. b.	nein
Versorgungsreport 2013/2014 (Kaduszkiewicz et al., 2014), (2010)	4,7	ja	nein	ja	n. b.	nein
Entresto®, Obergrenze (Novartis Pharma GmbH, 2015), ohne NYHA-I, (2015)	4,6	ja	nein	ja	s. u.	nein
Entresto®, Untergrenze (Novartis Pharma GmbH, 2015), ohne NYHA-I, (2015)	1,8	nein	nein	nein	I50.12- I50.14:	nein
WIG2 (Schritte 1 bis 6) Kohorte A, NYHA I-IV (2017)	6,2	ja	ja	ja	-	ja
WIG2 (Schritte 1 bis 6) Kohorte A, NYHA II-IV (2017)	5,5	ja	ja	ja	-	ja
WIG2 (Schritte 1 bis 6) Kohorte B, NYHA I-IV (2017)	5,6	ja	nein	ja	-	nein
WIG2 (Schritte 1 bis 6) Kohorte B, NYHA II-IV (2017)	4,9	ja	nein	ja	-	nein
NYHA: New York Heart Association; WIG2: Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung						

Zu beachten ist bei dieser vergleichenden Darstellung, dass sich die Angaben der WIG2-Analyse nicht auf die Zielpopulation der HFref-Patienten von Forxiga[®] beziehen, sondern alle Patienten mit Herzinsuffizienz umfasst, ungeachtet der kardialen Dysfunktion gemäß LVEF. Die Prävalenzen der WIG2-Analyse wurden auf der Basis der Kohorten A und B berechnet, wobei für die Kohorten A und B die Populationen jeweils über alle NYHA-Klassen hinweg (NYHA I-IV) bzw. nur für die symptomatischen Patienten (NYHA II-IV) dargestellt werden.

In der vorliegenden WIG2-Analyse wurden in Kohorte A zur Erfassung der Obergrenze der Herzinsuffizienz zusätzlich zu der Festlegung im Entresto[®]-Dossier (Novartis Pharma GmbH, 2015), bei Störk (Störk et al., 2017) und bei Holstiege (Holstiege et al., 2018) auch die Diagnose-Codes I42.0 und I43.0 (Kardiomyopathien) sowie Myokarddegeneration (I51.5) und Kardiomegalie (I51.7) gemäß Festlegung des Bundesamtes für Soziale Sicherung zum RSA herangezogen (Bundesversicherungsamt (BVA), 2016). Damit wird der vom IQWiG in der Nutzenbewertung von Entresto[®] geäußerten Forderung basierend auf den Aufgreifkriterien zum RSA nachgekommen (IQWiG, 2016a).

Kohorte B entspricht den ICD-10-GM-Aufgreifkriterien repräsentativer Kassendatenanalysen (Störk et al., 2017; Holstiege et al., 2018). Kohorte B stellt im vorliegenden Dossier die Untergrenze der Zielpopulation für Dapagliflozin dar.

Für Dapagliflozin sind in der obigen Tabelle die Prävalenzwerte in Kohorte A und B zur Vergleichbarkeit mit den Literaturangaben und dem Entresto[®]-Dossier jeweils mit und ohne NYHA-I-Anteil dargestellt.

Schlussfolgerung zur Prävalenz

Die Prävalenzspanne aus der WIG2-Analyse beträgt für die Herzinsuffizienz (ohne Einschränkung auf NYHA-Klassen oder nach LVEF-Kategorie) übertragen auf die GKV-Population 4,9% (Kohorte B) bis 6,2% (Kohorte A). Dies entspricht den Prävalenzwerten der relevanten publizierten und hiermit vergleichbaren Analysen.

Zu beachten ist hierbei der Unterschied in der Definition der aufgegriffenen Patienten aufgrund unterschiedlicher Definition der Herzinsuffizienz durch die ICD-10-Kodierungen, wie in Tabelle 3-17 mit dargestellt. Zudem ergibt sich ein weiterer Unterschied dadurch, dass beim Aufgriff der Herzinsuffizienz-Patienten in der WIG2-Analyse auch die Vorbehandlung der Herzinsuffizienz (gemäß Einschlusskriterien der DAPA-HF Studie) vorausgesetzt und eine Einschränkung der Nierenfunktion der CKD-Stadien 4 und 5 ausgeschlossen wurde (Schritte 5 und 6 bei den Aufgreifkriterien). Die Bestimmung der Anzahl an Herzinsuffizienz-Patienten - unabhängig von einer Vorbehandlung oder Ausschluss einer eingeschränkten Nierenfunktion - ergab eine etwas höhere Prävalenz von 7,5% (siehe Tabelle 3-12, Herzinsuffizienz-Patienten). Ein Faktor für den gegenüber anderen Publikationen oder dem Entresto[®]-Dossier (siehe Übersicht, Tabelle 3-17) höheren Wert zur Prävalenz ergibt sich aus den weiter gefassten Aufgreifkriterien für die Herzinsuffizienz (siehe ICD-10-GM in Tabelle 3-8) in Kohorte A, die in Analogie zur Festlegung des Bundesamtes für Soziale Sicherung zum RSA (Bundesversicherungsamt (BVA), 2016) gewählt wurden. Damit wurde der vom IQWiG in der

Nutzenbewertung von Entresto[®] geäußerten Forderung basierend auf den Aufgreifkriterien zum RSA nachgekommen (IQWiG, 2016a).

Differenzierung der kardialen Dysfunktion in HFrEF/HFpEF

Wie zuvor erwähnt wird durch die ICD-10-GM-Kodierung im Rahmen der Kassendatenerhebung keine Differenzierung der kardialen Dysfunktion anhand der Ejektionsfraktion abgebildet. Da die Unterscheidung HFrEF/HFpEF weder aus dem oben zitierten Bericht des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Holstiege et al., 2018), noch aus anderen publizierten Kassendatenanalysen möglich ist, musste auf Angaben sonstiger publizierter Untersuchungen zu diesem Thema zurückgegriffen werden.

Die Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) gemäß Zulassung von Dapagliflozin wird entsprechend der Nationalen Versorgungsleitlinie für die chronische Herzinsuffizienz sowie der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) über ein LVEF <40% definiert. Die Schwellenwerte für die Definition der HFpEF variieren dagegen in verschiedenen klinischen Studien von >40% bis >50% (Fröhlich et al., 2019). Aus diesem Grund wurde der Bereich von 40% bis 50% in der 2016 erschienenen Leitlinie der ESC (Ponikowski et al., 2016) als „mid-range“ LVEF (HFmrEF) gekennzeichnet (Fröhlich et al., 2019), während die Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF) über eine LVEF \geq 50% definiert wurde (siehe auch Abschnitt 3.2.2) (Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

In der Folge basieren auch viele Empfehlungen zur Behandlung der Herzinsuffizienz auf dem Ausmaß der Einschränkung der Pumpfunktion des Herzens. Als Einschlusskriterium für die DAPA-HF-Studie wurde eine LVEF <40% (AstraZeneca GmbH, 2019) festgelegt, da hier nur Patienten mit HFrEF aufgenommen wurden.

Innerhalb des aktuellen Langzeitregisters für Herzinsuffizienz der European Society of Cardiology (ESC-HF-LT-Register) erfolgt eine Erfassung und Analyse von überwiegend ambulanten Patienten aus spezialisierten Herzzentren unter Stratifizierung nach den Kategorien von Ejektionsfraktionen entsprechend der ESC-Leitlinie von 2016 (Chioncel et al., 2017). Von April 2011 bis Januar 2015 wurden 16.354 Patienten im ESC-HF-LT-Register erfasst, davon 9.428 ambulante und 6.926 hospitalisierte Patienten. Im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie innerhalb des Registers, in der 9.134 ambulante Herzinsuffizienz-Patienten eingeschlossen und über den Zeitraum von einem Jahr beobachtet wurden, wurden insgesamt 59,8% der Herzinsuffizienz-Patienten als HFrEF klassifiziert, 24,2% als HFmrEF und 16% als HFpEF. Die Klassifikation nach Region ergibt für Westeuropa, das durch Frankreich und Österreich repräsentiert wird, mit 68,2% einen höheren Anteil an HFrEF-Patienten, gegenüber nur 11,3% HFpEF-Patienten. Weitere, mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichbare Regionen weisen ebenfalls einen hohen Anteil von HFrEF-Patienten auf (Schweden/Litauen: 66,7%; Israel 70,8%). Die gemittelte Ejektionsfraktion lag in dieser Studie bei 37,6% (Standardabweichung +/-13,5).

In einer Auswertung dreier europäischer Register aus Norwegen, Deutschland und dem Vereinigten Königreich (UK), die nicht am ESC-HF-LT-Register beteiligt waren, wurden

insgesamt 10.312 ambulante Patienten im Zeitraum von 1995 bis 2015 erfasst. In Norwegen wurden die Patienten aus den ambulanten Zentren von 27 über das Land verteilten kleineren Kliniken bis zu Universitätskliniken in das Register eingeschlossen. In Heidelberg/Deutschland und Hull/Vereinigtes Königreich erfolgte die Aufnahme in lokale Register aus ambulanten Stationen der jeweiligen Universitätskliniken (Fröhlich et al., 2019). Insgesamt kamen 59,4% der in die Studie eingeschlossenen Patienten aus Norwegen, 23,0% aus dem Register in Heidelberg und 17,7% aus dem Register in Hull. Als primärer Endpunkt wurde die Sterblichkeit jeglicher Ursache in Abhängigkeit der LVEF und der Zeitperiode (1995 bis 2005 vs. 2006 bis 2015) untersucht. Der Anteil an HFrEF-Patienten (LVEF \leq 40%) betrug 68,7%. Basierend auf einer Stratifizierung nach LVEF und Untersuchungsperiode, wiesen die Patienten signifikante Unterschiede in den Baseline-Charakteristika wie Demografie, klinischer Präsentation, Ursache der Herzinsuffizienz, Komorbiditäten und medizinischer Behandlung auf. Die Patienten mit HFrEF waren vorrangig männlich und litten häufiger an symptomatischer Herzinsuffizienz ischämischen Ursprungs als Patienten mit HFpEF. Die Sterblichkeit erwies sich dagegen als unabhängig von der LVEF-Kategorie. Die vergleichende Gegenüberstellung der beiden Untersuchungsintervalle zwischen 1995 bis 2005 und 2006 bis 2015 zeigte eine deutliche Verringerung der Sterblichkeit über beide LVEF-Kategorien hinweg während der letzten beiden Dekaden (Fröhlich et al., 2019).

Aus Spanien berichteten Farré et al. 2017 aus einer prospektiven Beobachtungsstudie, die an 3.580 Patienten innerhalb von vier Zentren durchgeführt wurde, einen Anteil von 62% an HFrEF-Patienten, ebenfalls bei einem Schwellenwert LVEF <40% (Farre et al., 2017). Aus dem Schwedischen Register für Herzinsuffizienz-Patienten berichteten Koh et al. für die HFrEF einen Anteil von 56%, basierend auf einer Untersuchung von 42.061 Patienten (Koh et al., 2017) und Johansson et. al. 57% basierend auf 30.696 Patienten (Johansson et al., 2018). Eine Analyse, die 61 Zentren in Italien mit 5.610 Patienten einschloss, davon 3.755 ambulante Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, ergab einen Anteil von 59,7% HFrEF bei den chronischen und von 58,4% bei den akuten Herzinsuffizienz-Patienten (Tavazzi et al., 2013). In der populationsbasierten Kohorten-Studie „Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease“ (PREVEND) in den Niederlanden wurden nach einer medianen Nachverfolgungszeit von 11,5 Jahren unter 8.592 eingeschlossenen Studienteilnehmern 374 (4,4%) Patienten mit Herzinsuffizienz diagnostiziert, von denen wiederum 241 (66%) eine HFrEF aufwiesen (Brouwers et al., 2013).

Tabelle 3-18: Übersicht zu publizierten Studien zu Verteilungen nach LVEF-Funktion

Quelle	Studiendesign	Land	Studienpopulation	Anteile HFrEF (LVEF <40%)
ESC-HF-LT-Register (Chioncel et al., 2017)	Langzeitregister	Europa (Frankreich, Österreich; ohne Deutschland)	9.134 ambulante Patienten	68,2%
(Fröhlich et al., 2019)	Register	Norwegen, Deutschland, UK	10.312 ambulante Patienten	68,7%
(Farre et al., 2017)	Prospektive Beobachtungsstudie	Spanien, vier Universitätskliniken	3.580 Patienten	62,0%
(Koh et al., 2017)	Swedish Hard Failure Register	Schweden	42.061 Patienten	56%
(Johansson et al., 2018)	Swedish Hard Failure Register	Schweden	30.696 Patienten, davon 68% hospitalisiert, 32% ambulant	57%
(Savarese & Lund, 2017)	Swedish Hard Failure Register	Schweden	von 51.060 Patienten wurden 4.942 betrachtet, die 2 aufeinander folgende EF-Messungen hatten	63%
PREVEND (Brouwers et al., 2013)	Populationsbasierte Kohortenstudie	Niederlande	von 8.592 eingeschlossenen 374 (4,4%) HF-Patienten	66%
EF: Ejektionsfraktion; HF: Herzinsuffizienz; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduziertem Ejektionsvolumen; HFmrEF: Herzinsuffizienz mit geringgradig reduzierter Ejektionsfraktion; ESC: European Society for Cardiology; ESC-HF-LT-Register: Langzeitregister für Herzinsuffizienz der European Society of Cardiology; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; UK: Vereinigtes Königreich				

Aus europäischen Registern wurden HFrEF-Anteile von 56% bis 68,7% bestimmt (siehe Tabelle 3-18). Da aus dem repräsentativen europäischen Langzeitregister der ESC für Westeuropa (Chioncel et al., 2017), sowie aus der westeuropäischen Dreiländerregister-Analyse von Fröhlich et al. (Fröhlich et al., 2019), die ein deutsches Register einschloss, übereinstimmend Werte um 68% für den HFrEF-Anteil ermittelt wurden, wird dieser Wert für die folgenden Berechnungen zur Ableitung der Zielpopulation von Dapagliflozin zugrunde gelegt.

Prävalenz der HFrEF:

Bei Annahme eines 68%igen Anteils der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, resultierend aus der im obigen Abschnitt dargestellten Evidenzsynthese (Chioncel et al., 2017; Fröhlich et al., 2019), ergeben sich folgende Zahlen für die Zielpopulation aus Tabelle 3-16:

Tabelle 3-19: Prävalenz der symptomatischen HF_rEF in der GKV

NYHA II-IV	Frauen		Männer		Gesamt		
Kohorte	Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 Versicherte	Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 Versicherte	Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 Versicherte	% in GKV
A (Obergrenze)	1.140.487	3.541	1.132.512	3.894	2.273.000	3.708	3,71
B (Untergrenze)	1.055.242	3.276	1.006.455	3.461	2.061.697	3.364	3,36

Anmerkung: Die jeweiligen Aufsummierungen der Anzahl von Frauen und Männern können aufgrund der im Excel-Arbeitsblatt hinterlegten Nachkommastellen um einen Wert von „1“ differieren.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NYHA: New York Heart Association; N: Anzahl Patienten

Auf Basis der retrospektiven Beobachtungsstudie von WIG2 ergeben sich für die Zielpopulation von Dapagliflozin, die Patienten mit chronischer symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HF_rEF) umfasst, als Obergrenze 2.273.000 Patienten entsprechend 3,7% der GKV-Population und als Untergrenze 2.061.697 Patienten entsprechend 3,4%.

Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz der Herzinsuffizienz

Analog zu den Prävalenzen wurden die Inzidenzen der Kohorten A und B auf der Ebene von Schritt 6 der Aufgreifkriterien sowie von allen Patienten mit Herzinsuffizienz (Kohorte A, Schritt 4) bestimmt (siehe Excel-Blatt „Final Results“, Reiter „Incidence“ und „Kohorte A bzw. B“, (WIG2 GmbH, 2020b)).

Wie bei der Ermittlung der Prävalenz wurden auch für die Inzidenz die Selektionsschritte 1 bis 3 zugrunde gelegt, um die Untersuchungspopulation aufzugreifen. Innerhalb dieser Untersuchungspopulation wurden die Patienten mit Herzinsuffizienz gemäß der Aufgreifkriterien in Tabelle 3-8 identifiziert und unter der Voraussetzung als inzidente Fälle identifiziert, wenn in den drei Jahren vor Indexdatum keine Diagnose der Herzinsuffizienz gemäß Tabelle 3-8 vorlag.

Die Ermittlung der Inzidenzen erfolgte nach Altersgruppe und Geschlecht getrennt (WIG2 GmbH, 2020a). Die Ergebnisse nach Alter, Geschlecht und NYHA-Klasse befinden sich im Excel-Blatt „Final Results“ im Reiter „Incidence“ (WIG2 GmbH, 2020b).

Tabelle 3-20: Abschätzung der Inzidenz der Herzinsuffizienz (mit reduzierter und mit erhaltener Ejektionsfraktion) gemäß Aufgreifkriterien für die Kohorten A und B basierend auf den dafür definierten ICD-10-GM-Kodierungen (Schritte 1 bis 6) für das Jahr 2017, sowie für die Herzinsuffizienz-Patienten aus Schritt 4 (ohne Einschränkung auf Vorbehandlung und ohne Ausschluss einer Nierenfunktionsstörung)

Kohorte	Frauen		Männer		Gesamt		
	Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 Versicherte	Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 Versicherte	Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 Versicherte	% in GKV
A	602.975	1.872	598.988	2.060	1.201.963	1.961	2,0
B	563.068	1.748	551.939	1.898	1.115.008	1.819	1,8
HF-Patienten*	734.870	2.281	718.581	2.471	1.453.451	2.371	2,4

* aus Schritt 4, ohne Einschränkung auf Vorbehandlung und Ausschluss einer Nierenfunktionsstörung
Anmerkung: Die jeweiligen Aufsummierungen der Anzahl von Frauen und Männern können aufgrund der im Excel-Arbeitsblatt hinterlegten Nachkommastellen um einen Wert von „1“ differieren.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HF: Herzinsuffizienz; N: Anzahl Patienten

Um die Inzidenz der symptomatischen Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II-IV zu ermitteln, wurde –wie zuvor bei der Prävalenz– das Verhältnis der nach NYHA-Klassen spezifizierten Diagnosen auf die nicht-spezifizierten Diagnosen übertragen und nur die NYHA-Klassen II-IV berücksichtigt (WIG2 GmbH, 2020b), (Final Results: Reiter „Kohorte A“ und „Kohorte B“).

Tabelle 3-21: Abschätzung der Inzidenz der symptomatischen Herzinsuffizienz (mit reduzierter und mit erhaltener Ejektionsfraktion) gemäß Aufgreifkriterien für die Kohorten A und B basierend auf den dafür definierten ICD-10-GM-Kodierungen (Schritte 1 bis 6), NYHA-Klassen II-IV; für das Jahr 2017

NYHA II-IV Kohorte	Frauen		Männer		Gesamt		
	Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 Versicherte	Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 Versicherte	Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 Versicherte	% in GKV
A	518.078	1.608	520.366	1.789	1.038.444	1.694	1,7
B	484.456	1.504	480.176	1.651	964.631	1.574	1,6

Anmerkung: Die jeweiligen Aufsummierungen der Anzahl von Frauen und Männern können aufgrund der im Excel-Arbeitsblatt hinterlegten Nachkommastellen um einen Wert von „1“ differieren.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NYHA: New York Heart Association; N: Anzahl Patienten

Demnach erkrankten 1,4 Millionen GKV-versicherte Patienten (2,4%) jährlich an einer Herzinsuffizienz, davon 734.870 Frauen (2,3%) und 718.581 Männer (2,5%).

Eine symptomatische Herzinsuffizienz tritt jährlich bei 1.038.444 Patienten (1,7%) auf, davon sind 518.078 Frauen (1,6%) und 520.366 (1,8%) Männer betroffen.

Für eine HFrEF werden die Werte, unter der Annahme eines 68%-Anteils an allen Herzinsuffizienz-Patienten, jeweils mit dem Faktor 0,68 multipliziert.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die jährliche Neuerkrankungsrate (Inzidenz) der chronischen Herzinsuffizienz wird als relativ konstant betrachtet. In der Untersuchung von 24 Millionen Versicherten der AOK, die mehr als ein Drittel aller gesetzlich Versicherten und nahezu ein Drittel der deutschen Bevölkerung repräsentiert – wurden diejenigen als inzidente Fälle definiert, bei denen im Vorjahr keine Herzinsuffizienzdiagnose dokumentiert worden war. Daraus ergab sich - bezogen auf die Gesamtbevölkerung - eine Jahresinzidenz von 1,2 %, die bei Frauen und Männern praktisch gleich war. Die entsprechende Prävalenz betrug 4,7% (Männer 4,2%; 5,0% Frauen) (Kaduszkiewicz et al., 2014).

Aufgrund der demographischen Entwicklung und der verbesserten Überlebenschancen durch neue Therapieoptionen bei akutem Herzinfarkt, Herzklappenerkrankungen, Kardiomyopathien oder sekundären Myokarderkrankungen wird die Zahl der Patienten mit Herzinsuffizienz vermutlich ansteigen (Levy et al., 2002; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Faktoren, die zu einem Anstieg der Erkrankungslast beitragen könnten, sind eine Reduktion der Herzinfarktletalität (Yeh et al., 2010; Smolina et al., 2012)), welche potenziell in einer erhöhten Anzahl an Überlebenden mit eingeschränkter Herzleistung resultiert (Ziaieian & Fonarow, 2016), als auch ein verbessertes Überleben nach Erstauftreten der Herzinsuffizienz selbst (Levy et al., 2002; Barker et al., 2006).

Aus diesem Grund wird die Herzinsuffizienz - trotz in etwa gleich bleibender Inzidenz - als eine Erkrankung mit steigender Prävalenz und hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten angesehen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Eine weitere maßgebliche Rolle spielt der demografische Wandel, durch den insbesondere die Zahl der älteren Patienten mit Herzinsuffizienz in den kommenden Jahren deutlich zunehmen wird (Schmidt et al., 2013; Christ et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Es wird erwartet, dass durch den demografischen Wandel zwischen 1995 und 2025 die Patientenzahlen um 61% ansteigen werden, bei Patienten über 65 Jahren sogar um 74,6% (Schmidt et al., 2013).

Die aufgrund von Herzinsuffizienz zunehmenden stationären Aufnahmen in Deutschland veranlassten das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland die bereits eingangs dargestellte, 2018 im Versorgungsatlas publizierte GKV-Analyse durchzuführen. Diese ergab, dass die rohe Prävalenz über den Studienzeitraum von neun Jahren (2009-2017)

um 17% zunahm (Männer: 33%, Frauen: 6%). Ein relevanter Anstieg der altersstandardisierten Prävalenz konnte nur bei Männern beobachtet werden (17%) (Holstiege et al., 2018).

Tabelle 3-22: Bundesweite rohe sowie alters- und geschlechtsstandardisierte Diagnoseprävalenz der Herzinsuffizienz pro Kalenderjahr im Zeitraum 2009-2017 in der Studienpopulation, außerdem Prävalenz nach Geschlecht roh und altersstandardisiert, beruhend auf bundesweiten krankenkassenübergreifenden vertragsärztlichen Abrechnungsdaten (Holstiege et al., 2018)

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Gesamt									
N	69.719.142	69.473.638	69.311.329	69.398.840	69.521.912	69.954.566	70.347.435	71.031.214	71.809.503
HI-Patienten	2.044.921	2.007.864	2.130.932	2.149.346	2.201.763	2.325.245	2.351.269	2.415.209	2.459.995
Prävalenz, roh (%)	2,93	2,89	3,07	3,10	3,17	3,32	3,34	3,40	3,43
Prävalenz, stand. (%)	2,93	2,82	2,94	2,91	2,95	3,05	3,05	3,09	3,11
Männer									
N	32.771.699	32.677.126	32.626.447	32.723.662	32.836.432	33.140.246	33.422.898	33.882.290	34.397.050
HI-Patienten	805.449	816.411	881.169	908.171	952.794	1.020.949	1.048.621	1.093.224	1.129.637
Prävalenz, roh (%)	2,46	2,50	2,70	2,78	2,90	3,08	3,14	3,23	3,28
Prävalenz, stand. (%)	3,02	2,97	3,11	3,13	3,22	3,36	3,40	3,48	3,54
Frauen									
N	36.947.443	36.796.512	36.684.882	36.675.178	36.685.480	36.814.320	36.924.537	37.148.924	37.412.453
HI-Patienten	1.239.472	1.191.453	1.249.763	1.241.175	1.248.969	1.304.296	1.302.648	1.321.985	1.330.358
Prävalenz, roh (%)	3,35	3,24	3,41	3,38	3,40	3,54	3,53	3,56	3,56
Prävalenz, stand. (%)	2,81	2,66	2,75	2,70	2,70	2,78	2,75	2,76	2,76

Um spezifische Abschätzungen der Entwicklung der HFREF in den nächsten fünf Jahren treffen zu können, wird auf die vom WIG2-Institut durchgeführte Kassendatenanalyse zurückgegriffen (WIG2 GmbH, 2020b). Diese ergibt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Prävalenz von 1,88 bis 3,71% für das Jahr 2017 (siehe Tabelle 3-19).

Zur Fortschreibung in die Zukunft wurde aus Tabelle 3-22 die mittlere jährliche Steigerungsrate der standardisierten Prävalenz ermittelt. Diese beträgt 0,775%. Diese wurde als jährliche Steigerung auf die Prävalenz des Jahres 2017 angewendet. Das Ergebnis bis zum Jahr 2025 ist in Tabelle 3-23 dargestellt.

Tabelle 3-23: Prognose der Prävalenz der symptomatischen HFrEF in Deutschland

Jahr	Prävalenz (%)
2017	1,88-3,71
2018	1,90-3,74
2019	1,91-3,77
2020	1,93-3,79
2021	1,94-3,82
2022	1,96-3,85
2023	1,97-3,88
2024	1,99-3,91
2025	2,00-3,94

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-24: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Dapagliflozin (Forxiga®)	2.350.335-2.591.220	2.061.697-2.273.000

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Angaben zur Prävalenz in der Literatur weisen eine große Schwankungsbreite auf. Aus diesem Grund wurde eine eigene Kassendatenanalyse beim WIG2-Institut in Auftrag gegeben, die die Spezifikationen der Zielpopulation von Forxiga[®] berücksichtigt.

Im Rahmen der Kohortenstudie wurden retrospektiv aus den Daten von ca. 3,4 Millionen Versicherten diejenigen als Analysepopulation identifiziert, die durchgehend 24 Monate vor dem Indexdatum und in den 6 Monaten nach Indexdatum versichert waren, und außerdem zum Indexdatum 18 Jahre oder älter waren. Die resultierende Analysepopulation von 2.722.188 Versicherten diente als Bezug zur Berechnung von Inzidenz und Prävalenz der Herzinsuffizienz.

Für den Aufgriff der Diagnose Herzinsuffizienz wurde für die Bestimmung der Obergrenze eine möglichst umfassende Auswahl an ICD-10-Kodierungen gewählt (Kohorte A) (siehe Tabelle 3-8), für die Untergrenze erfolgte der Aufgriff gemäß Entresto[®]-Dossier bzw. repräsentativer Publikationen zur Epidemiologie der Herzinsuffizienz (Kohorte B) (Störk et al., 2017; Holstiege et al., 2018). Des Weiteren wurden beim Aufgriff der Herzinsuffizienz-Patienten in der WIG2-Analyse auch eine Vorbehandlung der Herzinsuffizienz (gemäß Einschlusskriterien der DAPA-HF Studie) vorausgesetzt und eine chronische Nierenerkrankung Stadium 4 oder 5 (ICD-10 GM N18.4, N18.5) ausgeschlossen (Schritte 1-6, Aufgreifkriterien).

Die Ergebnisse für die Prävalenz der Herzinsuffizienz wurden in einer tabellarischen Gegenüberstellung mit Werten aus der Literatur, wie zuvor in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, verglichen (Tabelle 3-17).

Die Gegenüberstellung ergab, dass die Ober- und die Untergrenze für die Prävalenz aus der WIG2-Analyse im Bereich der Angaben aus vergleichbaren relevanten öffentlichen bzw. publizierten Analysen liegt. Zu beachten sind beim Vergleich mit Angaben aus öffentlichen Quellen die jeweils unterschiedlich zur Anwendung kommenden Aufgreifkriterien für die Diagnose Herzinsuffizienz über die ICD-10-Kodierungen, wie in Tabelle 3-8 dargestellt. Außerdem ergibt sich ein gewisser Unterschied dadurch, dass beim Aufgriff der Herzinsuffizienz-Patienten in der WIG2-Analyse auch die Vorbehandlung der Herzinsuffizienz vorausgesetzt und eine chronische Nierenerkrankung ausgeschlossen wurden (Schritte 1 bis 6 bei den Aufgreifkriterien). Ohne diese Einschränkungen würde die Prävalenz für die Kohorte A 7,5% betragen (alle NYHA-Klassen, HF_rEF und HF_pEF).

Zur Eingrenzung der Zielpopulation auf die symptomatischen Herzinsuffizienzpatienten wurde die Obergrenze rechnerisch durch den Abzug der anteiligen NYHA-I-Patienten korrigiert.

Das Ergebnisse wurden gemäß eines angenommenen 68%igen Anteils für HFREF entsprechend mit dem Faktor 0,68 multipliziert (Tabelle 3-25).

Da aus methodischen Gründen im Rahmen der WIG2-Analyse eine Hochrechnung der Anzahl der Patienten in den jeweiligen Kohorten alters- und geschlechtsstandardisiert nach KM6-Statistik durchgeführt wurde, wurden in Abschnitt 3.2.3 bereits die Patientenzahlen in der GKV dargestellt.

Unter der Annahme, dass im Jahr 2017 anteilig 87,2% der Einwohner (72.228.741 Personen von insgesamt 82.792.351 Personen in Deutschland) GKV-versichert waren (Statistisches Bundesamt (DESTATIS), 2017; Bundesministerium für Gesundheit, 2019), wurden die Patientenzahlen in der GKV mit dem Faktor 1,14 (Kehrwert von 87,2%) multipliziert, um auf die absolute Anzahl der Patienten der Zielpopulation in der deutschen Bevölkerung zu gelangen.

Tabelle 3-25: Symptomatische Patienten mit HFREF in der GKV und in der deutschen Bevölkerung

NYHA II-IV	Frauen		Männer		Gesamt	
	Anzahl Patienten GKV	Anzahl in Deutschland	Anzahl Patienten GKV	Anzahl in Deutschland	Anzahl Patienten GKV	Anzahl in Deutschland
A (Obergrenze)	1.140.487	1.300.156	1.132.512	1.291.064	2.273.000	2.591.220
B (Untergrenze)	1.055.242	1.202.976	1.006.455	1.147.359	2.061.697	2.350.335

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NYHA: New York Heart Association.

Die geschätzte Gesamtzahl der Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFREF) liegt demnach in der deutschen Bevölkerung innerhalb einer Spanne von 2.350.335 bis 2.591.220 Patienten. Das Geschlechterverhältnis ist in etwa ausgewogen, obwohl sich innerhalb der Altersgruppen deutliche Unterschiede zeigen (Tabelle 3-10; Tabelle 3-11). Die Erkrankung tritt bei Männern bis etwa zum Alter von 70 Jahren prozentual deutlich häufiger auf als bei Frauen, während im höheren Alter, mitbedingt durch die demografische Verteilung, die erkrankten Frauen zahlenmäßig überwiegen. Insgesamt tritt die Herzinsuffizienz mit zunehmendem Alter auf. Insbesondere ab einem Alter von 65 Jahren steigt die Häufigkeit deutlich an, und es ist davon auszugehen, dass aufgrund der demografischen Entwicklung sowie der Reduktion der Herzinfarktletalität und einem verbesserten Überleben nach Erstauftreten der Herzinsuffizienz die Prävalenz weiter ansteigen wird (Schmidt et al., 2013).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Dapagliflozin (Forxiga®)	Erwachsene Patienten mit chronischer symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion*	Beträchtlich	2.061.697-2.273.000
*Für die Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion wird ein Anteil von 68% an allen Fällen mit Herzinsuffizienz angenommen. Diese Schätzung stützt sich auf die Analysen aus dem Langzeitregister der European Society for Cardiology (Chioncel et al., 2017), sowie einer Analyse der Register aus drei europäischen Ländern (Norwegen, Deutschland, Vereinigtes Königreich) (Fröhlich et al., 2019) wie weiter oben im Abschnitt „Differenzierung der kardialen Dysfunktion in HFrEF/HFpEF“ dargestellt.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Patienten, die bereits eine optimierte Standardbehandlung der Herzinsuffizienz erhalten, überleben durch die zusätzliche Gabe von Dapagliflozin länger, werden seltener hospitalisiert, verspüren weniger Krankheitssymptome, sind belastbarer und weisen eine bessere Lebensqualität auf, bei einer gleichzeitig deutlich verbesserten Verträglichkeit (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.2). Für die Behandlung mit Dapagliflozin ergibt sich daher im Vergleich zur zVT ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Die Anzahl der Patienten in der GKV ergibt sich aus den Berechnungen in Abschnitt 3.2.3.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der

Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Als Grundlage zur Erstellung dieses Kapitels wurden die aktuellen und für Deutschland gültigen, evidenzbasierten Therapieleitlinien für die Herzinsuffizienz sowie die damit in Zusammenhang stehenden Folgeerkrankungen verwendet. Zudem wurde in Freihandsuche auch nach internationalen und anerkannten Leitlinien recherchiert. Spezifische Informationen wurden aus in den medizinischen Datenbanken verfügbaren Reviews und Übersichtsarbeiten entnommen.

Zu speziellen Fragestellungen wurde nach verfügbaren Fachpublikationen in medizinischen bibliografischen Datenbanken gesucht. Weitere Informationen zu Dapagliflozin können auf der Homepage der European Medicines Agency (EMA) dem European Public Assessment Report (EPAR) entnommen werden. Die zitierte Publikation zu den durchgeführten Zulassungsstudien wurde zudem auch durch die Literaturrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.1.2) identifiziert.

Zur Ermittlung von Prävalenz und Inzidenz der Herzinsuffizienz wurden Analysen basierend auf der anonymisierten Forschungsdatenbank des WIG2 durchgeführt. Die Forschungsdatenbank enthält über den Zeitraum 2010-2018 längsschnittlich verknüpfbare Abrechnungs- und Sozialdaten von ca. 4 Millionen gesetzlich Versicherten über alle Leistungsbereiche der GKV (WIG2 GmbH, 2020a).

Alle Quellen sind im Text zitiert und in der Referenzliste im Abschnitt 3.2.7 aufgelistet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Albus, C., Waller, C., Fritzsche, K., Gunold, H., Haass, M., Hamann, B., et al. 2018. Bedeutung von psychosozialen Faktoren in der Kardiologie – Update 2018. *Der Kardiologe*, 12(5), 312-31.
2. Arundel, C., Lam, P. H., Khosla, R., Blackman, M. R., Fonarow, G. C., Morgan, C., et al. 2016. Association of 30-Day All-Cause Readmission with Long-Term Outcomes in Hospitalized Older Medicare Beneficiaries with Heart Failure. *Am J Med*, 129(11), 1178-84.
3. AstraZeneca GmbH. 2019. Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (DAPA-HF). D1699C00001 Clinical Study Report.
4. AstraZeneca GmbH. 2020. Fachinformation Forxiga® 10 mg (Dapagliflozin), Stand November 2020.
5. Barker, W. H., Mullooly, J. P. & Getchell, W. 2006. Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970-1974 and 1990-1994. *Circulation*, 113(6), 799-805.
6. Biermann, J., Neumann, T., Angermann, C. E., Erbel, R., Maisch, B., Pittrow, D., et al. 2012. Economic burden of patients with various etiologies of chronic systolic heart failure analyzed by resource use and costs. *Int J Cardiol*, 156(3), 323-5.
7. Braunstein, J. B., Anderson, G. F., Gerstenblith, G., Weller, W., Niefeld, M., Herbert, R., et al. 2003. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 42(7), 1226-33.
8. Brouwers, F. P., de Boer, R. A., van der Harst, P., Voors, A. A., Gansevoort, R. T., Bakker, S. J., et al. 2013. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J*, 34(19), 1424-31.
9. Brozena, S. C. & Jessup, M. 2003. The new staging system for heart failure. What every primary care physician should know. *Geriatrics*, 58(6), 31-6; quiz 8.
10. Bui, A. L., Horwich, T. B. & Fonarow, G. C. 2011. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 8(1), 30-41.
11. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2019. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage.
12. Bundesministerium für Gesundheit. 2018a. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2017, (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13).
13. Bundesministerium für Gesundheit. 2018b. Mitglieder und Versicherte – Informationen rund um Mitglieder und Versicherte der GKV. Statistik über Versicherte gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag jeweils zum 1. Juli des Jahres).

14. Bundesministerium für Gesundheit. 2019. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln (KF19Bund),.
15. Bundesversicherungsamt (BVA). 2016. Festlegung der im Risikostrukturausgleich zu berücksichtigenden Krankheiten für das Ausgleichsjahr 2017, Anlage 01b_Festlegungen.
16. Bundesversicherungsamt (BVA). 2020. Festlegung der im Risikostrukturausgleich zu berücksichtigenden Krankheiten für das Ausgleichsjahr 2020. Anlage_3_Berechnungsergebnisse_Krankheitsauswahl - "Auswahlkrankheiten".
17. Celano, C. M., Villegas, A. C., Albanese, A. M., Gaggin, H. K. & Huffman, J. C. 2018. Depression and Anxiety in Heart Failure: A Review. *Harv Rev Psychiatry*, 26(4), 175-84.
18. Chioncel, O., Lainscak, M., Seferovic, P. M., Anker, S. D., Crespo-Leiro, M. G., Harjola, V. P., et al. 2017. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*, 19(12), 1574-85.
19. Christ, M., Stork, S., Dorr, M., Heppner, H. J., Müller, C., Wachter, R., et al. 2016. Heart failure epidemiology 2000-2013: insights from the German Federal Health Monitoring System. *Eur J Heart Fail*, 18(8), 1009-18.
20. Cleland, J. G., Erhardt, L., Murray, G., Hall, A. S. & Ball, S. G. 1997. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study Investigators. *Eur Heart J*, 18(1), 41-51.
21. Comin-Colet, J., Anguita, M., Formiga, F., Almenar, L., Crespo-Leiro, M. G., Manzano, L., et al. 2016. Health-related Quality of Life of Patients With Chronic Systolic Heart Failure in Spain: Results of the VIDA-IC Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 69(3), 256-71.
22. CONSENSUS Trial Study Group 1987. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*, 316(23), 1429-35.
23. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. 2017. ESC Pocket Guidelines. Herzinsuffizienz, Version 2016.
24. Deutsche Herzstiftung e.V. 2018. Deutscher Herzbericht 2018. 30. Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. [Zugriff am: 03.02.2020]
25. Duque, E. R., Briasoulis, A. & Alvarez, P. A. 2019. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: pathophysiology, diagnostic and therapeutic approach. *J Geriatr Cardiol*, 16(5), 421-8.
26. Edelmann, F., Stahrenberg, R., Gelbrich, G., Durstewitz, K., Angermann, C. E., Dungen, H. D., et al. 2011. Contribution of comorbidities to functional impairment is higher in heart failure with preserved than with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol*, 100(9), 755-64.
27. Farre, N., Lupon, J., Roig, E., Gonzalez-Costello, J., Vila, J., Perez, S., et al. 2017. Clinical characteristics, one-year change in ejection fraction and long-term outcomes in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: a multicentre prospective observational study in Catalonia (Spain). *BMJ Open*, 7(12), e018719.
28. Fröhlich, H., Rosenfeld, N., Tager, T., Goode, K., Kazmi, S., Hole, T., et al. 2019. Epidemiology and long-term outcome in outpatients with chronic heart failure in Northwestern Europe. *Heart*, 105(16), 1252-9.

29. G-BA. 2016. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sacubitril/Valsartan. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3823/2016-06-16_AM-RL-XII_Sacubitril_Valsartan_D-207_TrG.pdf [Zugriff am: 08.11.2019]
30. Garg, R. & Yusuf, S. 1995. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*, 273(18), 1450-6.
31. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2019a. Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, ICD-10. Männer. Stand: 05. August. Verfügbar unter: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=516:38135470D> [Zugriff am: 02.05.2020]
32. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2019b. Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, ICD-10. Frauen. Stand: 05. August. Verfügbar unter: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=516:38135470D> [Zugriff am: 02.05.2020]
33. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2019c. Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, ICD-10. Stand: 05. August. Verfügbar unter: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=516:38135256D> [Zugriff am: 02.05.2020]
34. Granger, C. B., McMurray, J. J., Yusuf, S., Held, P., Michelson, E. L., Olofsson, B., et al. 2003. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*, 362(9386), 772-6.
35. Hillege, H. L., Nitsch, D., Pfeffer, M. A., Swedberg, K., McMurray, J. J., Yusuf, S., et al. 2006. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*, 113(5), 671-8.
36. Hobbs, F. D., Kenkre, J. E., Roalfe, A. K., Davis, R. C., Hare, R. & Davies, M. K. 2002. Impact of heart failure and left ventricular systolic dysfunction on quality of life: a cross-sectional study comparing common chronic cardiac and medical disorders and a representative adult population. *Eur Heart J*, 23(23), 1867-76.
37. Hoffmann, F. & Icks, A. 2012. [Structural differences between health insurance funds and their impact on health services research: results from the Bertelsmann Health-Care Monitor]. *Gesundheitswesen*, 74(5), 291-7.
38. Holstiege, J., Akmatov, M. K., Steffen, A. & Bätzing, J. 2018. Prävalenz der Herzinsuffizienz – bundesweite Trends, regionale Variationen und häufige Komorbiditäten. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Berlin. *Versorgungsatlas-Bericht*, Nr. 18/09.
39. Hu, L. J., Chen, Y. Q., Deng, S. B., Du, J. L. & She, Q. 2013. Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*, 75(5), 1202-12.
40. IQWiG. 2016a. Sacubitril/Valsartan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1313/Sacubitril-Valsartan_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf [Zugriff am: 08.11.2019]

41. IQWiG. 2016b. Sacubitril/Valsartan – Addendum zum Auftrag A15-60 Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1411/Addendum%20zur%20Nutzenbewertung%20des%20IQWiG_Sacubitril_Valsartan.pdf [Zugriff am: 30.03.2020]
42. Johansson, I., Dahlstrom, U., Edner, M., Nasman, P., Ryden, L. & Norhammar, A. 2018. Type 2 diabetes and heart failure: Characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function. *Diab Vasc Dis Res*, 15(6), 494-503.
43. Jong, P., Vowinckel, E., Liu, P. P., Gong, Y. & Tu, J. V. 2002. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Arch Intern Med*, 162(15), 1689-94.
44. Jong, P., Yusuf, S., Rousseau, M. F., Ahn, S. A. & Bangdiwala, S. I. 2003. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet*, 361(9372), 1843-8.
45. Kaduszkiewicz, H., Gerste, B., Eisele, M., Schäfer, I. & Scherer, M. 2014. Herzinsuffizienz: Epidemiologie und Versorgung. In: Klauber J., Günster C., Gerste B., Robra B.-P. und Schmacke N., Versorgungs-Report 2013/2014: Schwerpunkt: Depression. *Schattauer*, 209-29.
46. Kober, L., Torp-Pedersen, C., Carlsen, J. E., Bagger, H., Eliassen, P., Lyngborg, K., et al. 1995. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med*, 333(25), 1670-6.
47. Koh, A. S., Tay, W. T., Teng, T. H. K., Vedin, O., Benson, L., Dahlstrom, U., et al. 2017. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 19(12), 1624-34.
48. Laufs, U., Anker, S. D., Falk, V., Pieske, B., Baldus, S., Perings, C. A., et al. 2017. Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. *Der Kardiologe*, 11(3), 183-92.
49. Levy, D., Kenchaiah, S., Larson, M. G., Benjamin, E. J., Kupka, M. J., Ho, K. K., et al. 2002. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*, 347(18), 1397-402.
50. Lloyd-Jones, D. M., Larson, M. G., Leip, E. P., Beiser, A., D'Agostino, R. B., Kannel, W. B., et al. 2002. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 106(24), 3068-72.
51. Löfman, I., Szummer, K., Hagerman, I., Dahlström, U., Lund, L. H. & Jernberg, T. 2016. Prevalence and prognostic impact of kidney disease on heart failure patients. *Open Heart*, 3(1), e000324.
52. McMurray, J. J. & Stewart, S. 2000. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*, 83(5), 596-602.
53. McMurray, J. J. & Pfeffer, M. A. 2005. Heart failure. *Lancet*, 365(9474), 1877-89.
54. McMurray, J. J., Adamopoulos, S., Anker, S. D., Auricchio, A., Bohm, M., Dickstein, K., et al. 2012. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 14(8), 803-69.

55. McMurray, J. J., Packer, M., Desai, A. S., Gong, J., Lefkowitz, M. P., Rizkala, A. R., et al. 2014. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 371(11), 993-1004.
56. McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Kober, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., et al. 2019. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, 381(21), 1995-2008.
57. Mosterd, A., Hoes, A. W., de Bruyne, M. C., Deckers, J. W., Linker, D. T., Hofman, A., et al. 1999. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J*, 20(6), 447-55.
58. Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., et al. 2015. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 131(4), e29-322.
59. Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., et al. 2016. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 133(4), e38-360.
60. Novartis Pharma GmbH. 2015. Sacubitril/Valsartan (Entresto®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1312/2015-12-21_Modul4A_Sacubitril-Valsartan.pdf [Zugriff am: 08.11.2019]
61. Ohlmeier, C., Mikolajczyk, R., Frick, J., Prutz, F., Haverkamp, W. & Garbe, E. 2015. Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons. *Clin Res Cardiol*, 104(8), 688-96.
62. Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Pocock, S. J., Carson, P., et al. 2020. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*.
63. Pfeffer, M. A., Braunwald, E., Moye, L. A., Basta, L., Brown, E. J., Jr., Cuddy, T. E., et al. 1992. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*, 327(10), 669-77.
64. Pitt, B., Zannad, F., Remme, W. J., Cody, R., Castaigne, A., Perez, A., et al. 1999. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 341(10), 709-17.
65. Pitt, B., Remme, W., Zannad, F., Neaton, J., Martinez, F., Roniker, B., et al. 2003. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 348(14), 1309-21.
66. Pocock, S. J., Ariti, C. A., McMurray, J. J., Maggioni, A., Kober, L., Squire, I. B., et al. 2013. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*, 34(19), 1404-13.
67. Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G., Coats, A. J., et al. 2016. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 18(8), 891-975.
68. Rørth, R., Jhund, P. S., Mogensen, U. M., Kristensen, S. L., Petrie, M. C., Køber, L., et al. 2018. Risk of Incident Heart Failure in Patients With Diabetes and Asymptomatic Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Diabetes Care*, 41(6), 1285-91.

69. Savarese, G. & Lund, L. H. 2017. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*, 3(1), 7-11.
70. Schefold, J. C., Filippatos, G., Hasenfuss, G., Anker, S. D. & von Haehling, S. 2016. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol*, 12(10), 610-23.
71. Schmidt, S., Hendricks, V., Griebenow, R. & Riedel, R. 2013. Demographic change and its impact on the health-care budget for heart failure inpatients in Germany during 1995-2025. *Herz*, 38(8), 862-7.
72. Schmucker, C., Beydoun, G. & Günster, C. 2019. Diagnosehäufigkeit und Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen. In: C. Günster, J. Klauber, B.-P. Robra, N. Schmacke & Schmucker, C. (Hrsg.) *Versorgungs-Report Früherkennung*. Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
73. Seferovic, P. M., Petrie, M. C., Filippatos, G. S., Anker, S. D., Rosano, G., Bauersachs, J., et al. 2018. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 20(5), 853-72.
74. Shekelle, P. G., Rich, M. W., Morton, S. C., Atkinson, C. S., Tu, W., Maglione, M., et al. 2003. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol*, 41(9), 1529-38.
75. Smolina, K., Wright, F. L., Rayner, M. & Goldacre, M. J. 2012. Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study. *BMJ*, 344, d8059.
76. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 2015. Krankheitskosten für Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems: Krankheitskosten Deutschland, Jahre, Krankheitsdiagnosen (ICD-10).
77. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 2019a. Todesursachen - Anzahl der Gestorbenen nach Kapiteln der ICD-10 und nach Geschlecht für 2017. Stand: 04. Oktober. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/gestorbene_anzahl.html [Zugriff am: 02.05.2020]
78. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 2019b. Krankenhauspatienten: Deutschland, Jahre, Hauptdiagnose ICD-10 (1-3-Steller Hierarchie). Tabelle 23131-0001. Verfügbarer Zeitraum: 2000 - 2017.
79. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 2019c. Häufigste Todesursachen 2017 - Grafik. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/inhalt.html#sprg236448> [Zugriff am: 30.01.2020]
80. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 2019d. Todesursachen nach Krankheitsarten 2017 - Grafik Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/inhalt.html> [Zugriff am: 30.01.2020]
81. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 2017. Bevölkerungsstand, Stichtag 31.12.2017. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html> [Zugriff am: 02.11.2020]

82. Störk, S., Handrock, R., Jacob, J., Walker, J., Calado, F., Lahoz, R., et al. 2017. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clin Res Cardiol*, 106(11), 913-22.
83. Swedberg, K., Komajda, M., Bohm, M., Borer, J. S., Ford, I., Dubost-Brama, A., et al. 2010. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 376(9744), 875-85.
84. Swindle, J. P., Chan, W. W., Waltman Johnson, K., Becker, L., Blauer-Peterson, C. & Altan, A. 2016. Evaluation of mortality and readmissions following hospitalization with heart failure. *Curr Med Res Opin*, 32(10), 1745-55.
85. Tamargo, J. 2019. Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure: Potential Mechanisms of Action, Adverse Effects and Future Developments. *Eur Cardiol*, 14(1), 23-32.
86. Tavazzi, L., Senni, M., Metra, M., Gorini, M., Cacciatore, G., Chinaglia, A., et al. 2013. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) outcome registry. *Circ Heart Fail*, 6(3), 473-81.
87. Tiller, D., Russ, M., Greiser, K. H., Nuding, S., Ebel, H., Kluttig, A., et al. 2013. Prevalence of symptomatic heart failure with reduced and with normal ejection fraction in an elderly general population-the CARLA study. *PLoS One*, 8(3), e59225.
88. Weerahandi, H., Li, L., Bao, H., Herrin, J., Dharmarajan, K., Ross, J. S., et al. 2019. Risk of Readmission After Discharge From Skilled Nursing Facilities Following Heart Failure Hospitalization: A Retrospective Cohort Study. *J Am Med Dir Assoc*, 20(4), 432-7.
89. WIG2 GmbH. 2020a. Studienbericht - A Real-World, Observational, Retrospective Cohort Study in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, Pignot, M., Kossack, N., Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung.
90. WIG2 GmbH. 2020b. DapaApplicabilityHFReEF_Final_Results Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung.
91. Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., et al. 2019. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 380(4), 347-57.
92. Yeh, R. W., Sidney, S., Chandra, M., Sorel, M., Selby, J. V. & Go, A. S. 2010. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 362(23), 2155-65.
93. Yusuf, S., Pitt, B., Davis, C. E., Hood, W. B., Jr. & Cohn, J. N. 1992. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*, 327(10), 685-91.
94. Zannad, F., McMurray, J. J., Krum, H., van Veldhuisen, D. J., Swedberg, K., Shi, H., et al. 2011. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*, 364(1), 11-21.
95. Zarrinkoub, R., Wettermark, B., Wandell, P., Mejhert, M., Szulkin, R., Ljunggren, G., et al. 2013. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. *Eur J Heart Fail*, 15(9), 995-1002.
96. Ziaieian, B. & Fonarow, G. C. 2016. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 13(6), 368-78.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-27: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dapagliflozin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Filmtablette à 10 mg	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer				
Captopril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich oral: 3x täglich 1 Tablette à 25 mg bis 50 mg ^a	365	1
Cilazapril		kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Filmtablette à 5 mg	365	1
Enalapril		kontinuierlich oral: 1-2x täglich 1 Tablette à 20 mg	365	1
Fosinopril		kontinuierlich oral: 1x täglich 2 Tabletten à 20 mg ^b	365	1
Lisinopril		kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Tablette à 5 mg plus 1 Tablette à 30 mg ^c	365	1
Perindopril		kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Tablette à 5 mg	365	1
Ramipril		kontinuierlich oral: 2x täglich 1 Tablette à 5 mg ^d	365	1
Angiotensinrezeptorblocker (ARB)				
Candesartan	Erwachsene Patienten mit symptomatischer	kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Tablette à 32 mg	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Losartan	chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Tablette à 50 mg plus 1 Tablette à 100 mg ^e	365	1
Valsartan		kontinuierlich oral: 2x täglich 1 Filmtablette à 160 mg	365	1
Betablocker				
Bisoprolol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Filmtablette à 10 mg	365	1
Carvedilol		kontinuierlich oral: 2x täglich 1 Tablette à 25 mg bei Patienten <85 kg oder 2x täglich 1 Tablette à 50 mg bei Patienten >85 kg	365	1
Metoprololsuccinat		kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Retardtablette à 190 mg	365	1
Nebivolol		kontinuierlich oral: 1x täglich 2 Tabletten à 5 mg ^f	365	1
Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA)				
Eplerenon	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Filmtablette à 50 mg	365	1
Spironolacton		kontinuierlich oral: 1x täglich 1-2 Tabletten à 100 mg	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNI)				
Sacubitril/Valsartan	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich oral: 2x täglich 1 Filmtablette à 97 mg/103 mg	365	1
If-Kanalblocker				
Ivabradin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich oral: 2x täglich 1 Filmtablette à 7,5 mg	365	1
Diuretika - Schleifendiuretika				
Furosemid	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Tablette à 40 mg bis 80 mg	365	1
Piretanid		kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Tablette à 3 mg	365	1
Torasemid		kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Tablette à 20 mg	365	1
Diuretika - Thiazide				
Chlortalidon	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Tablette à 25 mg bis 50 mg	365	1
Hydrochlorothiazid		kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Tablette à 25 mg oder 1-2 Tabletten à 50 mg	365	1
Diuretika - kaliumsparend				
Triamteren/Hydrochlorothiazid	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz	kontinuierlich oral: 1x täglich 1-2 Filmtabletten à 50 mg/25 mg	365	1
Eplerenon (<i>siehe MRA</i>)		(<i>siehe MRA</i>)	(<i>siehe MRA</i>)	(<i>siehe MRA</i>)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Spironolacton (<i>siehe MRA</i>)	mit reduzierter Ejektionsfraktion	(<i>siehe MRA</i>)	(<i>siehe MRA</i>)	(<i>siehe MRA</i>)
Digitalisglykoside				
Digitoxin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich oral – Patienten >60 Jahre: 1x täglich 1 Tablette à 0,05 mg bzw. 0,07 mg oder oral – Patienten <60 Jahre: 1x täglich 1 Tablette à 0,1 mg	365	1
Digoxin		kontinuierlich oral: 1x täglich 1-1,5 Tabletten à 0,25 mg	365	1
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Gemäß der Fachinformation von Captopril wird die Erhaltungsdosis von 75 mg bis 150 mg pro Tag aufgeteilt auf mehrere Gaben empfohlen. Für die Berechnungen wird von einer 3x täglichen, gleichmäßig verteilten Gabe ausgegangen.</p> <p>b: Gemäß der Fachinformation von Fosinopril wird eine Maximaldosis von 40 mg pro Tag empfohlen. Es stehen jedoch nur 20 mg Tabletten zur Verfügung, sodass eine tägliche Gabe von 2 Tabletten à 20 mg dargestellt wird.</p> <p>c: Gemäß der Fachinformation von Lisinopril wird eine Maximaldosis von 35 mg pro Tag empfohlen. Für die Berechnung der maximalen Tagesdosis wird von einer Kombination der Wirkstärken 5 mg und 30 mg, zu je 1 Tablette täglich, ausgegangen.</p> <p>d: Gemäß der Fachinformation von Ramipril wird eine Maximaldosis von 10 mg pro Tag aufgeteilt auf 2 Gaben empfohlen.</p> <p>e: Gemäß der Fachinformation von Losartan wird eine Maximaldosis von 150 mg pro Tag empfohlen. Für die Berechnung der maximalen Tagesdosis wird von einer Kombination der Wirkstärken 50 mg und 100 mg, zu je 1 Tablette täglich, ausgegangen.</p> <p>f: Gemäß der Fachinformation von Nebivolol wird eine Maximaldosis von 10 mg pro Tag empfohlen. Es stehen jedoch nur 5 mg Tabletten zur Verfügung, sodass eine tägliche Gabe von 2 Tabletten à 5 mg dargestellt wird.</p> <p>ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; mg: Milligramm; MRA: Mineralokortikoidrezeptorantagonist</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der entsprechenden zVT im Anwendungsgebiet wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (TAD Pharma GmbH, 2014b; TAD Pharma GmbH, 2014a; AbZ-Pharma GmbH, 2015; Merck Serono GmbH, 2015; Hexal AG, 2017a; Hexal AG, 2017b; Accord Healthcare GmbH, 2018; Dexcel® Pharma GmbH, 2018; Glenmark Arzneimittel GmbH, 2018; Hexal AG,

2018a; Hexal AG, 2018b; TAD Pharma GmbH, 2018; 1 A Pharma GmbH, 2019; AbZ-Pharma GmbH, 2019a; AbZ-Pharma GmbH, 2019b; AbZ-Pharma GmbH, 2019c; Aspen Pharma Trading Limited, 2019; CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, 2019; Hexal AG, 2019c; Hexal AG, 2019a; Hexal AG, 2019b; Servier Deutschland GmbH, 2019; TEVA GmbH, 2019; AstraZeneca GmbH, 2020a; Novartis Pharma GmbH, 2020; ratiopharm GmbH, 2020b; ratiopharm GmbH, 2020a; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2020; Trommsdorff GmbH & Co. KG, 2020). Es wird im Folgenden von einer kontinuierlichen Dauerbehandlung ausgegangen, da die erforderliche Titrationsphase patientenindividuell unterschiedlich erfolgt. Gemäß dem Vorgehen des G-BA wird demnach auf die gesonderte Darstellung der Kosten der erforderlichen Titrationsphase verzichtet (G-BA, 2016). Alle aufgeführten Therapieoptionen müssen täglich eingenommen werden. Sofern keine explizite Erhaltungsdosis in der Fachinformation angegeben ist, wird die maximal zulässige Tagesdosis der Kostenberechnung zu Grunde gelegt. In Einzelfällen kann in Abhängigkeit der Verträglichkeit patientenindividuell eine niedrigere Tagesdosis angezeigt sein. Im Handel stehen für die zVT unterschiedliche Fertigarzneimittel mit dem jeweiligen Wirkstoff zur Verfügung. Die Auswahl der im Dossier dargestellten Arzneimittel beruht auf der Zulassung im Indikationsgebiet Herzinsuffizienz. Die ACE-Hemmer Benazepril, Quinapril und Trandolapril werden bei der Kostendarstellung nicht berücksichtigt. Gemäß den entsprechenden Fachinformationen sind diese Arzneimittel entweder zur Behandlung der Herzinsuffizienz nach einem Myokardinfarkt (Mylan Healthcare GmbH, 2019) oder nur in Kombination mit Diuretika (MEDA Pharma GmbH & Co. KG, 2019; PFIZER PHARMA PFE GmbH, 2019) indiziert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-27). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-28: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dapagliflozin (Forxiga®)	Erwachsene Patienten mit chronischer, symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Filmtablette à 10 mg	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer			
Captopril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich oral: 3x täglich 1 Tablette à 25 mg bis 50 mg ^a	365
Cilazapril		kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Filmtablette à 5 mg	365
Enalapril		kontinuierlich oral: 1-2x täglich 1 Tablette à 20 mg	365
Fosinopril		kontinuierlich oral: 1x täglich 2 Tabletten à 20 mg ^b	365
Lisinopril		kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Tablette à 5 mg plus 1 Tablette à 30 mg ^c	365
Perindopril		kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Tablette à 5 mg	365
Ramipril		kontinuierlich oral: 2x täglich 1 Tablette à 5 mg ^d	365
Angiotensinrezeptorblocker (ARB)			
Candesartan	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Tablette à 32 mg	365
Losartan		kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Tablette à 50 mg plus 1 Tablette à 100 mg ^e	365
Valsartan		kontinuierlich oral: 2x täglich 1 Filmtablette à 160 mg	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Betablocker			
Bisoprolol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Filmtablette à 10 mg	365
Carvedilol		kontinuierlich oral: 2x täglich 1 Tablette à 25 mg bei Patienten <85 kg oder 2x täglich 1 Tablette à 50 mg bei Patienten >85 kg	365
Metoprololsuccinat		kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Retardtablette à 190 mg	365
Nebivolol		kontinuierlich oral: 1x täglich 2 Tabletten à 5 mg ^f	365
Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA)			
Eplerenon	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Filmtablette à 50 mg	365
Spirolacton		kontinuierlich oral: 1x täglich 1-2 Tabletten à 100 mg	365
Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI)			
Sacubitril/Valsartan	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich oral: 2x täglich 1 Filmtablette à 97 mg/103 mg	365
If-Kanalblocker			
Ivabradin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich oral: 2x täglich 1 Filmtablette à 7,5 mg	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Diuretika - Schleifendiuretika			
Furosemid	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Tablette à 40 mg bis 80 mg	365
Piretanid		kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Tablette à 3 mg	365
Torasemid		kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Tablette à 20 mg	365
Diuretika - Thiazide			
Chlortalidon	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Tablette à 25 mg bis 50 mg	365
Hydrochlorothiazid		kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Tablette à 25 mg oder 1-2 Tabletten à 50 mg	365
Diuretika – kaliumsparend			
Triamteren/Hydrochlorothiazid	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich oral: 1x täglich 1-2 Filmtabletten à 50 mg/25 mg	365
Eplerenon (<i>siehe MRA</i>)		(<i>siehe MRA</i>)	(<i>siehe MRA</i>)
Spirolacton (<i>siehe MRA</i>)		(<i>siehe MRA</i>)	(<i>siehe MRA</i>)
Digitalisglykoside			
Digitoxin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	kontinuierlich oral – Patienten >60 Jahre: 1x täglich 1 Tablette à 0,05 mg bzw. 0,07 mg oder oral – Patienten <60 Jahre: 1x täglich 1 Tablette à 0,1 mg	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Digoxin		kontinuierlich oral: 1x täglich 1-1,5 Tabletten à 0,25 mg	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Gemäß der Fachinformation von Captopril wird die Erhaltungsdosis von 75 mg bis 150 mg pro Tag aufgeteilt auf mehrere Gaben empfohlen. Für die Berechnungen wird von einer 3x täglichen, gleichmäßig verteilten Gabe ausgegangen.</p> <p>b: Gemäß der Fachinformation von Fosinopril wird eine Maximaldosis von 40 mg pro Tag empfohlen. Es stehen jedoch nur 20 mg Tabletten zur Verfügung, sodass eine tägliche Gabe von 2 Tabletten à 20 mg dargestellt wird.</p> <p>c: Gemäß der Fachinformation von Lisinopril wird eine Maximaldosis von 35 mg pro Tag empfohlen. Für die Berechnung der maximalen Tagesdosis wird von einer Kombination der Wirkstärken 5 mg und 30 mg, zu je 1 Tablette täglich, ausgegangen.</p> <p>d: Gemäß der Fachinformation von Ramipril wird eine Maximaldosis von 10 mg pro Tag aufgeteilt auf 2 Gaben empfohlen.</p> <p>e: Gemäß der Fachinformation von Losartan wird eine Maximaldosis von 150 mg pro Tag empfohlen. Für die Berechnung der maximalen Tagesdosis wird von einer Kombination der Wirkstärken 50 mg und 100 mg, zu je 1 Tablette täglich, ausgegangen.</p> <p>f: Gemäß der Fachinformation von Nebivolol wird eine Maximaldosis von 10 mg pro Tag empfohlen. Es stehen jedoch nur 5 mg Tabletten zur Verfügung, sodass eine tägliche Gabe von 2 Tabletten à 5 mg dargestellt wird.</p> <p>ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; mg: Milligramm; MRA: Mineralokortikoidrezeptorantagonist</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-29: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlung s-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dapagliflozin (Forxiga®)	Erwachsene Patienten mit chronischer, symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	365	1 Filmtablette à 10 mg täglich	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabletten (FI: 10 mg/Tag)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer				
Captopril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	365	1 Tablette à 25 mg bis 50 mg 3x täglich ^a	Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.095 Tabletten (FI: 75 mg bis 150 mg/Tag)
Cilazapril		365	1 Filmtablette à 5 mg täglich	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabletten (FI: 5 mg/Tag)
Enalapril		365	1 Tablette à 20 mg 1-2x täglich	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 bis 730 Tabletten (FI: 20 mg bis 40 mg/Tag)
Fosinopril		365	2 Tabletten à 20 mg täglich ^b	Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 Tabletten (FI: 40 mg/Tag)
Lisinopril		365	1 Tablette à 5 mg plus 1 Tablette à 30 mg täglich ^c	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabletten (FI: 35 mg/Tag)
Perindopril		365	1 Tablette à 5 mg täglich	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabletten (FI: 5 mg/Tag)
Ramipril		365	1 Tablette à 5 mg 2x täglich ^d	Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 Tabletten (FI: 10 mg/Tag)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlung s-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Angiotensinrezeptorblocker (ARB)				
Candesartan	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	365	1 Tablette à 32 mg täglich	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabletten (FI: 32 mg/Tag)
Losartan		365	1 Tablette à 50 mg plus 1 Tablette à 100 mg täglich ^e	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabletten (FI: 150 mg/Tag)
Valsartan.		365	1 Filmtablette à 160 mg 2x täglich	Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 Tabletten (FI: 320 mg/Tag)
Betablocker				
Bisoprolol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	365	1 Filmtablette à 10 mg täglich	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabletten (FI: 10 mg/Tag)
Carvedilol		365	1 Tablette à 25 mg 2x täglich bei Patienten <85 kg oder 1 Tablette à 50 mg 2x täglich bei Patienten >85 kg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 Tabletten (FI: 50 mg bis 100 mg/Tag)
Metoprolol succinat		365	1 Retard- tablette à 190 mg täglich	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabletten (FI: 190 mg/Tag)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlung s-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Nebivolol		365	2 Tabletten à 5 mg täglich ^f	Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 Tabletten (FI: 10 mg/Tag)
Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA)				
Eplerenon	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer	365	1 Filmtablette à 50 mg täglich	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabletten (FI: 50 mg/Tag)
Spironolacton	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	365	1-2 Filmtabletten à 100 mg täglich	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 bis 730 Tabletten (FI: 100 mg bis 200 mg/Tag)
Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNI)				
Sacubitril/Valsartan	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	365	1 Filmtablette à 97 mg/103 mg 2x täglich	Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 Tabletten (FI: 194 mg/206 mg/Tag)
If-Kanalblocker				
Ivabradin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	365	1 Filmtablette à 7,5 mg 2x täglich	Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 Tabletten (FI: 15 mg/Tag)
Diuretika - Schleifendiuretika				
Furosemid	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer	365	1 Tablette à 40 mg bis 80 mg täglich	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabletten (FI: 40 mg bis 80 mg/Tag)
Piretanid	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	365	1 Tablette à 3 mg täglich	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabletten (FI: 3 mg/Tag)
Torasemid		365	1 Tablette à 20 mg täglich	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabletten (FI: 20 mg/Tag)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlung s-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Diuretika - Thiazide				
Chlortalidon	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer	365	1 Tablette à 25 mg bis 50 mg täglich	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabletten (FI: 25 mg bis 50 mg/Tag)
Hydrochlorothiazid	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	365	1 Tablette à 25 mg oder 1-2 Tabletten à 50 mg täglich	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 bis 730 Tabletten (FI: 25 mg bis 100 mg/Tag)
Diuretika – kaliumsparend				
Triamteren/ Hydrochlorothiazid	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	365	1-2 Filmtabletten à 50 mg/25 mg täglich	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 bis 730 Tabletten (FI: 50 mg/25 mg bis 100 mg/50 mg/Tag)
Eplerenon (siehe MRA)		(siehe MRA)	(siehe MRA)	(siehe MRA)
Spironolacton (siehe MRA)		(siehe MRA)	(siehe MRA)	(siehe MRA)
Digitalisglykoside				
Digitoxin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	365	1 Tablette à 0,05 mg bzw. 0,07 mg täglich bei Patienten >60 Jahre oder 1 Tablette à 0,1 mg täglich bei Patienten <60 Jahre	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabletten (FI: >60 Jahre – 0,05 mg bis 0,07 mg/Tag; <60 Jahre – 0,1 mg/Tag)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlung s-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Digoxin		365	1-1,5 Tabletten à 0,25 mg täglich	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 bis 547,5 Tabletten (FI: 0,25 mg bis 0,375 mg/Tag)
<p>a: Gemäß der Fachinformation von Captopril wird die Erhaltungsdosis von 75 mg bis 150 mg pro Tag aufgeteilt auf mehrere Gaben empfohlen. Für die Berechnungen wird von einer 3x täglichen, gleichmäßig verteilten Gabe ausgegangen.</p> <p>b: Gemäß der Fachinformation von Fosinopril wird eine Maximaldosis von 40 mg pro Tag empfohlen. Es stehen jedoch nur 20 mg Tabletten zur Verfügung, sodass eine tägliche Gabe von 2 Tabletten à 20 mg dargestellt wird.</p> <p>c: Gemäß der Fachinformation von Lisinopril wird eine Maximaldosis von 35 mg pro Tag empfohlen. Für die Berechnung der maximalen Tagesdosis wird von einer Kombination der Wirkstärken 5 mg und 30 mg, zu je 1 Tablette täglich, ausgegangen.</p> <p>d: Gemäß der Fachinformation von Ramipril wird eine Maximaldosis von 10 mg pro Tag aufgeteilt auf 2 Gaben empfohlen.</p> <p>e: Gemäß der Fachinformation von Losartan wird eine Maximaldosis von 150 mg pro Tag empfohlen. Für die Berechnung der maximalen Tagesdosis wird von einer Kombination der Wirkstärken 50 mg und 100 mg, zu je 1 Tablette täglich, ausgegangen.</p> <p>f: Gemäß der Fachinformation von Nebivolol wird eine Maximaldosis von 10 mg pro Tag empfohlen. Es stehen jedoch nur 5 mg Tabletten zur Verfügung, sodass eine tägliche Gabe von 2 Tabletten à 5 mg dargestellt wird.</p> <p>ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor; FI: Fachinformation; mg: Milligramm; MRA: Mineralokortikoidrezeptorantagonisten</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-29 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Daten für den Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der jeweiligen zVT beruhen auf den Angaben der entsprechenden Fachinformationen (TAD Pharma GmbH, 2014b; TAD Pharma GmbH, 2014a; AbZ-Pharma GmbH, 2015; Merck Serono GmbH, 2015; Hexal AG, 2017a; Hexal AG, 2017b; Accord Healthcare GmbH, 2018; Dexcel® Pharma GmbH, 2018; Glenmark Arzneimittel GmbH, 2018; Hexal AG, 2018a; Hexal AG, 2018b; TAD Pharma GmbH, 2018; 1 A Pharma GmbH, 2019; AbZ-Pharma GmbH, 2019a; AbZ-Pharma GmbH, 2019b; AbZ-Pharma GmbH, 2019c; Aspen Pharma Trading Limited, 2019; CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, 2019; Hexal AG, 2019c; Hexal AG, 2019a; Hexal AG, 2019b; Servier Deutschland GmbH, 2019; TEVA GmbH, 2019; AstraZeneca GmbH, 2020a; Novartis Pharma GmbH, 2020; ratiopharm GmbH, 2020b; ratiopharm GmbH, 2020a; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2020; Trommsdorff GmbH & Co. KG, 2020). Die Angaben zum Verbrauch richten sich nach der maximalen Tagesdosis für die Erhaltungsphase, da bei der

Behandlung der Herzinsuffizienz von einer kontinuierlichen Dauerbehandlung ausgegangen wird und die Titrationsphase zudem patientenindividuell erfolgt. Die in der Fachinformation ggf. angegebene Dosisspanne wird entsprechend in der Kostenberechnung dargestellt.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-30 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-30: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ¹
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dapagliflozin (Forxiga [®]) 10 mg Filmtabletten	10 mg; 98 Stück 155,70 €	145,70 € (155,70 €-8,23 € ^c -1,77 € ^d)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption		
Perindopril ^a	5 mg; 100 Stück 15,05 €	12,96 € (15,05 €-0,32 € ^b -1,77 € ^d)
Captopril ^a	50 mg; 100 Stück 14,29 €	12,26 € (14,29 €-0,26 € ^b -1,77 €)
Angiotensinrezeptorblocker (ARB) – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption		
Candesartan ^a	32 mg; 98 Stück 29,50 €	26,21 € (29,50 €-1,52 € ^b -1,77 € ^d)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro¹
Losartan ^a	50 mg; 98 Stück 23,69 € 100 mg; 98 Stück 27,63 €	20,87 € (23,69 €-1,05 € ^b -1,77 € ^d) 24,49 € (27,63 €-1,369 €-1,77 €)
Betablocker – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption		
Bisoprolol ^a	10 mg; 100 Stück 15,46 €	13,31 € (15,46 €-0,381 € ^b -1,77 € ^d)
Carvedilol ^a	50 mg; 100 Stück 25,61 €	22,64 € (25,61 €-1,205 € ^b -1,77 € ^d)
Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA) – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption		
Spirolacton ^a	100 mg; 100 Stück 29,27 €	26,00 € (29,27 €-1,501 € ^b -1,77 € ^d)
Eplerenon ^a	50 mg; 100 Stück 180,70 €	165,51 € (180,70 €-13,42 € ^b -1,77 € ^d)
Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption		
Sacubitril/Valsartan (Entresto [®])	97 mg/103 mg; 196 Stück 540,13 €	508,29 € (540,13 €-30,07 € ^c -1,77 € ^d)
If-Kanalblocker – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption		
Ivabradin ^a	7,5 mg; 98 Stück 41,84 €	37,63 € (41,84 €-2,44 € ^c -1,77 € ^d)
Diuretika - Schleifendiuretika – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption		
Furosemid ^a	40 mg; 100 Stück 13,58 €	11,61 € (13,58 €-0,20 € ^b -1,77 € ^d)
Piretanid ^a	3 mg; 100 Stück 19,70 €	17,25 € (19,70 €-0,68 € ^b -1,77 €)
Diuretika –Thiazide – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption		
Chlortalidon ^a	25 mg; 100 Stück 15,67 €	13,53 € (15,67 €-0,37 € ^b -1,77 € ^d)
Hydrochlorothiazid ^a	50 mg; 100 Stück 17,28 €	14,98 € (17,28 €-0,529 € ^b -1,77 €)
Diuretika - kaliumsparend – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption (=MRA)		
Spirolacton ^a (Siehe MRA)	(Siehe MRA)	(Siehe MRA)
Eplerenon ^a (Siehe MRA)	(Siehe MRA)	(Siehe MRA)
Digitalisglykoside – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption		
Digitoxin ^a	0,05 mg; 100 Stück 13,82 €	11,80 € (13,82 €-0,247 € ^b -1,77 € ^d)
Digoxin ^a	0,25 mg; 100 Stück 16,53 €	14,29 € (16,53 €-0,467 € ^b -1,77 € ^d)
Zu bewertendes Arzneimittel – günstigste Kombinationstherapien^{2,3}		
Variante 1: Dapagliflozin (Forxiga [®]) + Diuretika (Furosemid + Chlortalidon) + ACE- Hemmer (Perindopril) +	Dapagliflozin (Forxiga [®]) 10 mg; 98 Stück 155,70 €	145,70 € (155,70 €-8,23 € ^c -1,77 € ^d)
	Furosemid ^a 40 mg; 100 Stück 13,58 €	11,61 € (13,58 €-0,20 € ^b -1,77 € ^d)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ¹
Betablocker (Bisoprolol) + MRA (Spironolacton) + Ivabradin	Chlortalidon ^a 25 mg; 100 Stück 15,67 €	13,53 € (15,67 €-0,37 € ^b -1,77 € ^d)
Oder	zu Variante 1: Perindopril^a 5 mg; 100 Stück 15,05 €	12,96 € (15,05 €-0,32 € ^b -1,77 € ^d)
Variante 2: Dapagliflozin + Diuretika (Furosemid + Chlortalidon) + ARB (Candesartan) + Betablocker (Bisoprolol) + MRA (Spironolacton) + Ivabradin	zu Variante 2: Candesartan^a 32 mg; 98 Stück 29,50 €	26,21 € (29,50 €-1,52 € ^b -1,77 € ^d)
Oder	zu Variante 3: Sacubitril/Valsartan (Entresto[®]) 97 mg/103 mg; 196 Stück 540,13 €	508,29 € (540,13 €-30,07 €-1,77 € ^d)
Variante 3: Dapagliflozin (Forxiga [®]) + Diuretika (Furosemid + Chlortalidon) + ARNI (Sacubitril/Valsartan) + Betablocker (Bisoprolol) + MRA (Spironolacton) + Ivabradin	Bisoprolol ^a 10 mg; 100 Stück 15,46 €	13,31 € (15,46 €-0,381 € ^b -1,77 € ^d)
	Spironolacton ^a 100 mg; 100 Stück 29,27 €	26,00 € (29,27 €-1,501 € ^b -1,77 € ^d)
	Ivabradin ^a 7,5 mg; 98 Stück 41,84 €	37,63 € (41,84 €-2,44 € ^c -1,77 € ^d)
Oder	Reservemittel ^d : Digitoxin^a 0,05 mg; 100 Stück 13,82 €	11,80 € (13,82 €-0,247 € ^b -1,77 € ^d)
Jeweilige Variante + Digitalisglykosid		
Zu bewertendes Arzneimittel – teuerste Kombinationstherapien^{2,3}		
Variante 1: Dapagliflozin (Forxiga [®]) + Diuretika (Piretanid + Hydrochlorothiazid) + ACE- Hemmer (Captopril) + Betablocker (Carvedilol) + MRA (Eplerenon) + Ivabradin	Dapagliflozin (Forxiga [®]) 10 mg; 98 Stück 155,70 €	145,70 € (155,70 €-8,23 € ^c -1,77 € ^d)
	Piretanid ^a 3 mg; 100 Stück 19,70 €	17,25 € (19,70 €-0,68 € ^b -1,77 €)
	Hydrochlorothiazid ^a 50 mg; 100 Stück 17,28 €	14,98 € (17,28 €-0,529 € ^b -1,77 €)
Oder	zu Variante 1: Captopril^a 50 mg; 100 Stück 14,29 €	12,26 € (14,29 €-0,26 € ^b -1,77 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ¹	
<p><i>Variante 2:</i> Dapagliflozin (Forxiga[®]) + Diuretika (Piretanid + Hydrochlorothiazid) + ARB (Losartan) + Betablocker (Carvedilol) + MRA (Eplerenon) + Ivabradin</p> <p>Oder</p> <p><i>Variante 3:</i> Dapagliflozin (Forxiga[®]) + Diuretika (Piretanid + Hydrochlorothiazid) + ARNI (Sacubitril/Valsartan) + Betablocker (Carvedilol) + MRA (Eplerenon) + Ivabradin</p> <p>Oder</p> <p>Jeweilige Variante + Digitalisglykosid</p>	<p><i>zu Variante 2:</i> Losartan^a 50mg; 98 Stück 23,69 € 100 mg; 98 Stück 27,63 €</p>	<p>20,87 € (23,69 €-1,05 €^b-1,77 €^d) 24,49 € (27,63 €-1,369 €-1,77 €)</p>	
	<p><i>zu Variante 3:</i> Sacubitril/Valsartan (Entresto[®]) 97 mg/103 mg; 196 Stück 540,13 €</p>	508,29 € (540,13 €-30,07 € ^c -1,77 € ^d)	
	<p>Carvedilol^a 50 mg; 100 Stück 25,61 €</p>	22,64 € (25,61 €-1,205 € ^b -1,77 € ^d)	
	<p>Eplerenon^a 50 mg; 100 Stück 180,70 €</p>	165,51 € (180,70 €-13,42 € ^b -1,77 € ^d)	
	<p>Ivabradin^a7,5 mg; 98 Stück 41,84 €</p>	37,63 € (41,84 €-2,44 € ^c -1,77 € ^d)	
	<p><i>Reservemittel^f:</i> Digoxin^a 0,25 mg; 100 Stück 16,53 €</p>	14,29 € (16,53 €-0,467 € ^b -1,77 € ^d)	
	Zweckmäßige Vergleichstherapie – günstigste Kombinationstherapien^{2,5}		
	<p><i>Variante 1:</i> ACE-Hemmer (Perindopril) + Betablocker (Bisoprolol) + Diuretika (Furosemid + Chlortalidon) + MRA (Spironolacton) + Ivabradin</p> <p>Oder</p> <p><i>Variante 2:</i> ARB (Candesartan) + Betablocker (Bisoprolol) + Diuretika (Furosemid + Chlortalidon) + MRA (Spironolacton) + Ivabradin</p>	<p><i>zu Variante 1:</i> Perindopril^a 5 mg; 100 Stück 15,05 €</p>	12,96 € (15,05 €-0,32 € ^b -1,77 € ^d)
		<p><i>zu Variante 2:</i> Candesartan^a 32 mg; 98 Stück 29,50 €</p>	26,21 € (29,50 €-1,52 € ^b -1,77 € ^d)
		<p><i>zu Variante 3:</i> Sacubitril/Valsartan (Entresto[®]) 97 mg/103 mg; 196 Stück 540,13 €</p>	508,29 € (540,13 €-30,07 € ^c -1,77 € ^d)
<p>Bisoprolol^a 10 mg; 100 Stück 15,46 €</p>		13,31 € (15,46 €-0,381 € ^b -1,77 € ^d)	
<p>Furosemid^a 40 mg; 100 Stück 13,58 €</p>		11,61 € (13,58 €-0,20 € ^b -1,77 € ^d)	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ¹
Oder	Chlortalidon ^a 25 mg; 100 Stück 15,67 €	13,53 € (15,67 €-0,37 € ^b -1,77 € ^d)
<i>Variante 3:</i> ARNI (Sacubitril/Valsartan) + Betablocker (Bisoprolol) + Diuretika (Furosemid + Chlortalidon) + MRA (Spironolacton) + Ivabradin	Spironolacton ^a 100 mg; 100 Stück 29,27 €	26,00 € (29,27 €-1,501 € ^b -1,77 € ^d)
	Ivabradin ^a 7,5 mg; 98 Stück 41,84 €	37,63 € (41,84 €-2,44 € ^c -1,77 € ^d)
Oder	<i>Reservemittel^d:</i> Digitoxin^a 0,05 mg; 100 Stück 13,82 €	11,80 € (13,82 €-0,247 € ^b -1,77 € ^d)
Jeweilige Variante + Digitalisglykosid		
Zweckmäßige Vergleichstherapie – teuerste Kombinationstherapien^{2,5}		
<i>Variante 1:</i> ACE-Hemmer (Captopril) + Betablocker (Carvedilol) + Diuretika (Piretanid + Hydrochlorothiazid) + MRA (Eplerenon) + Ivabradin	<i>zu Variante 1:</i> Captopril^a 50 mg; 100 Stück 14,29 €	12,26 € (14,29 €-0,26 € ^b -1,77 €)
	<i>zu Variante 2:</i> Losartan^a 50mg; 98 Stück 24,30 €	21,48 € (24,30 €-1,048 € ^b -1,77 € ^d)
Oder	100 mg; 98 Stück 23,69 €	20,87 € (23,69 €-1,05 € ^b -1,77 € ^d)
<i>Variante 2:</i> ARB (Losartan) + Betablocker (Carvedilol) + Diuretika (Piretanid + Hydrochlorothiazid) + MRA (Eplerenon) + Ivabradin	<i>zu Variante 3:</i> Sacubitril/Valsartan (Entresto[®]) 97 mg/103 mg; 196 Stück 540,13 €	508,29 € (540,13 €-30,07 € ^c -1,77 € ^d)
	Carvedilol ^a 50 mg; 100 Stück 25,61 €	22,64 € (25,61 €-1,205 € ^b -1,77 € ^d)
Oder	Piretanid ^a 3 mg; 100 Stück 19,70 €	17,25 € (19,70 €-0,68 € ^b -1,77 €)
<i>Variante 3:</i> ARNI (Sacubitril/Valsartan) + Betablocker (Carvedilol) + Diuretika (Piretanid + Hydrochlorothiazid) + MRA (Eplerenon) + Ivabradin	Hydrochlorothiazid ^a 50 mg; 100 Stück 17,28 €	14,98 € (17,28 €-0,529 € ^b -1,77 €)
	Eplerenon ^a 50 mg; 100 Stück 180,70 €	165,51 € (180,70 €-13,42 € ^b -1,77 € ^d)
	Ivabradin ^a 7,5 mg; 98 Stück 41,84 €	37,63 € (41,84 €-2,44 € ^c -1,77 € ^d)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro¹
Oder Jeweilige Variante + Digitalisglykosid	<i>Reservemittel^d:</i> Digoxin^a 0,25 mg; 100 Stück 16,53 €	14,29 € (16,53 €-0,467 € ^b -1,77 € ^d)

1: Die Berechnung der Behandlungskosten sowie die gesamte Darstellung der Kosten im Dossier erfolgt mit dem aktuellen Mehrwertsteuersatz in Höhe von 16%. Aufgrund der aktuellen Situation wurden die Preise der Präparate in dem den Berechnungen zugrunde liegenden Excel-File sowohl mit dem aktuellen Mehrwertsteuersatz in Höhe von 16% (Stand: 01.10.2020), als auch mit 19% angegeben.

2: Die Darstellung der Kombinationstherapien leitet sich aus dem Behandlungsalgorithmus in 3.2.2 Abbildung 1 ab.

3: 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 (Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Die abgebildeten Kombinationen (Varianten 1, 2 und 3) stellen die größtmöglichen Kombinationsvarianten der medikamentösen Therapie gemäß aktuell gültiger Leitlinienvorgaben dar und decken somit die umfangreichste Behandlungsoption 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[®]).

4: 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 (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Demnach wird das Digitalisglykosid als on top-Therapie zu den jeweiligen Kombinationsvarianten dargestellt.

5: 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 (Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Die abgebildeten Kombinationen (Varianten 1, 2 und 3) stellen die größtmöglichen Kombinationsvarianten der medikamentösen Therapie gemäß aktuell gültiger Leitlinienvorgaben dar und decken somit die umfangreichste Behandlungsoption für Herzinsuffizienz-Patienten ab.

a: Festbetrag

b: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V

c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V

d: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V

Abs.: Absatz; ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; MRA: Mineralokortikoidrezeptorantagonisten; SGB: Sozialgesetzbuch.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-30 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-30 stellen die Apothekenverkaufspreise zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen sowie die Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a Absatz (Abs.). 1, 1a und 3b Sozialgesetzbuch (SGB) V und nach § 130 Abs. 1 SGB V dar. Zunächst wurde anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Die Arzneimittelkosten wurden anschließend mittels der Anzahl an Packungen auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 01. Oktober 2020. Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Für das zu bewertende Arzneimittel Dapagliflozin (Forxiga[®]) sowie die zVT Sacubitril/Valsartan (Entresto[®]) sind die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 16% Mehrwertsteuer) zu den therapiegerechten Packungsgrößen unter Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts von 1,77 € nach § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V dargestellt.

Für die zVT Perindopril, Captopril, Candesartan, Losartan, Bisoprolol, Carvedilol, Spironolacton, Eplerenon, Ivabradin, Furosemid, Piretanid, Chlortalidon, Hydrochlorothiazid, Digitoxin und Digoxin wurde der jeweilige Festbetrag zur Berechnung der GKV-relevanten Arzneimittelkosten entsprechend der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte verwendet. Ausgehend vom Festbetrag wurde neben dem Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € nach § 130 SGB V ein Rabatt von 10% (auf den Herstellerabgabepreis) vom Apothekenverkaufspreis nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die chronische, symptomatische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion mittels leitliniengerechter Standardtherapie behandelt (Tabelle 3-3 und Abbildung 1). Diese ist patientenindividuell und umfasst verschiedene Kombinationsvarianten der in Tabelle 3-30 aufgeführten Arzneimittel. 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 (Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Das zu bewertende Arzneimittel Dapagliflozin (Forxiga[®]) kann demnach auf verschiedene Weise mit den zVT kombiniert werden. Die abgebildeten Kombinationen von Dapagliflozin (Forxiga[®]) mit Diuretika, ACE-Hemmer oder ARB oder ARNI, Betablocker, MRA und Ivabradin (entsprechend Varianten 1, 2 und 3) stellen die größtmöglichen Kombinationsvarianten der medikamentösen Therapie gemäß aktuell gültiger Leitlinienvorgaben dar (Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Damit ist die umfangreichste Behandlungsoption für Herzinsuffizienz-Patienten abgedeckt. Der wesentliche Unterschied zwischen den ausgewählten Kombinationsvarianten besteht in der Substitution der folgenden Arzneimittel untereinander: ACE-Hemmer, ARB und ARNI. Für jede der drei Kombinationsvarianten wurde jeweils die günstigste und teuerste Therapieoption

basierend auf der Erhaltungs- bzw. maximal zulässigen Tagesdosis ermittelt. In Ausnahmefällen, d. h. wenn Patienten trotz optimaler leitliniengerechter Therapie symptomatisch bleiben, können diesen Kombinationen nach Zielplasmakonzentration dosierte Digitalisglykoside hinzugefügt werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Für die Kombinationstherapien der zVT untereinander wurde ebenfalls die günstigste und teuerste Therapieoption basierend auf der Erhaltungs- bzw. maximal zulässigen Tagesdosis dargestellt. Die hier abgebildeten Kombinationen von ACE-Hemmer oder ARB oder ARNI mit Betablocker, Diuretika, MRA und Ivabradin (entsprechende Varianten 1, 2 und 3) stellen die größtmöglichen Kombinationsvarianten der medikamentösen Therapie gemäß aktuell gültiger Leitlinienvorgaben dar (Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Damit ist die umfangreichste Behandlungsoption für Herzinsuffizienz-Patienten abgedeckt. Der wesentliche Unterschied zwischen den ausgewählten Kombinationsvarianten besteht in der Substitution der folgenden Arzneimittel untereinander: ACE-Hemmer, ARB und ARNI. In Ausnahmefällen, d. h. wenn Patienten trotz optimaler leitliniengerechter Therapie symptomatisch bleiben, können dieser Kombination nach Zielplasmakonzentration dosierte Digitalisglykoside hinzugefügt werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Die Monotherapie mit Dapagliflozin (Forxiga®) kann ebenfalls in Ausnahmefällen, d. h. wenn Patienten trotz optimaler leitliniengerechter Therapie symptomatisch bleiben, mit nach Zielplasmakonzentration dosierten Digitalisglykosiden kombiniert werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

Die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und für die zVT wurden jeweils in der größten bzw. preisgünstigsten verfügbaren Packungsgröße dargestellt.

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-29) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-30) werden zunächst die jährlichen Gesamtkosten der einzelnen Therapieoptionen ermittelt (siehe Tabelle 3-31). Die jeweils günstigste und teuerste Therapieoption entspricht dabei der vorgegebenen Erhaltungs- bzw. maximal zulässigen Tagesdosis entsprechend den Fachinformationen. Anschließend erfolgt die Darstellung der Gesamtkosten für die Kombinationsvarianten (Variante 1, 2 und 3) des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT.

Tabelle 3-31: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dapagliflozin (Forxiga®)	1 Filmtablette à 10 mg täglich	365 Tabletten / 98 Stück (10 mg) x 145,70 € = 542,66 €	542,66 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption			
Perindopril ^a	1 Tablette à 5 mg täglich	365 Tabletten / 100 Stück (5 mg) x 12,96 € = 47,30 €	47,30 €
Captopril ^a	1 Tablette à 25 mg bis 50 mg 3x täglich	1095 Tabletten / 100 Stück (50 mg) x 12,26 € = 134,25 €	134,25 €
Angiotensinrezeptorblocker (ARB) – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption			
Candesartan ^a	1 Tablette à 32 mg täglich	365 Tabletten / 98 Stück (32 mg) x 26,21 € = 97,62 €	97,62 €
Losartan ^a	1 Tablette à 50 mg plus 1 Tablette à 100 mg täglich	365 Tabletten / 98 Stück (50mg) x 20,87 € = 77,73 €	77,73 € + 91,21 € = 168,94 €
		365 Tabletten / 98 Stück (100mg) x 24,49 € = 91,21 €	
Betablocker – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption			
Bisoprolol ^a	1 Filmtablette à 10 mg täglich	365 Tabletten / 100 Stück (10 mg) x 13,31 € = 48,58 €	48,58 €
Carvedilol ^a	1 Tablette à 25 mg 2x täglich bei Patienten <85 kg oder 1 Tablette à 50 mg 2x täglich bei Patienten >85 kg	730 Tabletten / 100 Stück (50 mg) x 22,64 € = 165,27 €	165,27 €
Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA) – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption			
Spirolacton ^a	1-2 Filmtabletten à 100 mg täglich	365 Tabletten / 100 Stück (100 mg) x 26,00 € = 189,80 €	189,80 €
Eplerenon ^a	1 Filmtablette à 50 mg täglich	365 Tabletten / 100 Stück (50 mg) x 165,51 € = 604,11 €	604,11 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive
Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNI) – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption			
Sacubitril/Valsartan (Entresto®)	1 Filmtablette à 97 mg/103 mg 2x täglich	730 Tabletten / 196 Stück (97 mg/103 mg) x 508,29 € = 1.893,12 €	1.893,12 €
If-Kanalblocker – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption			
Ivabradin ^a	1 Filmtablette à 7,5 mg 2x täglich	730 Tabletten / 98 Stück (7,5 mg) x 37,63 € = 280,31 €	280,31 €
Diuretika - Schleifendiuretika – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption			
Furosemid ^a	1 Tablette à 40 mg bis 80 mg täglich	365 Tabletten / 100 Stück (40 mg) x 11,61 € = 42,38 €	42,38 €
Piretanid ^a	1 Tablette à 3 mg täglich	365 Tabletten / 100 Stück (3 mg) x 17,25 € = 62,96 €	62,96 €
Diuretika –Thiazide – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption			
Chlortalidon ^a	1 Tablette à 25 mg bis 50 mg täglich	365 Tabletten / 100 Stück (25 mg) x 13,53 € = 49,38 €	49,38 €
Hydrochlorothiazid ^a	1 Tablette à 25 mg oder 1-2 Tabletten à 50 mg täglich	730 Tabletten / 100 Stück (100 mg) x 14,98 € = 109,35 €	109,35 €
Diuretika - kaliumsparend – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption (=MRA)			
Spironolacton ^a (Siehe MRA)	(Siehe MRA)	(Siehe MRA)	(Siehe MRA)
Eplerenon ^a (Siehe MRA)	(Siehe MRA)	(Siehe MRA)	(Siehe MRA)
Digitalisglykoside¹ – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption			
Digitoxin ^a	1 Tablette à 0,05 mg bzw. 0,07 mg täglich bei Patienten >60 Jahre oder 1 Tablette à 0,1 mg täglich bei Patienten <60 Jahre	365 Tabletten / 100 Stück (0,05 mg) x 11,80 € = 43,07 €	43,07 €
Digoxin ^a	1-1,5 Tabletten à 0,25 mg täglich	547,5 Tabletten / 100 Stück (0,25 mg) x 14,29 € = 78,24 €	78,24 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive
Zu bewertendes Arzneimittel – günstigste Kombinationstherapien²			
<i>Variante 1:</i> Dapagliflozin + Diuretika + ACE-Hemmer + Betablocker + MRA + Ivabradin	Dapagliflozin (Forxiga [®]) Furosemid ^a Chlortalidon ^a Perindopril ^a Bisoprolol ^a Spironolacton ^a Ivabradin ^a	542,66 € 42,38 € 49,38 € 47,30 € 48,58 € 94,90 € 280,31 €	1.105,51 €
<i>Variante 2:</i> Dapagliflozin + Diuretika + ARB + Betablocker + MRA + Ivabradin	Dapagliflozin (Forxiga [®]) Furosemid ^a Chlortalidon ^a Candesartan ^a Bisoprolol ^a Spironolacton ^a Ivabradin ^a	542,66 € 42,38 € 49,38 € 97,62 € 48,58 € 94,90 € 280,31 €	1.155,82 €
<i>Variante 3:</i> Dapagliflozin + Diuretika + ARNI + Betablocker + MRA + Ivabradin	Dapagliflozin (Forxiga [®]) Furosemid ^a Chlortalidon ^a Sacubitril/Valsartan (Entresto [®]) Bisoprolol ^a Spironolacton ^a Ivabradin ^a	542,66 € 42,38 € 49,38 € 1.893,12 € 48,58 € 94,90 € 280,31 €	2.951,33 €
Zu bewertendes Arzneimittel – teuerste Kombinationstherapien²			
<i>Variante 1:</i> Dapagliflozin + Diuretika + ACE-Hemmer + Betablocker + MRA + Ivabradin	Dapagliflozin (Forxiga [®]) Piretanid ^a Hydrochlorothiazid ^a Captopril ^a Carvedilol ^a Eplerenon ^a Ivabradin ^a	542,66 € 62,96 € 109,35 € 134,25 € 165,27 € 604,11 € 280,31 €	1.898,91 €
<i>Variante 2:</i> Dapagliflozin + Diuretika + ARB + Betablocker + MRA + Ivabradin	Dapagliflozin (Forxiga [®]) Piretanid ^a Hydrochlorothiazid ^a Losartan ^a (50 mg) Losartan ^a (100 mg) Carvedilol ^a Eplerenon ^a Ivabradin ^a	542,66 € 62,96 € 109,35 € 77,73 € 91,21 € 165,27 € 604,11 € 280,31 €	1.933,61 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive
<i>Variante 3:</i> Dapagliflozin + Diuretika + ARNI + Betablocker + MRA + Ivabradin	Dapagliflozin (Forxiga®) Piretanid ^a Hydrochlorothiazid ^a Sacubitril/Valsartan (Entresto®) Carvedilol ^a Eplerenon ^a Ivabradin ^a	542,66 € 62,96 € 109,35 € 1.893,12 € 165,27 € 604,11 € 280,31 €	3.657,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – günstigste Kombinationstherapien³			
<i>Variante 1:</i> ACE-Hemmer + Betablocker + Diuretika + MRA + Ivabradin	Perindopril ^a Bisoprolol ^a Furosemid ^a Chlortalidon ^a Spironolacton ^a Ivabradin ^a	47,30 € 48,58 € 42,38 € 49,38 € 94,90 € 280,31 €	562,85 €
<i>Variante 2:</i> ARB + Betablocker + Diuretika + MRA + Ivabradin	Candesartan ^a Bisoprolol ^a Furosemid ^a Chlortalidon ^a Spironolacton ^a Ivabradin ^a	97,62 € 48,58 € 42,38 € 49,38 € 94,90 € 280,31 €	613,17 €
<i>Variante 3:</i> ARNI + Betablocker + Diuretika + MRA + Ivabradin	Sacubitril/Valsartan (Entresto®) Bisoprolol ^a Furosemid ^a Chlortalidon ^a Spironolacton ^a Ivabradin ^a	1.893,12 € 48,58 € 42,38 € 49,38 € 94,90 € 280,31 €	2.408,67 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – teuerste Kombinationstherapien³			
<i>Variante 1:</i> ACE-Hemmer + Betablocker + Diuretika + MRA + Ivabradin	Captopril ^a Carvedilol ^a Piretanid ^a Hydrochlorothiazid ^a Eplerenon ^a Ivabradin ^a	134,25 € 165,27 € 62,96 € 109,35 € 604,11 € 280,31 €	1.356,25 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV- Perspektive
<i>Variante 2:</i> ARB + Betablocker + Diuretika + MRA + Ivabradin	Losartan ^a (50 mg)	77,73 €	1.390,95 €
	Losartan ^a (100 mg)	91,21 €	
	Carvedilol ^a	165,27 €	
	Piretanid ^a	62,96 €	
	Hydrochlorothiazid ^a	109,35 €	
	Eplerenon ^a	604,11 €	
	Ivabradin ^a	280,31 €	
<i>Variante 3:</i> ARNI + Betablocker + Diuretika + MRA + Ivabradin	Sacubitril/Valsartan (Entresto [®])	1.893,12 €	3.115,13 €
	Carvedilol ^a	165,27 €	
	Piretanid ^a	62,96 €	
	Hydrochlorothiazid ^a	109,35 €	
	Eplerenon ^a	604,11 €	
	Ivabradin ^a	280,31 €	

1: 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 (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Demnach wird das Digitalisglykosid als on top-Therapie zu den jeweiligen Kombinationsvarianten dargestellt und nur der Einzelpreis gelistet.

2: 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 (Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Die abgebildeten Kombinationen (Varianten 1, 2 und 3) stellen die größtmöglichen Kombinationsvarianten der medikamentösen Therapie gemäß aktuell gültiger Leitlinienvorgaben dar und decken somit die umfangreichste Behandlungsoption 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[®]).

3: 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 (Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Die abgebildeten Kombinationen (Varianten 1, 2 und 3) stellen die größtmöglichen Kombinationsvarianten der medikamentösen Therapie gemäß aktuell gültiger Leitlinienvorgaben dar und decken somit die umfangreichste Behandlungsoption für Herzinsuffizienz-Patienten ab.

a: Festbetrag

ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; MRA: Mineralokortikoidrezeptorantagonisten

Die in Tabelle 3-31 dargestellten Kosten basieren auf den Behandlungsmodalitäten der Therapien, wie in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 beschrieben. Hierbei wird bei der Behandlung der Herzinsuffizienz von einer kontinuierlichen Dauerbehandlung ausgegangen, da die erforderliche Titrationsphase patientenindividuell unterschiedlich erfolgt. Die Angaben zum Verbrauch richten sich nach der Erhaltungs- bzw. maximal zulässigen Tagesdosis. Zur

Berechnung der Gesamtkosten für die jeweiligen Therapieoptionen wurde anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen pro Jahr nach Wirkstärke ermittelt. Die jährlichen Arzneimittelkosten wurden anschließend mittels der Anzahl an Packungen auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Aus der Summe der Kosten für die Einzeltherapien pro Patient und Jahr ergeben sich die Gesamtkosten für die Kombinationstherapien.

Für die Kombinationstherapien des zu bewertenden Arzneimittels Dapagliflozin (Forxiga®) mit den entsprechenden zVT wurde jeweils die günstigste und teuerste Therapieoption entsprechend der Erhaltungs- bzw. maximal zulässigen Tagesdosis dargestellt. Für die Variante 1 ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 1.105,51 € bis 1.898,91 € pro Patient für die GKV. Für die Variante 2 ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 1.155,82 € bis 1.933,61 € pro Patient für die GKV. Für die Variante 3 ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 2.951,33 € bis 3.657,78 € pro Patient für die GKV. In Ausnahmefällen können den Patienten zusätzlich zu der jeweiligen Kombinationstherapie Digitalisglykoside verabreicht werden. Dementsprechend können sich die jeweiligen jährlichen Arzneimittelkosten der einzelnen Kombinationstherapien um 43,07 € bis 78,24 € erhöhen.

Für die Kombinationstherapien der zVT untereinander wurde ebenfalls die günstigste und teuerste Therapieoption entsprechend der Erhaltungs- bzw. maximal zulässigen Tagesdosis dargestellt. Für die Variante 1 ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 562,85 € bis 1.356,25 € pro Patient für die GKV. Für die Variante 2 ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 613,17 € bis 1.390,95 € pro Patient für die GKV. Für die Variante 3 ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 2.408,67 € bis 3.115,13 € pro Patient für die GKV. In Ausnahmefällen können den Patienten zusätzlich zu der jeweiligen Kombinationstherapie Digitalisglykoside verabreicht werden. Dementsprechend können sich die jeweiligen jährlichen Arzneimittelkosten der einzelnen Kombinationstherapien um 43,07 € bis 78,24 € erhöhen.

Die jährlichen Arzneimittelkosten für die Monotherapie Dapagliflozin (Forxiga®) betragen 542,66 € pro Patient für die GKV. In Ausnahmefällen können die Patienten zusätzlich mit einem Digitalisglykosid behandelt werden. Dementsprechend können sich die jährlichen Arzneimittelkosten von Dapagliflozin (Forxiga®) um 43,07 € bis 78,24 € erhöhen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-32 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-32: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dapagliflozin (Forxiga®)	Erwachsene Patienten mit chronischer, symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption				
Perindopril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt
Captopril		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt
Angiotensinrezeptorblocker (ARB) – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption				
Candesartan	Erwachsene Patienten mit symptomatischer	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Losartan	chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt
<i>Betablocker – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption</i>				
Bisoprolol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt
Carvedilol		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt
<i>Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA) – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption</i>				
Spironolacton	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt
Eplerenon		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt
<i>Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption</i>				
Sacubitril/Valsartan	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt
<i>If-Kanalblocker – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption</i>				
Ivabradin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt
<i>Diuretika - Schleifendiuretika – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption</i>				
Furosemid	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt
Piretanid		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Diuretika –Thiazide – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption				
Chlortalidon	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt
Hydrochlorothiazid		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt
Diuretika - kaliumsparend – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption (=MRA)				
Spironolacton (<i>Siehe MRA</i>)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	(<i>Siehe MRA</i>)	(<i>Siehe MRA</i>)	(<i>Siehe MRA</i>)
Eplerenon (<i>Siehe MRA</i>)		(<i>Siehe MRA</i>)	(<i>Siehe MRA</i>)	(<i>Siehe MRA</i>)
Digitalisglykoside¹ – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption				
Digitoxin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt
Digoxin		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt
<p>1: 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 (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Demnach wird das Digitalisglykosid als on top-Therapie zu den jeweiligen Kombinationsvarianten dargestellt.</p> <p>ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; MRA: Mineralokortikoidrezeptorantagonisten</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-32 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels Dapagliflozin (Forxiga®) und der jeweiligen zVT bestehen entsprechend der Fachinformationen keine regelhaften Unterschiede bei der Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zu in der Leitlinie genannten Basis- und Verlaufsuntersuchungen (G-BA, 2016).

Die NVL empfiehlt zum Therapie-Monitoring von Patienten mit Herzinsuffizienz unter anderem die regelmäßige Kontrolle des Elektrolythaushalts (insbesondere Kalium und

Natrium) sowie der Nierenfunktion. Ebenso gilt eine engmaschige Kontrolle bei An- und Absetzen oder Dosisänderung diesbezüglich relevanter Medikation (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Über diese Empfehlungen hinaus fallen laut Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe keine weiteren Behandlungen für die betrachteten Einzel- und Kombinationstherapien an. Somit fallen auch keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Einzel- und Kombinationstherapien des zu bewertenden Arzneimittel Dapagliflozin (Forxiga®) mit den zVT sowie der zVT untereinander an. Aus diesen Gründen wurde auf die Darstellung der Kombinationsvarianten in der Tabelle 3-32 und der nachfolgenden Tabelle 3-34 verzichtet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-33 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-32 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-33: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-33 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-34 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-32 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-33 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-34: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dapagliflozin (Forxiga®)	Erwachsene Patienten mit chronischer, symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption			
Perindopril	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt
Captopril		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt
Angiotensinrezeptorblocker (ARB) – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption			
Candesartan	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt
Losartan		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt
Betablocker – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption			
Bisoprolol	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt
Carvedilol		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt
Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA) – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption			
Spirolacton	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt
Eplerenon		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt
Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNI) – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption			
Sacubitril/Valsartan	Erwachsene	Keine zusätzlichen	entfällt

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	GKV-Leistungen notwendig	
<i>If-Kanalblocker – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption</i>			
Ivabradin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt
<i>Diuretika - Schleifendiuretika – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption</i>			
Furosemid	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt
Piretanid		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt
<i>Diuretika –Thiazide – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption</i>			
Chlortalidon	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt
Hydrochlorothiazid		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt
<i>Diuretika - kaliumsparend – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption (=MRA)</i>			
Spironolacton (<i>Siehe MRA</i>)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	(<i>Siehe MRA</i>)	(<i>Siehe MRA</i>)
Eplerenon (<i>Siehe MRA</i>)		(<i>Siehe MRA</i>)	(<i>Siehe MRA</i>)
<i>Digitalisglykoside¹ – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption</i>			
Digitoxin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt
Digoxin		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<p>1: 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 (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Demnach wird das Digitalisglykosid als on top-Therapie zu den jeweiligen Kombinationsvarianten dargestellt.</p> <p>ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; MRA: Mineralokortikoidrezeptorantagonisten</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-35 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dapagliflozin (Forxiga®)	Erwachsene Patienten mit chronischer, symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	542,66 €	entfällt	entfällt	542,66 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption					
Perindopril ^a	Erwachsene Patienten mit symptomatischer	47,30 €	entfällt	entfällt	47,30 €
Captopril ^a		134,25 €	entfällt	entfällt	134,25 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion				
Angiotensinrezeptorblocker (ARB) – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption					
Candesartan ^a	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	97,62 €	entfällt	entfällt	97,62 €
Losartan ^a		77,73 € + 91,21 € = 168,94 €	entfällt	entfällt	77,73 € + 91,21 € = 168,94 €
Betablocker – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption					
Bisoprolol ^a	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	48,58 €	entfällt	entfällt	48,58 €
Carvedilol ^a		165,27 €	entfällt	entfällt	165,27 €
Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA) – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption					
Spironolacton ^a	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	94,90 €	entfällt	entfällt	94,90 €
Eplerenon ^a		604,11 €	entfällt	entfällt	604,11 €
Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNI) – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption					
Sacubitril/ Valsartan (Entresto [®])	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	1.893,12 €	entfällt	entfällt	1.893,12 €
If-Kanalblocker – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption					
Ivabradin ^a	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter	280,31 €	entfällt	entfällt	280,31 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	Ejektionsfraktion				
Diuretika - Schleifendiuretika – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption					
Furosemid ^a	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	42,38 €	entfällt	entfällt	42,38 €
Piretanid ^a		62,96 €	entfällt	entfällt	62,96 €
Diuretika –Thiazide – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption					
Chlortalidon ^a	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	49,38 €	entfällt	entfällt	49,38 €
Hydrochlorothiazid ^a		109,35 €	entfällt	entfällt	109,35 €
Diuretika - kaliumsparend – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption (=MRA)					
Spironolacton ^a (<i>Siehe MRA</i>)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	(<i>Siehe MRA</i>)	(<i>Siehe MRA</i>)	(<i>Siehe MRA</i>)	(<i>Siehe MRA</i>)
Eplerenon ^a (<i>Siehe MRA</i>)		(<i>Siehe MRA</i>)	(<i>Siehe MRA</i>)	(<i>Siehe MRA</i>)	(<i>Siehe MRA</i>)
Digitalisglykoside¹ – jeweils günstigste und teuerste Therapieoption					
Digitoxin ^a	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	43,07 €	entfällt	entfällt	43,07 €
Digoxin ^a		78,24 €	entfällt	entfällt	78,24 €
Zu bewertendes Arzneimittel – günstigste und teuerste Kombinationstherapien¹					
<i>Variante 1:</i> Dapagliflozin + Diuretika (Furosemid + Chlortalidon bzw. Piretanid + Hydrochlorothiazid) + ACE-Hemmer	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	1.105,51 € - 1.898,91 €	entfällt	entfällt	1.105,51 € - 1.898,91 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
(Perindopril bzw. Captopril) + Betablocker (Bisoprolol bzw. Carvedilol) + MRA (Spironolacton bzw. Eplerenon) + Ivabradin					
<i>Variante 2:</i> Dapagliflozin + Diuretika (Furosemid + Chlortalidon bzw. Piretanid + Hydrochlorothiazid) + ARB (Candesartan bzw. Losartan) + Betablocker (Bisoprolol bzw. Carvedilol) + MRA (Spironolacton bzw. Eplerenon) + Ivabradin		1.155,82 € - 1.933,61 €	entfällt	entfällt	1.155,82 € - 1.933,61 €
<i>Variante 3:</i> Dapagliflozin + Diuretika (Furosemid + Chlortalidon bzw. Piretanid + Hydrochlorothiazid) + ARNI (Sacubitril/Valsartan) + Betablocker (Bisoprolol bzw. Carvedilol) + MRA (Spironolacton bzw. Eplerenon) + Ivabradin		2.951,33 € - 3.657,78 €	entfällt	entfällt	2.951,33 € - 3.657,78 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie – günstigste und teuerste Kombinationstherapien²					
<i>Variante 1:</i> ACE-Hemmer (Perindopril bzw. Captopril) + Betablocker (Bisoprolol bzw. Carvedilol) + Diuretika (Furosemid + Chlortalidon bzw. Piretanid + Hydrochlorothiazid) + MRA (Spironolacton bzw. Eplerenon) + Ivabradin	Erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	562,85 € - 1.356,25 €	entfällt	entfällt	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 €	entfällt	entfällt	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) +		2.408,67 € - 3.115,13 €	entfällt	entfällt	2.408,67 € - 3.115,13 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arznei- mittel- kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapi ekosten pro Patient in Euro
Ivabradin					
<p>Quelle: (AstraZeneca GmbH, 2020b)</p> <p>1: 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 (Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Die abgebildeten Kombinationen (Varianten 1, 2 und 3) stellen die größtmöglichen Kombinationsvarianten der medikamentösen Therapie gemäß aktuell gültiger Leitlinienvorgaben dar und decken somit die umfangreichste Behandlungsoption 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> <p>2: 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 (Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Die abgebildeten Kombinationen (Variante 1, 2 und 3) stellen die größtmöglichen Kombinationsvarianten der medikamentösen Therapie gemäß aktuell gültiger Leitlinienvorgaben dar und deckt somit die umfangreichste Behandlungsoption für Herzinsuffizienz-Patienten ab.</p> <p>ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; MRA: Mineralokortikoidrezeptorantagonisten</p>					

In Ausnahmefällen, d. h. wenn Patienten trotz optimaler leitliniengerechter Therapie symptomatisch bleiben, können der Monotherapie mit Dapagliflozin (Forxiga[®]) und den Kombinationsvarianten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT nach Zielpasmakonzentration dosierte Digitalisglykoside hinzugefügt werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Dementsprechend erhöhen sich die jeweiligen Jahrestherapiekosten der Monotherapie mit Dapagliflozin (Forxiga[®]) und der einzelnen Kombinationsvarianten um 43,07 € bis 78,24 €. Daraus ergeben sich für Dapagliflozin (Forxiga[®]) Jahrestherapiekosten von insgesamt 585,73 € bis 620,90 € pro Patient für die GKV.

Für die verschiedenen Kombinationstherapien des zu bewertenden Arzneimittels Dapagliflozin (Forxiga[®]) mit den entsprechenden zVT wurden folgende Jahrestherapiekosten ermittelt. Für die Variante 1 ergeben sich Jahrestherapiekosten von insgesamt 1.105,51 € bis 1.898,91 € pro Patient für die GKV. Für die Variante 2 ergeben sich Jahrestherapiekosten von insgesamt 1.155,82 € bis 1.933,61 € pro Patient für die GKV. Für die Variante 3 ergeben sich Jahrestherapiekosten von insgesamt 2.951,33 € bis 3.657,78 € pro Patient für die GKV.

Für die Kombinationstherapien zVT untereinander wurden folgende Jahrestherapiekosten ermittelt. Für die Variante 1 ergeben sich Jahrestherapiekosten von insgesamt 562,85 € bis

1.356,25 € pro Patient für die GKV. Für die Variante 2 ergeben sich Jahrestherapiekosten von insgesamt 613,17 € bis 1.390,95 € pro Patient für die GKV. Für die Variante 3 ergeben sich Jahrestherapiekosten von insgesamt 2.408,67 € bis 3.115,13 € pro Patient für die GKV.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Einfluss nationaler und regionaler Steuerungsinstrumente

Die in der Behandlung der HFREF eingesetzten Arzneimittel sind vielfältigen Regulierungsmechanismen unterworfen, welche sowohl auf nationaler als auch auf regionaler Ebene im deutschen Gesundheitswesen implementiert sind.

Frühe Nutzenbewertung/Arzneimittel-Richtlinie/Praxisverwaltungssoftware

Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung, u. a. auch zu SGLT-2-Inhibitoren, gehen in Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie ein und sollen somit bei der Therapieauswahl durch den Arzt berücksichtigt werden. Mit Inkrafttreten des GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetzes werden diese Informationen in naher Zukunft in der Praxisverwaltungssoftware des Arztes abgebildet, sodass diese künftig noch unmittelbarer beim Verordnungsvorgang zur Verfügung stehen.

DMP chronische Herzinsuffizienz

Insofern ein Arzt sich für die Teilnahme am DMP chronische Herzinsuffizienz entscheidet, umfasst dieses eine klare Vorgabe zur medikamentösen Behandlung (G-BA, 2020). Es ist zu erwarten, dass die Versorgungsanteile für Dapagliflozin ansteigen werden, wenn Dapagliflozin in die Empfehlungen aufgenommen wird.

Therapieabbrüche

In der Zulassungsstudie DAPA-HF für Dapagliflozin lag die Abbruchquote aufgrund unerwünschter Ereignisse bei lediglich 4,7% (McMurray et al., 2019). Aufgrund dieser Daten lässt sich keine wesentliche Verminderung der Versorgungsanteile wegen Therapieabbruchs erwarten.

Patientenpräferenzen

Patienten mit Herzinsuffizienz haben hohe Präferenz sowohl für das Überleben als auch für die Lebensqualität (Lewis et al., 2001). Beide Präferenzen werden durch Dapagliflozin erfüllt, das in allen Zusatznutzenkategorien (Morbidität, Mortalität, Lebensqualität und Sicherheit) beträchtliche Vorteile gegenüber einer patientenindividuellen Standardtherapie zeigt (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.2).

Kontraindikationen

Die Fachinformation nennt als Kontraindikationen gegen die Behandlung mit Dapagliflozin nur die Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder der sonstigen Bestandteile des Präparats (AstraZeneca GmbH, 2020a). Es sind daher nur geringe Einschränkungen der Versorgungsanteile aufgrund von Kontraindikationen zu erwarten.

Unterscheidung ambulante/stationäre Diagnosen

Im Rahmen des Versorgungsberichtes 2013/2014 der AOK wurden insgesamt 1.245.993 Patientinnen und Patienten anhand der ICD-10-Codes I.50, I.11.0, I.13.0 und I13.2 als Patienten mit Herzinsuffizienz identifiziert. Davon wurden 39,9% der Patienten über eine stationäre Herzinsuffizienzdiagnose in die Studie eingeschlossen, 56,6% über ambulante Diagnosen in mindestens drei Quartalen und 3,5% über Diagnosen aus zwei oder nur einem Quartal (Kaduszkiewicz et al., 2014). Dies stimmt mit den Ergebnissen einer Kassendatenanalyse von 7 Millionen gesetzlich Versicherten aus den Jahren 2008 bis 2013 überein, nach der 63,2% der Diagnosen von niedergelassenen Ärzten gestellt wurden. 36,6% der Diagnosen wurden bei stationären und nur 0,2% bei ambulanten Krankenhauspatienten gestellt (Störk et al., 2017).

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der beschriebenen Faktoren und erwarteten Versorgungsanteilen ist zunächst mit deutlich niedrigeren als den in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten zu rechnen. Aufgrund der sehr überzeugenden Studienergebnisse in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit ist ein zügiger Anstieg der Marktdurchdringung zu erwarten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum

der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Alle Angaben zum Behandlungsmodus für die einzelnen Arzneimittel und die Angaben zu den zusätzlich notwendigen Untersuchungen bei der Einnahme dieser Medikamente wurden den jeweiligen gültigen Fachinformationen entnommen. Da es sich bei Herzinsuffizienz um eine chronische Erkrankung handelt, wurde von einer im Jahresverlauf durchgängigen Verordnung der Arzneimittel ausgegangen. Arzneimittelpreise wurden auf Grundlage der Lauer-Taxe-Einträge (Stand 01. Oktober 2020), den Daten des GKV-Spitzenverbands zu den Arzneimitteln mit Festbetrag sowie der ab 2015 gültigen Arzneimittelpreisverordnung berechnet.

Die Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf der Fachinformation zu Dapagliflozin sowie einer Recherche zu Beschlüssen des G-BA (<http://www.g-ba.de>), auf den Ergebnissen der Studie DAPA-HF und der Zusatznutzenableitung in Modul 4 sowie einer orientierenden Literaturrecherche.

Alle Quellen sind im Text zitiert und in der Referenzliste im Abschnitt 3.3.8 aufgelistet.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 1 A Pharma GmbH. 2019. Fachinformation Lisinopril - 1 A Pharma® (Lisinopril), Stand 07/2019.
2. AbZ-Pharma GmbH. 2015. Fachinformation Torasemid AbZ 20 mg Tabletten, Stand 05/2015.
3. AbZ-Pharma GmbH. 2019a. Fachinformation Captopril AbZ 25 mg Tabletten, Stand 07/2019.
4. AbZ-Pharma GmbH. 2019b. Fachinformation Captopril AbZ 50 mg Tabletten, Stand 07/2019.
5. AbZ-Pharma GmbH. 2019c. Fachinformation Enalapril AbZ 2,5 mg/5 mg/10 mg/20 mg Tabletten, Stand 07/2019.
6. Accord Healthcare GmbH. 2018. Fachinformation Eplerenon Accord 25 mg / 50 mg Filmtabletten, Stand 07/2018.

7. Aspen Pharma Trading Limited. 2019. Fachinformation Lenoxin® (Digoxin), Stand 09/2019.
8. AstraZeneca GmbH. 2020a. Fachinformation Forxiga® 10 mg (Dapagliflozin), Stand November 2020.
9. AstraZeneca GmbH. 2020b. Berechnung der Therapiekosten, Stand 01.10.2020.
10. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2019. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage.
11. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. 2019. Fachinformation Dynorm®(Cilazapril), Stand 03/2019.
12. Dexcel® Pharma GmbH. 2018. Fachinformation HCT Dexcel® (Hydrochlorothiazid), Stand 10/2018.
13. G-BA. 2016. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sacubitril/Valsartan. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3823/2016-06-16_AM-RL-XII_Sacubitril_Valsartan_D-207_TrG.pdf [Zugriff am: 08.11.2019]
14. G-BA. 2020. DMP-Anforderungen-Richtlinie, Anlage 13: Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2111/DMP-A-RL_2020-03-27_iK-2020-04-08.pdf [Zugriff am: 02.05.2020]
15. Glenmark Arzneimittel GmbH. 2018. Fachinformation Nebivolol Glenmark 5 mg (Nebivolol), Stand 12/2018.
16. Hexal AG. 2017a. Fachinformation MetoHEXAL® Succ® (Metoprololsuccinat), Stand 06/2017.
17. Hexal AG. 2017b. Fachinformation Furorese® (Furosemid), Stand 05/2017.
18. Hexal AG. 2018a. Fachinformation Valsartan HEXAL® (Valsartan), Stand 05/2018.
19. Hexal AG. 2018b. Fachinformation Carvedilol HEXAL® (Carvedilol), Stand 12/2018.
20. Hexal AG. 2019a. Fachinformation BisoHEXAL® (Bisoprolol), Stand 06/2019.
21. Hexal AG. 2019b. Fachinformation Spironolacton HEXAL® 50, 100mg (Spironolacton), Stand 08/2019.
22. Hexal AG. 2019c. Fachinformation Ramipril HEXAL® (Ramipril), Stand 01/2019.
23. Kaduszkiewicz, H., Gerste, B., Eisele, M., Schäfer, I. & Scherer, M. 2014. Herzinsuffizienz: Epidemiologie und Versorgung. In: Klauber J., Günster C., Gerste B., Robra B.-P. und Schmacke N., Versorgungs-Report 2013/2014: Schwerpunkt: Depression. *Schattauer*, 209-29.
24. Lewis, E. F., Johnson, P. A., Johnson, W., Collins, C., Griffin, L. & Stevenson, L. W. 2001. Preferences for quality of life or survival expressed by patients with heart failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 20(9), 1016-24.
25. McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Kober, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., et al. 2019. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, 381(21), 1995-2008.
26. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. 2019. Fachinformation Cibacen®(Benazepril), Stand 11/2019.
27. Merck Serono GmbH. 2015. Fachinformation Digimerck® (Digitoxin), Stand 05/2015.

28. Mylan Healthcare GmbH. 2019. Fachinformation Udrik® (Trandolapril), Stand 04/2019.
29. Novartis Pharma GmbH. 2020. Fachinformation Entresto® (Sacubitril/Valsartan), Stand 06/2020.
30. PFIZER PHARMA PFE GmbH. 2019. Fachinformation Accupro® (Quinapril), Stand 07/2019.
31. Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G., Coats, A. J., et al. 2016. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 18(8), 891-975.
32. ratiopharm GmbH. 2020a. Fachinformation Triamteren comp.-ratiopharm® 50mg/25mg (Triamteren/Hydrochlorothiazid), Stand 06/2020.
33. ratiopharm GmbH. 2020b. Fachinformation Candesartan-ratiopharm® (Candesartan), Stand 06/2020.
34. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2020. Fachinformation Arelix® (Piretanid), Stand 01/2020.
35. Servier Deutschland GmbH. 2019. Fachinformation Coversum® Arginin (Perindopril), Stand 02/2019.
36. Störk, S., Handrock, R., Jacob, J., Walker, J., Calado, F., Lahoz, R., et al. 2017. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clin Res Cardiol*, 106(11), 913-22.
37. TAD Pharma GmbH. 2014a. Fachinformation Losartan-Kalium TAD® 50 mg (Losartan) , Stand 12/2014.
38. TAD Pharma GmbH. 2014b. Fachinformation Losartan-Kalium TAD® 100 mg (Losartan) , Stand 12/2014.
39. TAD Pharma GmbH. 2018. Fachinformation Ivabalan®(Ivabradin), Stand 08/2018.
40. TEVA GmbH 2019. Fachinformation Fosino-TEVA® (Fosinopril), Stand 05/2019.
41. Trommsdorff GmbH & Co. KG. 2020. Fachinformation Hygroton® (Chlortalidon), Stand 04/2020.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für eine qualitätsgesicherte Anwendung sind die Fach- und Gebrauchsinformation in ihrer Gesamtheit von Bedeutung. Die Gebrauchsinformation basiert auf der Fachinformation und ist in Bezug auf die Anwendungshinweise als inhaltsidentisch anzusehen.

Die Fachinformation von Forxiga® 10 mg Filmtabletten (AstraZeneca GmbH, 2020a) nennt die folgenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung im Rahmen der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus:

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Dosierung

Typ-2-Diabetes mellitus

Die empfohlene Dosis ist 10 mg Dapagliflozin einmal täglich als Monotherapie und als *Add-on*-Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin. Wenn Dapagliflozin in Kombination mit Insulin oder einem insulinotropen Wirkstoff, wie z. B. einem Sulfonylharnstoff, angewendet wird, kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des insulinotropen Wirkstoffs in Erwägung gezogen werden, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Herzinsuffizienz

Die empfohlene Dosis ist 10 mg Dapagliflozin einmal täglich. In der DAPA-HF-Studie wurde Dapagliflozin zusammen mit anderen Herzinsuffizienz-Therapien angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

Besondere Patientengruppen

Behandlung des Diabetes mellitus bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate [GFR] < 60 ml/min sollte keine Behandlung zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle mit Forxiga begonnen werden, und bei einer GFR, die dauerhaft weniger als 45 ml/min beträgt, sollte es abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2), da die glykämische Wirksamkeit von der Nierenfunktion abhängig ist.

Basierend auf der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Behandlung der Herzinsuffizienz bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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).

Leberfunktionsstörungen

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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus

Forxiga 10 mg wird nicht zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten (≥65 Jahre)

Es wird keine Dosisanpassung aufgrund des Alters empfohlen.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Forxiga kann einmal täglich zu jeder beliebigen Tageszeit unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Tabletten müssen als Ganzes geschluckt werden.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Nierenfunktionsstörung

Behandlung des Diabetes mellitus

Die glykämische Wirksamkeit von Dapagliflozin ist von der Nierenfunktion abhängig. Die Wirksamkeit ist bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung reduziert und bleibt wahrscheinlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung aus (siehe Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2). Bei Personen mit moderater Niereninsuffizienz (GFR <60 ml/min) hatte ein höherer Anteil an mit Dapagliflozin behandelten Personen Nebenwirkungen im Sinne eines Anstiegs von Kreatinin, Phosphor, Parathormon (PTH) und Hypotonie im Vergleich zu Placebo.

Bei Patienten mit einer GFR <60 ml/min sollte keine Behandlung mit Forxiga begonnen werden, und bei einer GFR, die dauerhaft weniger als 45 ml/min beträgt, sollte es abgesetzt werden. Die Anwendung von Forxiga wurde bei schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (GFR <30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz (*end-stage renal disease*, ESRD nicht untersucht).

Eine Kontrolle der Nierenfunktion wird wie folgt empfohlen:

- vor Beginn der Therapie mit Dapagliflozin und danach mindestens einmal jährlich (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2)
- vor Beginn einer gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, und danach in regelmäßigen Abständen
- bei einer Nierenfunktion mit GFR-Werten <60 ml/min mindestens 2- bis 4-mal pro Jahr.

Behandlung der Herzinsuffizienz

Es gibt nur begrenzte Erfahrung mit Dapagliflozin bei der Behandlung der Herzinsuffizienz bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR <30 ml/min). Bei Patienten, die Dapagliflozin für die Behandlung von sowohl Herzinsuffizienz als auch Typ-2-Diabetes mellitus erhalten, sollte eine zusätzliche Glucose-senkende Behandlung erwogen werden, wenn die GFR dauerhaft unter 45 ml/min fällt.

Leberfunktionsstörung

Es liegen begrenzte Erfahrungen aus klinischen Studien zu Patienten mit Leberfunktionsstörung vor. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die Exposition gegenüber Dapagliflozin erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Anwendung bei Patienten mit Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels und/oder Hypotonie

Aufgrund des Wirkmechanismus steigert Dapagliflozin die Diurese, verbunden mit einer mäßigen Abnahme des Blutdrucks (siehe Abschnitt 5.1). Dies kann bei Patienten mit sehr hohem Blutzuckerspiegel ausgeprägter sein.

Mit Vorsicht sollte bei Patienten vorgegangen werden, für die ein Dapagliflozin-induzierter Blutdruckabfall ein Risiko darstellen könnte, wie zum Beispiel Patienten, die eine antihypertensive Behandlung erhalten mit einer Hypotonie in der Vorgeschichte, oder ältere Patienten.

Im Falle interkurrenter Erkrankungen, die zu einem Volumenmangel führen können (z. B. eine gastrointestinale Erkrankung), wird eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Messungen des Blutdrucks, Labortests einschließlich Hämatokriten und Elektrolyte) empfohlen. Bei Patienten, die einen Volumenmangel entwickeln, wird ein zeitweiliges Absetzen der Behandlung mit Dapagliflozin empfohlen, bis der Volumenmangel korrigiert worden ist (siehe Abschnitt 4.8).

Diabetische Ketoazidose (DKA)

Natrium-Glukose-Cotransporter-2-(SGLT-2)-Inhibitoren sollten bei Patienten mit einem erhöhten DKA-Risiko mit Vorsicht angewendet werden. Zu den Patienten, für die ein erhöhtes Risiko einer DKA bestehen könnte, gehören Patienten mit einer geringen Funktionsreserve der Beta-Zellen (z. B. Patienten mit Typ-1-Diabetes, Patienten mit Typ-2-Diabetes und niedrigem C-Peptid oder latentem Autoimmundiabetes bei Erwachsenen (LADA) oder Patienten mit anamnestisch bekannter Pankreatitis), Patienten mit Erkrankungen, die zu eingeschränkter Nahrungsaufnahme oder schwerer Dehydratation führen, Patienten, bei denen die Insulindosis herabgesetzt wird, und Patienten mit erhöhtem Insulinbedarf infolge einer akuten Krankheit, einer Operation oder Alkoholmissbrauchs.

Das Risiko einer diabetischen Ketoazidose muss beim Auftreten von unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, übermäßigem Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schläfrigkeit in Betracht gezogen werden. Unabhängig vom Blutzuckerspiegel sollten Patienten beim Auftreten dieser Symptome unverzüglich auf eine Ketoazidose hin untersucht werden.

Vor Beginn einer Behandlung mit Dapagliflozin sind Faktoren in der Anamnese des Patienten, die ihn für eine Ketoazidose prädisponieren könnten, abzuwägen.

Bei Patienten, die wegen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schweren Krankheit hospitalisiert werden, ist die Behandlung zu unterbrechen. Bei diesen Patienten wird eine Überwachung der Ketonkörperkonzentration empfohlen. Die Ermittlung der Ketonkörperkonzentration im Blut ist der Ermittlung der Konzentration im Urin vorzuziehen. Die Behandlung mit Dapagliflozin kann fortgesetzt werden, wenn die Ketonkörperkonzentration normal ist und sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat.

Typ-2-Diabetes mellitus

Seltene Fälle von DKA, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Fälle, wurden bei Patienten berichtet, die eine Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren einschließlich Dapagliflozin erhielten. In einer Reihe von Fällen zeigte sich ein untypisches Krankheitsbild mit nur mäßig erhöhten Blutzuckerspiegeln unter 14 mmol/l (250 mg/dl).

Bei Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine DKA besteht oder eine DKA diagnostiziert wurde, ist die Behandlung mit Dapagliflozin sofort abzusetzen.

Die Wiederaufnahme der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor wird bei Patienten nicht empfohlen, die unter der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor zuvor eine DKA entwickelt hatten, es sei denn, es wurde ein anderer eindeutiger auslösender Faktor ermittelt und beseitigt.

Typ-1-Diabetes mellitus

In Studien zu Typ-1-Diabetes mellitus mit Dapagliflozin wurde eine DKA häufig berichtet. Dapagliflozin 10 mg sollte nicht zur Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes eingesetzt werden.

Nekrotisierende Fasziiitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle von nekrotisierender Fasziiitis des Perineums (auch als Fournier-Gangrän bezeichnet) bei weiblichen und männlichen Patienten gemeldet, die SGLT2-Hemmer einnahmen (siehe Abschnitt 4.8). Hierbei handelt es sich um ein seltenes, aber schwerwiegendes und potenziell lebensbedrohliches Ereignis, das einen dringenden chirurgischen Eingriff und eine Behandlung mit Antibiotika erfordert.

Den Patienten sollte empfohlen werden, sich an einen Arzt zu wenden, wenn bei ihnen die Symptome Schmerzen, Berührungsempfindlichkeit, Erythem oder Schwellungen im Bereich der Genitalien oder des Perineums gleichzeitig mit Fieber oder Unwohlsein auftreten. Beachten Sie, dass im Vorfeld einer nekrotisierenden Fasziiitis Infektionen des Urogenitaltrakts oder Perinealabszesse auftreten können. Bei Verdacht auf Fournier-Gangrän ist Forxiga abzusetzen und unverzüglich eine Behandlung (u. a. die Gabe von Antibiotika und chirurgisches Debridement) einzuleiten.

Harnwegsinfektionen

Die Glucose-Ausscheidung mit dem Harn ist möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für Harnwegsinfektionen verbunden; daher sollte ein zeitweiliges Absetzen von Dapagliflozin während der Behandlung einer Pyelonephritis oder Urosepsis in Betracht gezogen werden.

Ältere Patienten (≥65 Jahre)

Bei älteren Patienten kann das Risiko für einen Volumenmangel erhöht und eine Behandlung mit Diuretika wahrscheinlicher sein.

Bei älteren Patienten ist eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion und/oder eine Behandlung mit Antihypertensiva, die die Nierenfunktion beeinflussen können, wie *angiotensin-converting enzyme inhibitors* (ACE-I) und Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblockern (ARB), wahrscheinlicher. Hinsichtlich der Nierenfunktion gelten für ältere Patienten die gleichen Empfehlungen wie für alle Patienten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.1).

Herzinsuffizienz

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

Amputationen der unteren Gliedmaßen

Eine erhöhte Anzahl von Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) sind in laufenden klinischen Langzeitstudien mit SGLT-2-Inhibitoren beobachtet worden. Ob es sich hierbei um einen Klasseneffekt handelt, ist nicht bekannt. Es ist wichtig, die Patienten hinsichtlich der regelmäßigen präventiven Fußpflege zu beraten.

Urin-Laborauswertungen

Aufgrund des Wirkmechanismus fällt der Test auf Glucose im Harn bei Patienten, die Forxiga einnehmen, positiv aus.

Lactose

Die Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Diuretika

Dapagliflozin kann den diuretischen Effekt von Thiazid- und Schleifendiuretika verstärken und das Risiko für eine Dehydratisierung und eine Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Insulin und insulinotrope Wirkstoffe

Insulin und insulinotrope Wirkstoffe, wie Sulfonylharnstoffe, verursachen Hypoglykämie. Daher kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des insulinotropen Wirkstoffs erforderlich sein, um das Risiko für eine Hypoglykämie bei Anwendung in Kombination mit Dapagliflozin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu senken (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Die Metabolisierung von Dapagliflozin erfolgt hauptsächlich über Glukuronid-Konjugation, vermittelt über die UDP-Glukuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

In *In-vitro*-Studien hemmte Dapagliflozin weder Cytochrom-P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 noch induzierte es CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4. Daher ist nicht zu erwarten, dass Dapagliflozin die metabolische Clearance von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln verändert, die über diese Enzyme metabolisiert werden.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Dapagliflozin

Wechselwirkungsstudien mit gesunden Probanden, in denen hauptsächlich ein Einzeldosis-Design angewendet wurde, deuten darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Dapagliflozin durch Metformin, Pioglitazon, Sitagliptin, Glimepirid, Voglibose, Hydrochlorothiazid, Bumetanid, Valsartan oder Simvastatin nicht verändert wird.

Nach gleichzeitiger Anwendung von Dapagliflozin und Rifampicin (einem Induktor verschiedener aktiver Transporter und Wirkstoff-metabolisierender Enzyme) wurde eine 22%ige Abnahme der systemischen Exposition (AUC) gegenüber Dapagliflozin beobachtet, jedoch ohne klinisch bedeutsame Auswirkungen auf die Glucose-Ausscheidung mit dem Harn über 24 Stunden. Es wird keine Dosisanpassung empfohlen. Ein klinisch relevanter Effekt mit anderen Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital) ist nicht zu erwarten.

Nach gleichzeitiger Anwendung von Dapagliflozin und Mefenaminsäure (einem UGT1A9-Inhibitor) wurde eine 55%ige Zunahme der systemischen Exposition gegenüber Dapagliflozin

beobachtet, jedoch ohne klinisch bedeutsame Auswirkungen auf die Glucose-Ausscheidung mit dem Harn über 24 Stunden. Es wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Auswirkungen von Dapagliflozin auf andere Arzneimittel

In Wechselwirkungsstudien mit gesunden Probanden, in denen hauptsächlich ein Einzeldosis-Design angewendet wurde, veränderte Dapagliflozin nicht die Pharmakokinetik von Metformin, Pioglitazon, Sitagliptin, Glimepirid, Hydrochlorothiazid, Bumetanid, Valsartan, Digoxin (einem P-gp-Substrat) oder Warfarin (S-Warfarin, einem CYP2C9-Substrat), oder die blutgerinnungshemmenden Wirkungen von Warfarin gemäß INR-Messung. Die Kombination einer Dapagliflozin-Einzeldosis von 20 mg und Simvastatin (einem CYP3A4-Substrat) führte zu einem 19%igen Anstieg der AUC von Simvastatin und zu einem 31%igen Anstieg der AUC von Simvastatinsäure. Die Erhöhung der Expositionen gegenüber Simvastatin und Simvastatinsäure wird nicht als klinisch relevant erachtet.

Störung des 1,5-Anhydroglucitol-(1,5-AG) Assays

Die Überwachung der glykämischen Kontrolle mit einem 1,5-AG-Assay wird nicht empfohlen, da 1,5-AG-Messungen bei Patienten, die SGLT-2-Inhibitoren einnehmen, für die Bewertung der glykämischen Kontrolle nicht zuverlässig sind. Es wird empfohlen, andere Methoden zur Überwachung der glykämischen Kontrolle zu verwenden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.“

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Dapagliflozin bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Studien an Ratten haben eine Toxizität bezüglich der Nierenausbildung während des Zeitraums gezeigt, der dem zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel beim Menschen entspricht (siehe Abschnitt 5.3). Daher wird die Anwendung von Dapagliflozin während des zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittels nicht empfohlen.

Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Dapagliflozin abgebrochen werden.

Stillzeit

Ob Dapagliflozin und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch übertreten, ist nicht bekannt. Vorhandene pharmakodynamische/toxikologische Daten aus tierexperimentellen Studien haben eine Ausscheidung von Dapagliflozin/Metaboliten in die Milch gezeigt, ebenso wie pharmakologisch vermittelte Wirkungen bei den gestillten Nachkommen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für die Neugeborenen/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Dapagliflozin sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Die Wirkung von Dapagliflozin auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Bei männlichen und weiblichen Ratten zeigte Dapagliflozin bei keiner der untersuchten Dosen Auswirkungen auf die Fertilität.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

Forxiga hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass das Risiko für eine Hypoglykämie besteht, wenn Dapagliflozin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin angewendet wird.

Nebenwirkungen (gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Typ-2-Diabetes mellitus

In den klinischen Typ-2-Diabetes-Studien sind mehr als 15.000 Patienten mit Dapagliflozin behandelt worden. Die primäre Bewertung von Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte im Rahmen einer vorab spezifizierten, gepoolten Analyse von 13 Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudien (bis zu 24 Wochen), in denen 2.360 Personen mit Dapagliflozin 10 mg und 2.295 mit Placebo behandelt wurden.

In der kardiovaskulären Outcome-Studie mit Dapagliflozin bei Typ-2-Diabetes mellitus (DECLARE-Studie, siehe Abschnitt 5.1) erhielten 8.574 Patienten Dapagliflozin 10 mg und 8.569 erhielten Placebo über eine mediane Expositionszeit von 48 Monaten. Insgesamt betrug die Expositionszeit mit Dapagliflozin 30.623 Patientenjahre.

Die über die klinischen Studien hinweg am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Genitalinfektionen.

Herzinsuffizienz

In der kardiovaskulären Dapagliflozin Outcome- Studie bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (DAPA-HF-Studie) wurden 2.368 Patienten mit Dapagliflozin 10 mg und 2.368 Patienten mit Placebo über eine mediane Expositionszeit von 18 Monaten behandelt. Die Patientenpopulation schloss Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und ohne Diabetes ein sowie Patienten mit einer eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m². Insgesamt stimmte das Sicherheitsprofil von Dapagliflozin bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Dapagliflozin überein.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in den Placebo-kontrollierten klinischen Studien und auf Basis der Erfahrungen nach Markteinführung identifiziert. Keine von ihnen wurde als dosisabhängig befunden. Die unten aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklassen (*system organ class*, SOC) klassifiziert. Bei den Häufigkeitsangaben

werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-36: Nebenwirkungen aus Placebo-kontrollierten klinischen Studien^a und nach Markteinführung

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig*	Gelegentlich**	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs ^{*,b,c} Harnwegs- infektionen ^{*,b,d}	Pilzinfektio- nen**		Nekrotisierende Fasziitis des Perineums (Fournier- Gangrän) ^{b,i}
Stoffwechsel und Ernährungs- störungen	Hypo- glykämie (bei Anwendung mit SU oder Insulin) ^b		Volumen- mangel ^{b,c} Durst**	Diabetische Ketoazidose (bei Typ-2- Diabetes mellitus) ^{b,i,k}	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel			
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts			Verstopfung** Mund- trockenheit**		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Hautausschlag ^j			Angioödem
Skelettmusku- latur-, Binde- gewebs- und Knochener- krankungen		Rückenschmerzen [*]			
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege		Dysurie Polyurie ^{*,f}	Nykturie**		

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig*	Gelegentlich**	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Vulvova- ginaler Pruritus** Pruritus genitalis**		
Untersuchungen		Erhöhter Hämatokrit ^g Verminderte renale Kreatinin-Clearance zu Behandlungs- beginn ^b Dyslipidämie ^h	Erhöhtes Kreatinin im Blut zu Behandlungs- beginn ^{**,b} Erhöhter Harnstoff im Blut** Gewichts- reduktion**		

a: Die Tabelle zeigt Daten bis zu 24 Wochen (Kurzzeittherapie), ungeachtet einer glykämischen *Rescue*-Therapie.

b: Siehe entsprechenden Unterabschnitt für weitere Informationen.

c: Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs schließen z. B. folgende vordefinierte Standardbegriffe ein: vulvovaginale mykotische Infektion, Vaginalinfektion, Balanitis, Pilzinfektion im Genitalbereich, vulvovaginale Candidose, Vulvovaginitis, Balanitis Candida, genitale Candidose, Infektion im Genitalbereich, Infektion im Genitalbereich beim Mann, Penisinfektion, Vulvitis, bakterielle Vaginitis, Vulvaabszess.

d: Harnwegsinfektionen schließen die folgenden Standardbegriffe ein, aufgeführt in der Reihenfolge der berichteten Häufigkeit: Harnwegsinfektionen, Cystitis, Harnwegsinfektionen mit *Escherichia*, Infektionen des Urogenitaltrakts, Pyelonephritis, Trigonitis, Urethritis, Niereninfektionen und Prostatitis.

e: Volumenmangel schließt z. B. die folgenden vordefinierten Standardbegriffe ein: Dehydratisierung, Hypovolämie, Hypotonie.

f: Polyurie schließt die folgenden Standardbegriffe ein: Pollakisurie, Polyurie, erhöhte Urinausscheidung.

g: Mittlere Veränderungen des Hämatokrits gegenüber dem Ausgangswert betragen 2,30 % für Dapagliflozin 10 mg versus -0,33 % für Placebo. Hämatokritwerte > 55 % wurden bei 1,3 % der mit Dapagliflozin 10 mg behandelten Personen berichtet gegenüber 0,4 % der Personen, die Placebo erhielten.

h: Die mittlere prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert betrug für Dapagliflozin 10 mg bzw. Placebo: Gesamtcholesterin 2,5 % versus 0,0 %; HDL-Cholesterin 6,0 % versus 2,7 %; LDL-Cholesterin 2,9 % versus -1,0 %; Triglyzeride -2,7 % versus -0,7 %.

i: Siehe Abschnitt 4.4

j: Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung identifiziert. Hautausschlag schließt die folgenden Standardbegriffe ein, aufgeführt in der Reihenfolge der Häufigkeit in klinischen Studien: Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, juckender Hautausschlag, makulärer Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, pustulöser Hautausschlag, vesikulärer Hautausschlag und erythematöser Hautausschlag. In aktiv- und Placebo-kontrollierten klinischen Studien (Dapagliflozin, N = 5.936, alle Kontrollen, N = 3.403) war die Häufigkeit von Hautausschlag bei Dapagliflozin (1,4 %) und allen Kontrollen (1,4 %) ähnlich.

*Berichtet bei ≥ 2 % der Personen und ≥ 1 % häufiger und bei mindestens 3 weiteren der mit Dapagliflozin 10 mg behandelten Personen im Vergleich zu Placebo.

**Berichtet vom Prüfer als möglicherweise zusammenhängend, wahrscheinlich zusammenhängend oder mit der Studienmedikation zusammenhängend und berichtet bei $\geq 0,2$ % der Personen und $\geq 0,1$ % häufiger und bei mindestens 3 weiteren mit Dapagliflozin 10 mg behandelten Personen im Vergleich zu Placebo.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs

Im Sicherheitspool der 13 Studien wurden Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs bei 5,5 % bzw. 0,6 % der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg bzw. Placebo erhielten. Die meisten Infektionen waren leicht bis moderat und führten selten zum Abbruch der Behandlung mit Dapagliflozin, und die Personen sprachen auf eine Erstbehandlung mit einer Standardtherapie an. Diese Infektionen waren bei Frauen häufiger (8,4 % und 1,2 % für Dapagliflozin bzw. Placebo), und bei Personen mit einer entsprechenden Vorgeschichte war eine wiederkehrende Infektion wahrscheinlicher.

In der DECLARE-Studie war die Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in Bezug auf Genitalinfektionen gering und ausgewogen: 2 Patienten in je der Dapagliflozin- und Placebogruppe.

In der DAPA-HF-Studie berichtete kein Patient über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Genitalinfektionen in der Dapagliflozin- Gruppe und ein Patient in der Placebo- Gruppe. In der Dapagliflozin-Gruppe gab es 7 Patienten (0,3 %) mit unerwünschten Ereignissen, die aufgrund von Genitalinfektionen zu Abbrüchen führten, und keinen Patienten in der Placebo-Gruppe.

Nekrotisierende Faszitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle einer Fournier-Gangrän bei Patienten gemeldet, die SGLT-2-Hemmer einschließlich Dapagliflozin einnahmen (siehe Abschnitt 4.4). In der DECLARE-Studie mit 17.160 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einer medianen Expositionszeit von 48 Monaten wurden insgesamt 6 Fälle einer Fournier- Gangrän berichtet, einer in der Dapagliflozin- Behandlungsgruppe und 5 in der Placebogruppe.

Hypoglykämie

Die Häufigkeit von Hypoglykämien hing von der Art der in der jeweiligen Studie angewendeten Hintergrundtherapie ab.

In Studien mit Dapagliflozin in der Monotherapie, in der *Add-on*-Therapie mit Metformin oder in der *Add-on*-Therapie mit Sitagliptin (mit oder ohne Metformin) war die Häufigkeit von leichten Hypoglykämie-Ereignissen bei einer Behandlung bis zu 102 Wochen innerhalb der Behandlungsgruppen, einschließlich der Placebogruppe, ähnlich (< 5 %). In allen Studien traten gelegentlich schwere Hypoglykämie-Ereignisse auf und waren innerhalb der Gruppen, die mit Dapagliflozin bzw. Placebo behandelt wurden, vergleichbar. Studien zur *Add-on*-Therapie mit Sulfonylharnstoff und zur *Add-on*-Therapie mit Insulin wiesen höhere Hypoglykämieraten auf (siehe Abschnitt 4.5).

In einer Studie zur *Add-on*-Therapie mit Glimperid wurde in Woche 24 und 48 über leichte Hypoglykämie-Ereignisse häufiger in der mit Dapagliflozin 10 mg plus Glimperid behandelten Gruppe berichtet (6,0 % bzw. 7,9 %) als in der mit Placebo plus Glimperid behandelten Gruppe (2,1 % bzw. 2,1 %).

In einer Studie zur *Add-on*-Therapie mit Insulin wurde über schwere Hypoglykämie-Ereignisse in Woche 24 bei 0,5 % bzw. in Woche 104 bei 1,0 % der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg plus Insulin erhielten, und bei 0,5 % in der mit Placebo plus Insulin behandelten Gruppe in der 24. und 104. Woche. Über leichte Hypoglykämie-Ereignisse wurde in Woche 24 bzw. 104 bei 40,3 % bzw. 53,1 % der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg plus Insulin erhielten, und bei 34,0 % bzw. 41,6 % der Personen, die Placebo plus Insulin erhielten.

In einer Studie zur *Add-on*-Therapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff wurde bis Woche 24 über keine schweren Hypoglykämie-Ereignisse berichtet. Über leichte Hypoglykämie-Ereignisse wurde bei 12,8 % der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg plus Metformin und einen Sulfonylharnstoff erhielten, und bei 3,7 % der Personen, die Placebo plus Metformin und einen Sulfonylharnstoff erhielten.

In der DECLARE-Studie wurde kein erhöhtes Risiko einer schweren Hypoglykämie für die Behandlung mit Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo beobachtet. Schwere Hypoglykämie-Ereignisse wurden bei 58 (0,7 %) der mit Dapagliflozin behandelten Patienten und bei 83 (1,0 %) der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

In der DAPA-HF-Studie wurden schwere Hypoglykämie-Ereignisse bei 4 (0,2 %) Patienten sowohl in der Dapagliflozin- als auch in der Placebo-Behandlungsgruppe berichtet und nur bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus beobachtet.

Volumenmangel

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Volumenmangel (einschließlich Berichten von Dehydratisierung, Hypovolämie oder Hypotonie) wurden im Sicherheitspool der 13 Studien bei 1,1 % bzw. 0,7 % der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg bzw. Placebo erhielten; schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei < 0,2 % der Personen auf und waren über die Dapagliflozin-10-mg- und Placebo-Gruppen hinweg ausgewogen (siehe Abschnitt 4.4).

In der DECLARE-Studie war die Anzahl an Patienten mit Ereignissen, die auf einen Volumenmangel hinweisen, zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen: 213 (2,5%) und 207 (2,4%) in der Dapagliflozin bzw. Placebogruppe. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden bei 81 (0,9 %) bzw. 70 (0,8 %) in der Dapagliflozin- bzw. Placebogruppe berichtet. Generell waren die Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen über die Subgruppen Alter, Diuretika-Anwendung, Blutdruck und Anwendung von ACE-I (angiotensin converting enzyme inhibitors)/ARB (angiotensin II type 1 receptor blockers) hinweg ausgeglichen. Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/ 1,73 m² beim Ausgangswert traten in der Dapagliflozin-Gruppe 19 schwere unerwünschte Ereignisse auf, die auf einen Volumenmangel hinwiesen, und in der Placebogruppe 13 Ereignisse.

In der DAPA-HF-Studie betrug die Anzahl an Patienten mit Ereignissen, die auf einen Volumenmangel hinweisen, 170 (7,2%) in der Dapagliflozin-Gruppe und 153 (6,5%) in der Placebo-Gruppe. In der Dapagliflozin- Gruppe gab es bei weniger Patienten schwere Ereignisse mit Symptomen, die auf einen Volumenmangel hinweisen (23 [1,0%]), im Vergleich zur

Placebo-Gruppe (38 [1,6%]). Die Ergebnisse waren ähnlich, unabhängig von einem vorliegenden Diabetes bei Studienbeginn und von der eGFR bei Studienbeginn.

Diabetische Ketoazidose bei Typ-2-Diabetes mellitus

In der DECLARE-Studie mit einer medianen Expositionszeit von 48 Monaten wurden DKA-Ereignisse bei 27 Patienten in der Dapagliflozin-10-mg-Gruppe und bei 12 Patienten in der Placebogruppe berichtet. Die Fälle traten über den Studienzeitraum gleichmäßig verteilt auf. Von den 27 Patienten mit DKA-Ereignis in der Dapagliflozin-Gruppe erhielten 22 zum Zeitpunkt des Ereignisses gleichzeitig eine Behandlung mit Insulin. Auslösende Faktoren für die DKA waren so, wie für eine Population mit Typ-2-Diabetes erwartet wird (siehe Abschnitt 4.4).

In der DAPA-HF-Studie wurden DKA-Ereignisse bei 3 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus in der Dapagliflozin-Gruppe und bei keinem in der Placebo-Gruppe berichtet.

Harnwegsinfektionen

Im Sicherheitspool der 13 Studien wurden Harnwegsinfektionen unter Dapagliflozin 10 mg häufiger als unter Placebo berichtet (4,7 % bzw. 3,5 %; siehe Abschnitt 4.4). Die meisten Infektionen waren leicht bis moderat und führten selten zum Abbruch der Behandlung mit Dapagliflozin, und die Personen sprachen auf eine Erstbehandlung mit einer Standardtherapie an. Diese Infektionen waren bei Frauen häufiger, und bei Personen mit einer entsprechenden Vorgeschichte war eine wiederkehrende Infektion wahrscheinlicher.

In der DECLARE-Studie wurden schwerwiegende Ereignisse von Harnwegsinfektionen weniger häufig unter Dapagliflozin 10 mg als unter Placebo beobachtet, 79 (0,9%) bzw. 109 (1,3%) Ereignisse.

In der DAPA-HF-Studie betrug die Anzahl an Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen von Harnwegsinfektionen 14 (0,6%) in der Dapagliflozin-Gruppe und 17 (0,7%) in der Placebo-Gruppe. In jeder der Dapagliflozin- und Placebo-Gruppen gab es 5 (0,2%) Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die aufgrund von Harnwegsinfektionen zu Abbrüchen führten.

Erhöhtes Kreatinin

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit erhöhtem Kreatinin wurden zusammengefasst (z. B. verminderte renale Kreatinin-Clearance, Nierenfunktionsstörung, erhöhtes Kreatinin im Blut und verminderte glomeruläre Filtrationsrate). In den gepoolten Sicherheitsdaten aus 13 Studien wurden diese zusammengefassten Nebenwirkungen bei 3,2 % der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg erhielten, bzw. bei 1,8 % der Personen, die Placebo erhielten. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR-Ausgangswert ≥ 60 ml/min/1,73m²) wurden diese zusammengefassten Nebenwirkungen bei 1,3 % der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg erhielten, bzw. bei 0,8 % der Personen, die Placebo erhielten. Diese Nebenwirkungen waren häufiger bei Patienten mit einem eGFR-Ausgangswert ≥ 30 und < 60 ml/min/1,73m² (18,5 % Dapagliflozin 10 mg versus 9,3 % Placebo).

Eine weitere Bewertung von Patienten, die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit den Nieren hatten, ergab, dass die meisten Serum-Kreatininänderungen von $\leq 0,5$ mg/dl gegenüber dem Ausgangswert hatten. Die Kreatininerhöhungen waren während der laufenden Behandlung in der Regel vorübergehend oder reversibel nach Behandlungsabbruch.

In der DECLARE-Studie, einschließlich älterer Patienten und Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR weniger als 60 ml/min/1,73 m²), nahm die eGFR in beiden Behandlungsgruppen mit der Zeit ab. Zum Zeitpunkt nach 1 Jahr war die mittlere eGFR etwas geringer und zum Zeitpunkt nach 4 Jahren war die mittlere eGFR in der Dapagliflozingruppe im Vergleich zur Placebogruppe etwas höher.

In der DAPA-HF-Studie nahm die eGFR sowohl in der Dapagliflozin- als auch in der Placebo-Gruppe mit der Zeit ab. Die initiale Abnahme der mittleren eGFR betrug $-4,3$ ml/min/1,73 m² in der Dapagliflozin-Gruppe und $-1,1$ ml/min/1,73 m² in der Placebo-Gruppe. Zum Zeitpunkt 20 Monate war die Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert in beiden Behandlungsgruppen ähnlich: $-5,3$ ml/min/1,73 m² bei Dapagliflozin und $-4,5$ ml/min/1,73 m² bei Placebo.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>.

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Dapagliflozin zeigte bei gesunden Probanden keine Toxizität nach Einnahme von Einzeldosen von bis zu 500 mg (dem 50-Fachen der empfohlenen Maximaldosis für den Menschen). Diese Personen hatten über eine dosisabhängige Zeitspanne (mindestens 5 Tage für die 500-mg-Dosis) nachweisbar Glucose im Urin, ohne dass über Dehydratisierung, Hypotonie oder unausgeglichene Elektrolythaushalt berichtet wurde, und ohne klinisch bedeutsamen Effekt auf das QTc-Intervall. Die Hypoglykämie-Inzidenz war mit Placebo vergleichbar. In klinischen Studien, in denen gesunden Probanden und Patienten mit Typ-2-Diabetes 2 Wochen lang 1-mal täglich Dosen von bis zu 100 mg (dem 10-Fachen der empfohlenen Maximaldosis für den Menschen) gegeben wurden, war die Hypoglykämie-Inzidenz geringfügig höher als bei Placebo und nicht dosisabhängig. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, einschließlich Dehydratisierung oder Hypotonie, war ähnlich wie unter Placebo, und es gab keine klinisch bedeutsamen, dosisabhängigen Veränderungen von Laborparametern, einschließlich Serumelektrolyten und Biomarkern für die Nierenfunktion.

Im Falle einer Überdosierung sollte in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten eine angemessene supportive Behandlung eingeleitet werden. Die Elimination von Dapagliflozin mittels Hämodialyse wurde nicht untersucht.

Dapagliflozin ist auch in der Wirkstärke 5 mg zugelassen Dosierung (Forxiga® 5 mg Filmtabletten) (AstraZeneca GmbH, 2020b). Diese ist jedoch für die Studie DAPA-HF nicht relevant, da die Patienten in der Studie jeweils 10 mg Dapagliflozin oder Placebo zusätzlich zur patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC) erhielten.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im European Public Assessment Report für Forxiga® ist folgende Anforderung in Anhang IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) enthalten:

„Typ 2 Diabetes: Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion: Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.“

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des

Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im European Public Assessment Report für Forxiga® ist kein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) enthalten.

Die in den Anhängen IIB bis D beschriebenen Maßnahmen zur sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels beziehen sich auf die Indikation Diabetes Typ 1 (nur Forxiga 5 mg Filmtabletten) (AstraZeneca GmbH, 2020b)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Tabelle 3-37 aufgeführt (EMA, 2020).

Tabelle 3-37: Zusammenfassung der Maßnahme zur Risikominimierung

Sicherheitsbelang	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Harnwegsinfektionen	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Keine weiteren Maßnahmen
Diabetische Ketoazidose einschließlich Ereignissen mit atypischem Erscheinungsbild	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung für Typ-1-Diabetes mellitus nur für Forxiga 5 mg: Schulungsmaterialien für Ärzte und Patienten/Betreuer
Nierenfunktionsstörung	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Keine
Leberschäden	Keine Maßnahmen	Nicht zutreffend
Blasenkrebs	Keine Maßnahmen	Nicht zutreffend
Brustkrebs	Keine Maßnahmen	Nicht zutreffend

Sicherheitsbelang	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Prostatakrebs	Keine Maßnahmen	Nicht zutreffend
Amputationen der unteren Gliedmaßen	Keine Maßnahmen	Nicht zutreffend
Anwendung bei Patienten mit NYHA-Klasse IV	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Keine weiteren Maßnahmen

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt (AstraZeneca GmbH, 2020a).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen auf den Informationen aus der Forxiga® Fachinformation (AstraZeneca GmbH, 2020a) sowie der EPAR-Produktinformation.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca GmbH. 2020a. Fachinformation Forxiga[®] 10 mg (Dapagliflozin), Stand November 2020.
2. AstraZeneca GmbH. 2020b. Fachinformation Forxiga[®] 5 mg (Dapagliflozin), Stand November 2020.
3. EMA. 2020. Forxiga (Dapagliflozin): EPAR - Public assessment report. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-2322-ws-1737-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Zugriff am: 26.11.2020]

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-38 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-38 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-38: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
-	keine	-	-

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

In der aktuell gültigen Fachinformation (AstraZeneca GmbH, 2020) sind keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen angeführt, die zur Anwendung von Forxiga® erforderlich sind.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. AstraZeneca GmbH. 2020. Fachinformation Forxiga® 10 mg (Dapagliflozin), Stand November 2020.