

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dapagliflozin (Forxiga®)

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 17.02.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019)
CSS	Clinical Summary Score
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EQ-5D	Euro Quality of Life 5 Dimensions
EQ-5D VAS	Euro Quality of Life 5 Dimensions – visuelle Analogskala
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (heart failure with preserved ejection fraction)
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (heart failure with reduced ejection fraction)
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM-Code	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, German Modification)
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Square
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MWD	Mittelwertdifferenz
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
OSS	Overall Summary Score
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
RR	Relatives Risiko
SoC	Standard of Care
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
TSS	Total Symptom Score
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca GmbH
Anschrift:	Friesenweg 26 22763 Hamburg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Dapagliflozin
Handelsname:	Forxiga®
ATC-Code:	A10BK01
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	36988
Pharmazentralnummer (PZN)	10330224 10330218 16033349 16795243 16795272 10330193 10330230 10330201
ICD-10-GM-Code	I11.0-, I13.0-, I13.2-, I42.-, I43.-* c , I50.0-, I50.12 - I50.19, I50.9, I51.5, I51.7
Alpha-ID	I100249, I26758, I26759, I26760, I26761, I76245, I95421, I98161, I100182, I101256, I101636, I26774, I101594, I101220, I101301, I101574, I101637, I26778, I67841, I74880, I75083, I94548, I95422, I95423, I101596, I117649, I126062, I129634, I26955, I26956, I26957, I26958, I30784, I24391, I24392, I24393, I26370, I26371, I26372, I26373, I118556, I118557, I118558, I119045, I125482, I125932, I125934, I125936, I129242, I129650, I130161, I26961, I26962, I94866, I117466, I118015, I118711, I118746, I13809, I26963, I26964, I26965, I26966, I31824, I65151, I82028, I13804, I13805, I13806, I13807, I13808, I17618,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	I31825, I65152, I65153, I69615, I74314, I81709, I82765, I118825, I74395, I86831, I110047, I110418, I110048, I26967, I26968, I74398, I95398, I95400, I108911, I118579, I118593, I118594, I119449, I75553, I86547, I117209, I117650, I117651, I117674, I117683, I117687, I118578, I118597, I119399, I119400, I119401, I130174, I26969, I69257, I17260, I17261, I17262, I17263, I17264, I17265, I17267, I17268, I17269, I64005, I64802, I64803, I74356, I95792, I120213, I120214, I120215, I120216, I120217, I120218, I86836, I109344, I110246, I110280, I110325, I111184, I111490, I111589, I111604, I111605, I111653, I120205, I120206, I120207, I120208, I120209, I120210, I20550, I20551, I20552, I20553, I20554, I25763, I27012, I27013, I27014, I27015, I27016, I27017, I27018, I27019, I27020, I27021, I66313, I74462, I74558, I80879, I80929, I86156, I94550, I94629, I95425, I95429, I95759, I98628, I98629, I98630, I86841, I86842, I86845, I86846, I115729, I3869, I85584, I86146, I86837, I109644, I111046, I111448, I130859, I130860, I27315, I3867, I3868, I3870, I3871, I3872, I3873, I67441, I67442, I69494, I97858, I110014, I110245, I110800, I111018, I111048, I111331, I114647, I116344, I15922, I15923, I15924, I15925, I15926, I15927, I15928, I15929, I15930, I15932, I15933, I15934, I15935, I15936, I15937, I15938, I15939, I15940, I15941, I15942, I15943, I15944, I15945, I15946, I15947, I15948, I25627, I25629, I25630, I67443, I67444, I67445, I67446, I70489, I70521, I70549, I70550, I70551, I72167, I72168, I73981, I73993, I74924, I75987, I78415, I80476, I82994, I82995, I83035, I83038, I94551, I94774, I95359, I17444, I19342, I19348, I19349, I19350, I19351, I26388, I26389, I26390, I26391, I26392, I26393, I26394, I26395, I26396, I68167, I68168, I68169, I68170, I68986, I68987, I69206, I69210, I69407, I69495, I70569, I70570, I74298, I74357, I74358, I74498, I74501, I75695, I75696, I77521, I80396, I80933, I80996, I85589, I85590, I89811, I94799, I95368, I95426, I95761, I97982, I108075, I110310, I110311, I110802, I116552, I14301, I14302, I14303, I14304, I14305, I14306, I14307, I14308, I16401, I18132, I18149, I19343, I19344, I20436, I21863, I25649, I25650, I25651, I25652, I69709, I69710, I69923, I73147, I74359, I69745a, I110162a, I120332a, I120333a, I67803a, I74339a, I75250a, I84333a, I89763a, I9858a, I9859a, I74323a, I74394a, I126691a, I126906a ,
--	---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	I6570a , I74322a , I81244a, I81268a, I84212a, I87145a, I94789a, I95295a, I95784a
<p>In der Tabelle werden ausschließlich die für das vorliegend bewertungsrelevante Anwendungsgebiet relevanten ICD-10-GM-Codes und Alpha-ID aufgeführt.</p> <p>a: Sternschlüsselnummern sind sekundäre Schlüsselnummern und dürfen nicht als alleinige Schlüsselnummern verwendet werden, sondern immer nur zusammen mit einer anderen primären Schlüsselnummer.</p> <p>Die primäre Schlüsselnummer wird in diesem Fall durch ein angehängtes Kreuz gekennzeichnet. Als primäre Schlüsselnummern für I43.0* - I43.2*, I43.8* sind A36.8†, E85.-†, E63.9†, sowie M10.0-† und E05.-† angegeben. Für diese vorgesehenen Kombinationen sind die Alpha-IDs hier aufgeführt. Darüber hinaus kann jede primäre Schlüsselnummer verwendet werden, wenn die Kombination medizinisch sinnvoll ist (siehe auch DIMDI - ICD-10-GM Version 2023, abgerufen am 16.12.2022).</p>	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Wortlaut der Fachinformation:</p> <p>„Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz“</p> <p>Teil des zugelassenen Anwendungsgebietes, auf den sich das Dossier bezieht^b:</p> <p>Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion</p>	03.02.2023	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Das neu zugelassene Anwendungsgebiet ergibt sich aus der Erweiterung des bisher für Dapagliflozin (Forxiga[®]) zugelassenen Anwendungsgebietes von „Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion“ zu „Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz“. Bei den neu von der Zulassung umfassten Patient:innen handelt es sich um jene Patient:innen mit HFpEF (im Rahmen der Zulassungsstudie und dieses Dokuments definiert als Patient:innen mit einer LVEF >40%); nur die HFpEF ist bewertungsrelevant. Das Anwendungsgebiet HFrEF (Patient:innen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz und einer LVEF von ≤40%) war bereits Gegenstand einer frühen Nutzenbewertung.</p> <p>HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion</p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>Forxiga ist bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung</p> <ul style="list-style-type: none"> • als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. • zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes. 	<p>12.11.2012 (Erwachsene) 15.11.2021 (Kinder)</p>
<p>Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.^a</p>	<p>03.11.2020</p>
<p>Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz.</p>	<p>05.08.2021</p>
<p>a: Im Rahmen der Zulassungserweiterung auf Patienten mit HFpEF wurde der Wortlaut der Indikation angepasst, um die Zulassung über das gesamte Spektrum der Herzinsuffizienz widerzuspiegeln (siehe auch Fußnote in Tabelle 1-4). Das Anwendungsgebiet HFrEF (Patient:innen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz und einer LVEF von ≤40%) war bereits Gegenstand einer frühen Nutzenbewertung. HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Forxiga [®] ist bei erwachsenen Patient:innen indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion.	Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit (KHK), Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KHK: Koronare Herzkrankheit</p>		

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

Ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2019-B-108) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fand am 11. Juli 2019 statt. Gegenstand der Beratung war das geplante Anwendungsgebiet: „Forxiga[®] ist indiziert zur Reduktion des Risikos eines kardiovaskulären Todes und einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei Patienten mit Herzinsuffizienz (New York Heart Association [NYHA]-Klasse II-IV) und erhaltener Ejektionsfraktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF] >40%)“. Im Rahmen dieses Dossiers werden alle Patient:innen mit einer LVEF >40% mit dem Terminus „chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)“ beschrieben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde vom G-BA eine „optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit (KHK), Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos“ bestimmt.

Dabei wird laut G-BA davon ausgegangen, dass die Gabe von Dapagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie erfolgt und dass Patient:innen in beiden Studienarmen optimal behandelt werden: Es wird eine leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung der Herzinsuffizienz und Grunderkrankungen/Risikofaktoren wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt.

Die Umsetzung der vom G-BA festgelegten zVT ist in der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie DELIVER in beiden Studienarmen erfüllt (siehe Modul 4A).

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Für die Ermittlung des Zusatznutzens wurde die Studie DELIVER herangezogen, eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Phase-3-Studie, in der Dapagliflozin in Ergänzung zu einer patientenindividuellen Therapie zur Behandlung der Symptome der Herzinsuffizienz sowie der zugrundeliegenden Erkrankungen und häufigen Komorbiditäten (Standard of Care, SoC) im Vergleich zu Placebo+SoC untersucht wurde. Die Auswertung und Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Ergebnisse der Gesamtstudie.

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC vs. Placebo+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamt mortalität (Zeit bis zum Ereignis)	HR: 0,94 [0,83; 1,07]; 0,3425	Zusatznutzen nicht belegt
Kardiovaskulärer Tod (Zeit bis zum Ereignis)	HR: 0,88 [0,74; 1,05]; 0,1678	
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität		
Zeit bis zum ersten Erreichen des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,82 [0,73; 0,92]; 0,0008	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,77 [0,67; 0,89]; 0,0004	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz	Ratenverhältnis: 0,72 [0,60; 0,85]; 0,0002	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC vs. Placebo+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,87 [0,79; 0,96]; 0,0076	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,80 [0,71; 0,91]; 0,0004	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Endpunkts aus Tod aus jeglicher Ursache oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,86 [0,78; 0,95]; 0,0038	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Hospitalisierung aus jeglichem Grund		
Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aus jeglichem Grund	Ratenverhältnis: 0,90 [0,82; 0,98]; 0,0154	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
PGIS		
Anteil an Patient:innen ohne Verschlechterung im PGIS bis Monat 8	RR: 1,03 [1,01; 1,06]; 0,0150	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Anteil an Patient:innen ohne Verschlechterung im PGIS bis zur Studienabschlussvisite	RR: 1,03 [1,00; 1,06]; 0,0467	
EQ-5D VAS		
EQ-5D VAS (Verbesserung um 15 Punkte bis Monat 8)	RR: 1,12 [1,01; 1,25]; 0,0359	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
EQ-5D VAS zu Monat 8	MWD: 0,96 [0,11; 1,82]; 0,0277	Zusatznutzen wird von der Responder-Analyse abgeleitet
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
KCCQ-OSS ^a	MWD: 1,75 [1,12; 2,38]; <0,0001	Zusatznutzen wird von den Responder-Analysen abgeleitet
KCCQ-TSS ^a	MWD: 2,02 [1,33; 2,72]; <0,0001	
KCCQ-OSS (Verbesserung um 15 Punkte bis Monat 8 ^b)	RR: 1,13 [1,04; 1,23]; 0,0055	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
KCCQ-OSS (Verbesserung um 15 Punkte bis zur Studienabschlussvisite)	RR: 1,11 [1,02; 1,21]; 0,0131	
KCCQ-OSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis Monat 8 ^b)	RR: 0,84 [0,71; 0,99]; 0,0388	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC vs. Placebo+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
KCCQ-OSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis zur Studienabschlussvisite)	RR: 0,85 [0,74; 0,97]; 0,0195	
KCCQ-TSS (Verbesserung um 15 Punkte bis Monat 8 ^b)	RR: 1,11 [1,02; 1,20]; 0,0140	
KCCQ-TSS (Verbesserung um 15 Punkte bis zur Studienabschlussvisite)	RR: 1,07 [0,99; 1,16]; 0,0789	
KCCQ-TSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis Monat 8 ^b)	RR: 0,70 [0,61; 0,82]; <0,0001	
KCCQ-TSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis zur Studienabschlussvisite)	RR: 0,79 [0,70; 0,90]; 0,0005	
KCCQ-CSS (Verbesserung um 15 Punkte bis Monat 8 ^b)	RR: 1,11 [1,02; 1,21]; 0,0168	
KCCQ-CSS (Verbesserung um 15 Punkte bis zur Studienabschlussvisite)	RR: 1,12 [1,03; 1,22]; 0,0056	
KCCQ-CSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis Monat 8 ^b)	RR: 0,74 [0,63; 0,86]; <0,0001	
KCCQ-CSS (Verschlechterung um 15 Punkte bis zur Studienabschlussvisite)	RR: 0,83 [0,73; 0,95]; 0,0072	
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate UE ^c	RR: 0,94 [0,91; 0,97]; 0,0003	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Gesamtrate UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen ^d	RR: 0,94 [0,90; 0,98]; 0,0071	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Gesamtrate nicht-schwerer UE ^c	RR: 0,94 [0,90; 0,98]; 0,0039	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Gesamtrate SUE	RR: 0,96 [0,91; 1,01]; 0,1503	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von COVID-19-assoziierten Ereignissen)	RR: 0,94 [0,89; 0,99]; 0,0308	
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von milden/moderaten COVID-19-assoziierten Ereignissen ^e)	RR: 0,94 [0,89; 1,00]; 0,0340	
UE nach SOC und PT^c		
SOC: Herzerkrankungen	RR: 0,89 [0,83; 0,96]; 0,0036	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PT: Herzinsuffizienz	RR: 0,83 [0,74; 0,93]; 0,0016	
PT: Stauungsinsuffizienz	RR: 0,76 [0,58; 0,99]; 0,0451	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC vs. Placebo+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 0,80 [0,69; 0,92]; 0,0017	
PT: Ödem peripher	RR: 0,52 [0,29; 0,92]; 0,0257	
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR: 0,86 [0,75; 1,00]; 0,0463	
PT: Hyperurikämie	RR: 0,56 [0,32; 0,96]; 0,0344	
PT: Vorhofflimmern	RR: 1,29 [1,01; 1,63]; 0,0378	Kein klinisch relevanter Unterschied
PT: COVID-19	RR: 1,27 [1,03; 1,57]; 0,0268	Zusatznutzen nicht belegt
SUE nach SOC und PT		
SOC: Herzerkrankungen	RR: 0,91 [0,83; 1,00]; 0,0453	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
PT: Herzinsuffizienz	RR: 0,82 [0,71; 0,94]; 0,0055	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 0,59 [0,45; 0,76]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
PT: COVID-19	RR: 1,27 [1,03; 1,57]; 0,0268	Zusatznutzen nicht belegt ^f
Nicht-schwere UE nach SOC und PT^c		
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	RR: 0,75 [0,57; 0,97]; 0,0288	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
SOC: Herzerkrankungen	RR: 0,89 [0,81; 0,98]; 0,0154	
PT: Herzinsuffizienz	RR: 0,82 [0,71; 0,94]; 0,0043	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 0,83 [0,71; 0,97]; 0,0186	
PT: Ödem peripher	RR: 0,53 [0,30; 0,95]; 0,0344	
PT: Hyperurikämie	RR: 0,56 [0,32; 0,96]; 0,0344	
PT: COVID-19	RR: 1,39 [1,08; 1,78]; 0,0095	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC vs. Placebo+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a: Analyse über den kompletten Studienverlauf. Der LS Mean wird pro Behandlungsarm über alle Visiten berechnet.</p> <p>b: Monat 8 entspricht dem präspezifizierten Zeitpunkt des Endpunktes.</p> <p>c: Nicht vollständig erfasst, demnach Aussagekraft als Hinweis. Bei den nicht-schwerwiegenden UE wurden nur Ereignisse erfasst, die potenziell auch als Wirksamkeitsendpunkt berichtet wurden oder die zum Abbruch/Unterbrechung der Studienmedikation führten. Zusätzlich wurden nicht-schwerwiegende UE erhoben, die im Zusammenhang mit Amputationen, potenziellen diabetischen Ketoazidosen, schweren hypoglykämischen Ereignissen, kardialen ischämischen Ereignissen oder Schlaganfällen standen, sowie nicht-schwerwiegende UE, die zu Amputationen führten.</p> <p>d: Folgekomplikationen (Tod jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Transitorisch ischämische Attacke, Vorhofflimmern, akutes Nierenversagen und instabile Angina) wurden im Rahmen dieser Analysen ausgeschlossen.</p> <p>e: Alle COVID 19-assoziierten Ereignisse (basierend auf einer von AstraZeneca präspezifizierten Liste an PT) wurden laut Studienprotokoll unabhängig vom Schweregrad als SUE gewertet. Um eine Auswertung der SUE ohne milde/moderate Verläufe von COVID-19 zu ermöglichen, wurden diese Ereignisse im Rahmen dieser Analyse ausgeschlossen.</p> <p>f: COVID-19 wurde laut Studienprotokoll unabhängig vom Schweregrad als SUE gezählt, bei dem PT schwere COVID-19 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Daher wird der Effekt als nicht klinisch relevant erachtet.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; CSS: Clinical Summary Score; EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions - visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MWD: Mittelwertdifferenz; PGIS: Patient Global Impression of Severity; OSS: Overall summary score; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes UE; TSS: Total symptom score; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Forxiga [®] ist bei erwachsenen Patient:innen indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion.	Ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie

das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Morbidität

Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität

Für die **Zeit bis zum ersten Erreichen des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (Hazard Ratio [HR] [95%-KI]: 0,82 [0,73; 0,92]). Dies stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für die **Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (HR [95%-KI]: 0,77 [0,67; 0,89]).

Auch für die **Gesamtzahl an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz, inklusive wiederkehrender Ereignisse**, ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,72 [0,60; 0,85]).

Erfordert eine Herzinsuffizienz eine stationäre Behandlung, geht dies in der Regel mit einer für die Patient:innen spürbaren und somit patientenrelevanten Verschlechterung der Erkrankung einher. Auch das Risiko für erneute Hospitalisierungen erhöht sich deutlich. Die Vermeidung von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz stellt ein wesentliches Therapieziel bei der HFpEF dar, insbesondere da es sich hierbei grundsätzlich um schwerwiegende und Prognose-verschlechternde Ereignisse handelt, die insbesondere das Mortalitätsrisiko erhöhen. Zudem verursachen die häufigen Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz eine immense finanzielle Belastung für das deutsche Gesundheitssystem.

Vor diesem Hintergrund ist die Vermeidung von Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen durch Dapagliflozin von hoher klinischer Relevanz und stellt eine große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch langfristige Abwesenheit von schwerwiegenden Symptomen dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Hospitalisierung aus jeglichem Grund

Für die **Gesamtzahl an Hospitalisierungen aus jeglichem Grund** ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,90 [0,82; 0,98]). Hospitalisierungen bilden schwerwiegende Verschlechterungen des Gesundheitszustandes ab und sind unabhängig von ihrer Ursache patientenrelevant. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Gesundheitszustand

PGIS

Für den **Anteil an Patient:innen ohne Verschlechterung im PGIS** bis Monat 8 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 1,03 [1,01; 1,06]). Das Ergebnis des PGIS wird auch für den Zeitpunkt zur Studienabschlussvisite bestätigt (RR [95%-KI]: 1,03 [1,00; 1,06]). Dies stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

EQ-5D VAS

Die Euro Quality of Life 5 Dimensions – visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) reicht von einer Skala von 0 (schlechtester denkbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Zustand). Der Gesundheitszustand wird dabei durch die Patient:innen selbst bewertet. Für den **Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um 15 Punkte** bis Monat 8 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 1,12 [1,01; 1,25]). Dies stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) ist ein validierter krankheitsspezifischer Fragebogen zur Selbsteinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Patient:innen in der Indikation Herzinsuffizienz.

Im Folgenden sind die **Ergebnisse zum KCCQ** gemäß IQWiG-Methodik und der G-BA-VerfO für den Anteil an Patient:innen mit Verbesserung bzw. Verschlechterung um 15 Punkte bis Monat 8 aufgelistet (jeweils RR [95%-KI]):

KCCQ-Overall Summary Score (OSS)

- Verbesserung: 1,13 [1,04; 1,23]
- Verschlechterung: 0,84 [0,71; 0,99]

KCCQ-Total symptom score (TSS)

- Verbesserung: 1,11 [1,02; 1,20]
- Verschlechterung: 0,70 [0,61; 0,82]

KCCQ-Clinical Summary Score (CSS)

- Verbesserung: 1,11 [1,02; 1,21]
- Verschlechterung: 0,74 [0,63; 0,86]

Die Ergebnisse des KCCQ zur Verbesserung bzw. der Verschlechterung um 15 Punkte wird auch für den Zeitpunkt zur Studienabschlussvisite bestätigt.

Insgesamt zeigt sich eine über alle Domänen des KCCQ-OSS und über alle betrachteten Operationalisierungen des KCCQ konsistente Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Dapagliflozin. In Anbetracht der schwerwiegenden negativen Auswirkungen der Herzinsuffizienz-Symptomatik und der damit verbundenen starken Einschränkungen körperlicher Aktivitäten stellen diese Ergebnisse eine deutliche, für die Patient:innen spürbare und somit patientenrelevante Verbesserung der Lebensqualität unter Dapagliflozin dar.

Die Verbesserung der Lebensqualität ist eines der wesentlichen Therapieziele gemäß deutschen und internationalen Leitlinien. Die unter Dapagliflozin gezeigte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entspricht einer in der vorliegenden Indikation bisher nicht gezeigten deutlichen Verbesserung der Lebensqualität und ist zudem vor dem Hintergrund der limitierten Therapieoptionen als besonders relevant zu erachten. Zusammenfassend wird für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Unerwünschte Ereignisse

Für die **Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse (UE)** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,94 [0,91; 0,97]). Dies stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Für die **Gesamtrate UE unter Ausschluss von Folgekomplikationen** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,94 [0,90; 0,98]). Dies stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Da alle COVID-19 (Coronavirus-Krankheit 2019, Coronavirus Disease 2019)-assoziierten Ereignisse laut Studienprotokoll der DELIVER-Studie unabhängig vom Schweregrad als schwerwiegendes UE (SUE) gewertet wurden, wurde die Gesamtrate SUE ohne jegliche COVID-19-assoziierte Ereignisse bzw. ohne milde/moderate COVID-19-assoziierte Ereignisse berechnet, um eine Auswertung der SUE-Gesamtrate unter Ausschluss des Einflusses der milden bzw. moderaten COVID-19 assoziierten Ereignisse zu ermöglichen. Hinsichtlich der **SUE unter Ausschluss der COVID-19-assoziierten Ereignisse** zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dapagliflozin+SoC (RR [95%-KI]: 0,94 [0,89; 0,99]), welcher auch durch die Analyse der **SUE unter Ausschluss der milden/moderaten COVID-19-assoziierten Ereignisse** bestätigt wird (RR [95%-KI]: 0,94 [0,89; 1,00]). Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

SUE nach SOC und PT

Im Folgenden sind die **SUE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)**, bei denen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen, mit den dazugehörigen Effektmaßen und der Zusatznutzenableitung aufgelistet:

- SOC: Herzerkrankungen (Relatives Risiko [RR] [95%-KI]: 0,91 [0,83; 1,00]): **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**
- PT: Herzinsuffizienz (RR [95%-KI]: 0,82 [0,71; 0,94]): **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**
- SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (RR [95%-KI]: 0,59 [0,45; 0,76]): **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**
- PT: COVID-19 (RR [95%-KI]: 1,27 [1,03; 1,57])
COVID-19 wurde unabhängig vom Schweregrad als SUE gezählt, bei den schweren COVID-19-Erkrankungen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Daher wird der Effekt als nicht klinisch relevant erachtet.

Gesamtbeurteilung der unerwünschten Ereignisse

Die Studie DELIVER bestätigt das bekannte Sicherheitsprofil von Dapagliflozin und zeigt, dass die Behandlung mit Dapagliflozin sicher und gut verträglich ist. Überdies zeigen sich patientenrelevante Vorteile bei den Gesamtraten der UE, den Gesamtraten der SUE unter Ausschluss der COVID-19-assoziierten Ereignisse, den SUE aus der SOC Herzerkrankungen sowie der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Studie DELIVER zeigen sich in der Gesamtschau patientenrelevante Vorteile einer Behandlung mit Dapagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen sowie der Begleitsymptome zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos, bei einer Vielzahl von patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere:

- eine signifikante Verbesserung des primären kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz von beträchtlichem Ausmaß (HR [95%-KI]: 0,82 [0,73; 0,92]);
- eine signifikante Reduktion der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (HR [95%-KI]: 0,77 [0,67; 0,89]), sowie der Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,72 [0,60; 0,85]), bei denen auch wiederkehrende Ereignisse berücksichtigt werden, von erheblichem Ausmaß;

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- eine signifikante Reduktion der Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aus jeglichem Grund (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,90 [0,82; 0,98]) von beträchtlichem Ausmaß;
- sowie eine für die Patient:innen in der vorliegenden Indikation bisher nicht gezeigte deutliche und spürbare Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in allen Dimensionen des validierten Fragebogens KCCQ von beträchtlichem Ausmaß, beispielsweise für den Anteil an Patient:innen mit einer Verbesserung des KCCQ-OSS um 15 Punkte (RR [95%-KI]: 1,13 [1,04; 1,23] und für den Anteil an Patient:innen mit einer Verschlechterung des KCCQ-OSS um 15 Punkte (RR [95%-KI]: 0,84 [0,71; 0,99]) zum präspezifizierten Zeitpunkt zu Monat 8.
- Darüber hinaus zeigen sich klinisch relevante, statistisch signifikante Vorteile beim Gesundheitszustand, gemessen am Anteil der Patient:innen ohne Verschlechterung im PGIS (RR [95%-KI]: 1,03 [1,01; 1,06]) und am Anteil der Patient:innen mit Verbesserung der EQ-5D VAS um 15 Punkte (RR [95%-KI]: 1,12 [1,01; 1,25]). Letzteres ist besonders bemerkenswert, da bisher noch in keinem Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation Herzinsuffizienz ein Zusatznutzen für den Endpunkt EQ-5D VAS gezeigt werden konnte.

Die Behandlung mit Dapagliflozin zeichnete sich in den bisherigen klinischen Studien durch hohe Sicherheit und gute Verträglichkeit aus. Dies wird in der Studie DELIVER überzeugend bestätigt. In der Gesamtschau der UE zeigen sich überwiegend Vorteile von Dapagliflozin gegenüber der zVT, insbesondere bei den Gesamtraten der UE (Ausmaß gering), den Gesamtraten der SUE unter Ausschluss der COVID-19-assoziierten Ereignisse (Ausmaß gering), den SUE der SOC Herzerkrankungen (Ausmaß gering) und des PT Herzinsuffizienz (Ausmaß beträchtlich), sowie bei SUE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Ausmaß erheblich). Mit Ausnahme von COVID-19 zeigte sich für kein SUE nach SOC oder PT ein statistisch signifikanter Nachteil. Da COVID-19 in der DELIVER Studie unabhängig vom Schweregrad als SUE gezählt wurde und sich bei den schweren COVID-19-Erkrankungen kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte, wird der Effekt bei COVID-19 als nicht klinisch relevant erachtet.

Wie die DELIVER-Studie zeigt, adressiert die Gabe von Dapagliflozin bei Patient:innen, die bereits eine optimierte Standardbehandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen und der Begleitsymptome zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos erhielten, bedeutsame patientenrelevante Therapieziele bei der Behandlung der HFpEF gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) zur Herzinsuffizienz. Konkret ist hervorzuheben, dass Dapagliflozin:

- eine deutliche Verbesserung der kardiovaskulären Morbidität bewirkt und insbesondere die Zahl der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz verringert,
- zu einer deutlichen patientenrelevanten und bisher in dem Indikationsgebiet der HFpEF nicht gezeigten Verbesserung der Lebensqualität führt,
- signifikante Vorteile in Bezug auf Verträglichkeit und Sicherheit, insbesondere der Reduktion unerwünschter Ereignisse, aufweist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dapagliflozin adressiert damit die Therapieziele der NVL, die Rate an Krankenhaus-einweisungen zu verringern, die Symptome zu mildern und die Lebensqualität und soziale Teilhabe der Patient:innen zu verbessern bzw. zu erhalten.

Gemäß Verfahrensordnung des G-BA wird demnach gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine für die Patient:innen spürbare Linderung der Erkrankung sowie eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen. Für die Behandlung mit Dapagliflozin ergibt sich daher im Vergleich zur zVT insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

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

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

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

Es handelt sich bei der Herzinsuffizienz um ein komplexes klinisches Syndrom, das durch strukturelle und/oder funktionelle Veränderungen des Herzens verursacht wird. Bei Patient:innen mit einer Herzinsuffizienz ist das Herz nicht in der Lage, die Peripherie ausreichend mit sauerstoffreichem Blut zu versorgen. Typische Symptome sind Atemnot, Müdigkeit/Erschöpfung und Flüssigkeitsretention. Aufgrund des chronisch progredienten Verlaufs der Herzinsuffizienz sind normaler Alltag und Lebensqualität der Patient:innen stark eingeschränkt. Mit zunehmendem Schweregrad treten Beschwerden dann nicht mehr nur unter Belastungsbedingungen, sondern bereits im Ruhezustand auf.

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz nimmt überproportional mit dem Alter zu, da die Erkrankung meist erst im höheren Lebensalter auftritt. Die Herzinsuffizienz weist eine hohe Sterblichkeit auf (die 5-Jahres-Mortalität liegt bei 43%) und ist für mehr Todesfälle verantwortlich als die meisten Krebsarten.

Die Einstufung der Erkrankung in zwei Hauptformen erfolgt anhand der gemessenen linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF):

- Die **Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)** ist definiert durch eine LVEF $\leq 40\%$.
- Die **Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)** ist definiert durch eine LVEF $>40\%$.

Bei der HFpEF wird die Herzkammer aufgrund von myokardialer Steifheit und diastolischer Dysfunktion unzureichend mit Blut gefüllt. Daher ist trotz Ejektionsfraktion im normalen oder erhöhten Bereich die Pumpfunktion des Herzens nicht ausreichend, um den Sauerstoffbedarf des Körpers zu decken.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die für das vorliegende Dossier relevante Zielpopulation ergibt sich aus der Zulassungserweiterung von der Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bei Erwachsenen auf das gesamte Spektrum erwachsener Patient:innen mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz. Die hier relevante Zielpopulation umfasst somit Patient:innen mit einer symptomatischen, chronischen HFpEF, definiert durch eine LVEF >40%.

Diese Zielpopulation entspricht der Studienpopulation der Studie DELIVER, in der Dapagliflozin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuell optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz und weiterer zugrundeliegender Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit (KHK), Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos, verglichen wurde. Diese entspricht vollumfänglich der in der Zulassungserweiterung von Forxiga® definierten Population.

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

Die Herzinsuffizienz ist eine chronisch progrediente Erkrankung, gekennzeichnet durch eine hohe Sterblichkeit und Morbidität. Zudem ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität, u. a. durch die starke Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit und die Verschlechterung der Symptomatik, stark beeinträchtigt. Die Herzinsuffizienz-Symptomatik ist gekennzeichnet durch Atemnot, Ödeme, Herzrasen, Herzrhythmusstörungen und eine generell schnelle Erschöpfung durch die Verschlechterung der Pumpfunktion des Herzens. Im Verlauf der Erkrankung steigt das Risiko einer stationären Behandlung aufgrund kardialer Dekompensation. Die Herzinsuffizienz allgemein ist der häufigste Grund für Hospitalisierungen überhaupt. Hospitalisierungen wirken sich insbesondere negativ auf Prognose, Symptomatik und Lebensqualität der Patient:innen mit Herzinsuffizienz aus. Zudem besteht für HFpEF-Patient:innen nach einmal erfolgter Hospitalisierung eine Rehospitalisierungsquote von etwa 85% innerhalb der folgenden fünf Jahre. Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen sind assoziiert mit einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko sowie einer kostenintensiven stationären medizinischen Versorgung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der hohe therapeutische Bedarf lässt sich explizit durch die Therapieziele gemäß NVL beschreiben:

- die Sterblichkeit der Patient:innen 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 Patient:innen zu verbessern bzw. zu erhalten,
- die körperliche Belastungsfähigkeit der Patient:innen zu verbessern,
- nachteilige Effekte auf die Entstehung bzw. den Verlauf von Komorbiditäten zu vermeiden oder zu verringern.

Anders als bei der Behandlung der HFrEF war die Therapiesituation für Patient:innen mit HFpEF lange Zeit unbefriedigend: Es gab keine spezifisch für die HFpEF zugelassenen Medikamente, es wurden nur die zugrundeliegenden Erkrankungen/Komorbiditäten sowie Symptome behandelt und Therapiemöglichkeiten, die die Morbidität und Mortalität nachweislich verbesserten, fehlten. SGLT2-Inhibitoren wie Dapagliflozin sind nun die ersten spezifisch für die HFpEF zugelassenen Therapieoptionen, die das kombinierte Risiko für kardiovaskulären Tod, Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung oder notfallmäßigen Arztkontakt mit Notwendigkeit einer intravenösen Behandlung reduzieren können.

Somit deckt Dapagliflozin den therapeutischen Bedarf und adressiert die relevanten Therapieziele bei der Behandlung der HFpEF gemäß NVL, indem es Krankenhauseinweisungen verhindert, die Symptomatik lindert und die Lebensqualität verbessert. Patient:innen in der Studie DELIVER, die bereits eine optimierte Standardbehandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen und der Begleitsymptome zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos erhielten, profitierten durch die zusätzliche Gabe von Dapagliflozin. Während ein positiver, jedoch nicht statistisch signifikanter Trend bei der Verringerung der Mortalität gezeigt wurde, erzielten die Patient:innen eine deutliche Verbesserung der kardiovaskulären Morbidität, der Hospitalisierungen und des Gesundheitszustands. Die Behandlung mit Dapagliflozin führt dabei zu schnellen Verbesserungen: Eine statistisch signifikante Verbesserung des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz trat bereits nach 13 Tagen ein, eine statistisch signifikante Verringerung der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz nach 16 Tagen. Die Patient:innen erreichten des Weiteren eine in der vorliegenden Indikation bisher nicht gezeigte deutliche und spürbare Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in allen Dimensionen des validierten Fragebogens KCCQ. Gleichzeitig zeigte sich eine gute Verträglichkeit, insbesondere aufgrund von seltener auftretenden unerwünschten Ereignissen. Dapagliflozin ist unabhängig von der Ejektionsfraktion wirksam und kann damit auch eingesetzt werden, wenn die LVEF noch nicht bekannt ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Forxiga [®] ist bei erwachsenen Patient:innen indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion.	970.211 - 1.069.647
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Forxiga® ist bei erwachsenen Patient:innen indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion.	Gesamte Zielpopulation	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	970.211 – 1.069.647
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Forxiga [®] ist bei erwachsenen Patient:innen indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion.	944,72 €

Quelle: Der Preis gibt den Stand der Lauer-Taxe vom 15. Dezember 2022 wieder.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Forxiga [®] ist bei erwachsenen Patient:innen indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion.	Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, KHK, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos	Gesamte Zielpopulation	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. KHK: Koronare Herzkrankheit				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Dapagliflozin wird einmal täglich in der zugelassenen Wirkstärke (5 mg oder 10 mg Dapagliflozin) verabreicht. Die empfohlene Dosierung liegt bei 10 mg Dapagliflozin einmal täglich. In der DELIVER-Studie wurde Dapagliflozin zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen (SoC) angewendet.

Basierend auf der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund begrenzter Erfahrung wird der Beginn einer Behandlung mit Dapagliflozin bei Patient:innen mit einer GFR <25 ml/min nicht empfohlen.

Bei Patient:innen mit leichter oder moderater Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patient:innen 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 4.2 und 5.2).

Zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei Kindern im Alter von 10 Jahren und älter ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Für Kinder unter 10 Jahren liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dapagliflozin zur Behandlung der Herzinsuffizienz oder zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Dapagliflozin ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise bestehen für Patient:innen mit Nierenfunktionsstörung, Leberfunktionsstörung, Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels und/oder Hypotonie, diabetische Ketoazidose, nekrotisierende Fasziiitis des Perineums (Fournier-Gangrän), Harnwegsinfektionen, ältere Patient:innen (≥ 65 Jahre), infiltrative Kardiomyopathie, chronische Niereninsuffizienz, Amputation der unteren Gliedmaßen, Urin-Laborauswertungen und Lactose.

Erfahrungen mit Dapagliflozin bei Patient:innen mit NYHA-Klasse IV sind begrenzt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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